

**РОЩИНА МАРИЯ ОЛЕГОВНА**

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

14.01.01 – акушерство и гинекология

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Уфа – 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель-**

**Башмакова Надежда Васильевна**

доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Тетелютина Фаина Константиновна**

доктор медицинских наук, профессор,

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии, заведующая кафедрой

**Казачкова Элла Алексеевна**

доктор медицинских наук, профессор,

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии, профессор кафедры

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита диссертации состоится «9» апреля 2015 года в \_\_\_ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.006.06 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 450000, г. УФА, ул. Ленина, д 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан « 9 » февраля 2015 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук

**Валеев Марат Мазгарович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности.**

Миома матки и гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) представляют собой чрезвычайно важную, сложную и многогранную проблему практической гинекологии, при этом у 30 - 85% женщин диагностируется сочетание этих патологических состояний, что существенно повышает риск неопластической трансформации (Адамян Л.В., 2006; Вихляева Е.М., 2007; Савельева Г.М., 2007; Engman M., 2009; Тихомиров А.Л., 2012;).

В литературе широко обсуждается роль нарушений гормонально-рецепторных взаимодействий в развитии ГПЭ, которые модулируются специфическими цитоплазматическими и ядерными рецепторами (Стрижаков Н.В., 2008; Казачкова Э.А., 2013). Эти нарушения при ГПЭ могут быть связаны и с дефицитом рецепторов к прогестерону (РП) в клеточных элементах слизистой тела матки (Кузнецова И.В., 2009; Сухих Г.Т., 2010), а также с относительным дисбалансом в отношении числа рецепторов эстрогена (РЭ). Данные исследований о возможности развития ГПЭ на фоне отсутствия гормональных нарушений свидетельствуют в пользу наличия механизмов формирования гиперплазии эндометрия, связанных с локальным нарушением регуляции клеточной пролиферации и местными изменениями тканевого обмена (Steinbakk A., 2011; Думановска М.Р., 2013). Индикаторами пролиферативной активности являются факторы роста и маркеры пролиферации, необходимые для репликации геномной ДНК (Allison К.Н., 2008; Коган Е.А., 2013). Внедрение в клиническую практику органосохраняющих оперативных вмешательств определяет необходимость раннего выявления гиперплазии всех локализаций, прогнозирование риска их развития и рецидивов, определение маркеров, являющихся предикторами развития патологической пролиферации (Бреусенко В.Г., 2007; Попов Э.Н., 2010).

Эмболизация маточных артерий (ЭМА) – современный высокоэффективный метод органосохраняющего лечения у больных с лейомиомой матки (Тихомиров А.Л. 2006; Тетелютина Ф.К., 2008; Доброхотова Ю.Э., 2014). Оценка состояния эндометрия после ЭМА по поводу миомы матки в настоящее время проведена в единичных отечественных исследованиях (Литвинова Н.А., 2009; Савельева Г.М., 2011), в которых авторы приходят к выводу, что пациенткам с сочетанием миомы матки и ГПЭ целесообразно назначение гормональной терапии после ЭМА гестагенами или оральными контрацептивами или проведение абляции эндометрия при реализованной репродуктивной функции.

Остается неясно, есть ли различия во влиянии ЭМА на эндометрий в репродуктивном и пременопаузальном возрасте, не разработан способ прогнозирования развития ГПЭ после ЭМА. Возможно ли определить пролиферативный потенциал эндометрия после ЭМА на основе иммуногистохимических параметров? Оценка влияния ЭМА на гиперпластические процессы эндометрия и создание алгоритма ведения пациенток с сочетанной патологией в постэмболизационный период позволит

оптимизировать тактику лечения с точки зрения эффективности, целесообразности и затрат, углубить понимание влияния ЭМА на состояние слизистой полости матки.

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

**Задачи исследования:**

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

**Научная новизна.** Изучены возрастные особенности влияния ЭМА на рецепторный аппарат эндометрия, его пролиферативную активность у пациенток позднего репродуктивного и перименопаузального возраста, особенности течения постэмболизационного периода и у пациенток с исходной гиперплазией эндометрия и без нее. На основании уровня экспрессии маркера пролиферации Ki-67 в эпителии желез и строме эндометрия создано решающее правило прогноза риска развития гиперплазии эндометрия после ЭМА по поводу миомы матки.

**Теоретическая и практическая значимость.** Изучены клинические особенности периода после ЭМА у пациенток репродуктивного и перименопаузального возраста, проведена сравнительная характеристика иммуногистохимических параметров эндометрия у пациенток с изолированной и сочетанной с ГПЭ миомой матки до и после ЭМА. Оптимизирована тактика ведения пациенток с сопутствующей миоме матки доброкачественной гиперплазией эндометрия при эмболизации маточных артерий. Обоснован алгоритм ведения пациенток с ГПЭ при проведении современного малоинвазивного органосохраняющего метода лечения миомы – ЭМА.

**Методология и методы исследования.** Данная работа носила характер открытого проспективного рандомизированного исследования. На первом этапе в результате проведенного комплексного обследования в исследование было включено 100 женщин с миомой матки, которым в качестве лечения планировалось проведение ЭМА. Гистологическое подтверждение гиперпластического процесса в эндометрии определяло принадлежность к основной группе, отсутствие патологии – к группе сравнения. Вторым этапом было выполнение ЭМА и комплексное динамическое наблюдение в течение года, в том числе иммуногистохимическое исследование через 6 месяцев. Комплексное обследование включало в себя клинико-anamnestические,

инструментальные и лабораторные методы, результаты которых в дальнейшем были проанализированы и подвергнуты статистической обработке.

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

1. Проведение эмболизации маточных артерий оправдано при сочетании миомы матки и типичной гиперплазии эндометрия в качестве самостоятельного метода лечения.

2. Иммуногистохимическое исследование с определением маркера пролиферации Ki-67 имеет прогностическую значимость в оценке риска формирования гиперплазии эндометрия после эмболизации маточных артерий по поводу миомы матки.

3. Использование алгоритма прогнозирования развития гиперпластического процесса эндометрия после ЭМА на основе решающего правила с учетом уровня маркера пролиферации в эпителии желез и строме эндометрия у пациенток с сочетанной и изолированной миомой матки позволяет оптимизировать применение эмболизации маточных артерий в интересах получения устойчивого результата лечения.

### **Степень достоверности, апробация работы, личное участие автора.**

Достаточный массив фактических данных, избранный дизайн и методы исследования, адекватные сформулированным в работе целям и задачам, корректный и разносторонний статистический анализ обеспечили достоверность полученных результатов, сформулированных выводов, положений и рекомендаций.

Основные положения диссертации представлены в докладе на научно-практической конференции «Инновационные технологии в охране здоровья матери и ребенка», специализированной выставке «Дитя и Мама» (Екатеринбург 2012); доложены на научно – практической конференции с международным участием «Нерешенные вопросы акушерства и гинекологии» (Екатеринбург 2014); на заседании ученого совета на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации (2014).

Автор лично участвовал в получении исходных данных, проведении гинекологических операций (гистероскопии, лечебно-диагностическое выскабливание, резектоскопия, лапароскопическая гистерэктомия), стационарном и амбулаторном лечении пациенток, статистической обработке, интерпретации полученных научных данных, подготовке публикаций по выполненной работе.

**Внедрение результатов работы в практику.** Результаты исследования внедрены в работу гинекологического отделения Городской больницы 41 (г. Екатеринбург). Основные положения исследования используются в педагогической практике Центра образовательных технологий ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России (Лекционный курс для ординаторов по специальности «Акушерство и гинекология»; Образовательные программы циклов тематического усовершенствования «Эндокринология в акушерстве и гинекологии», «Эндоскопия в акушерстве и гинекологии»).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, отражающих ее основное содержание, 4 из них в ведущих рецензируемых научных журналах, определенных ВАК Минобрнауки России

**Структура и объем работы.** Работа изложена на 138 листах машинописного текста. Диссертация состоит из введения; 5 глав, посвященных обзору литературы, материалам и методам исследования, результатам, полученным в ходе выполнения работы, и их обсуждению; выводов; практических рекомендаций, а также списка литературы; содержит 20 таблиц, 28 рисунков. Библиографический указатель включает 181 источник, из них 95 – русских и 86 – зарубежных.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** Для достижения цели работы на базе гинекологического отделения ООО «Городская больница №41» (г. Екатеринбург) в период с 2010 по 2012 гг. в исследование было включено 100 женщин с миомой матки, которым в качестве лечения в дальнейшем была проведена ЭМА. Обследование и динамическое наблюдение включало: оценку клинических симптомов заболевания, исследование гормонального профиля, УЗИ с доплерометрией, гистероскопию, лечебно-диагностическое выскабливание с гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями (до ЭМА и пайпель-биоптата через 6 месяцев после ЭМА).

Разделение пациенток на группы производилось по наличию гиперплазии эндометрия по результатам гистологического исследования соскоба эндометрия на первом этапе.

1 группа основная - 60 больных с миомой матки, сочетанной с гиперпластическим процессом эндометрия,

2 группа сравнения - 40 пациенток с миомой матки и эндометрием, соответствующим фазе цикла.

Пациентки обеих групп разделены по возрасту на 2 подгруппы:

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

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

Критериями включения являлось наличие у больных миомы матки и показаний к оперативному лечению, доброкачественная гиперплазия или отсутствие патологии эндометрия, а также предоставление письменного информированного согласия пациентки на обследование, отказ от оперативного лечения в пользу проведения ЭМА.

Критериями исключения явились: атипичная гиперплазия эндометрия и шейки матки (дисплазия, рак шейки матки), субсерозные миомы на тонком основании («ножке»), подозрение на саркому матки (быстрый рост миомы, высокая скорость артериального кровотока в узловых образованиях матки в совокупности с низким индексом резистентности), новообразования яичников, острые воспалительные заболевания органов малого таза и обострения

хронических, непереносимость контрастного вещества, тяжелое соматическое состояние, отказ от участия в предлагаемом обследовании.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза на аппарате «Sonolineantares» фирмы Siemens с использованием мультисекторных датчиков трансабдоминального частотой 2,5-5 МГц и трансвагинального 3,6-8 МГц с последующей цветовой доплерометрией, которую проводили в маточных артериях, а также миоматозных узлов, исчисляя максимальную систолическую скорость кровотока (PS), конечную диастолическую скорость кровотока (ED), систоло-диастолическое соотношение (S/D) и индекс резистентности (RI). Объем тела матки и миоматозных узлов вычисляли по формуле Стрижакова Н.В.:  $0,523 \times (A \times B \times C)$ , где А — продольный, В — переднезадний, С — поперечный размеры (функция Volumen в режиме двойного окна).

Жидкостную гистероскопию всем пациенткам перед ЭМА проводили на 12-14 день менструального цикла в условиях кратковременного внутривенного наркоза (фентанил, пропофол). При исследовании использовали жесткие диагностические гистероскопы типа HopkinsII (30°) (KarlStorzGmbH&Co, Германия), в качестве среды растяжения матки — стерильный физ. раствор или раствор глюкозы 5%. Также для исключения онкологических и предраковых процессов эндометрия проводили лечебно-диагностическое выскабливание.

Концентрацию гормонов в сыворотке крови определяли с использованием иммуноферментных тест-систем концерна «HofmannLaRoche» на автоматическом анализаторе Cobascore этой же фирмы (Швейцария), а также хемилюминесцентных тест-систем фирмы DPC на автоматическом анализаторе Immulite (США). Забор крови проводился утром, натощак из локтевой вены на 3-5й день менструального цикла для определения уровня ФСГ и Е2, на 22-25 день цикла - для прогестерона.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование соскобов эндометрия стадии поздней пролиферации проводили на базе ГБУЗ СО «Свердловское областное патолого-анатомическое бюро» г. Екатеринбург. С залитых в парафин фрагментов эндометрия изготавливали срезы, окрашивали гематоксилином, эозином и пикрофуксином по Ван Гизону, проводили морфологическое исследование. На основании гистологического заключения о состоянии эндометрия определялась принадлежность к группе.

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

распределения метки, интенсивность окраски и процент позитивно окрашенных клеток, путем подсчета не менее 1000 клеток в 10 полях зрения.

Все эндоваскулярные исследования и вмешательства проводили под местной анестезией в условиях рентгеноперационной, оснащенной ангиографической установкой фирмы Shimadzu.. Целью эмболизации, проводимой по общепринятой методике (Тетелютин Ф.К., 2008; Капранов С. А., 2013), являлась полная окклюзия сосудистого русла дистального отдела магистральной маточной артерии. Для этого использовали катетер Roberts 5F (COOK, США), эмболизирующие средства — частицы поливинилалкоголя (PVA) размерами от 300—1000 мкм. Введение эмболизата прекращалось при достижении остановки кровотока в маточных артериях, после чего проводилась контрольная ангиография маточных артерий.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета компьютерных программ Microsoft Excel 2007 и «Statistica 6,0» для Windows. В большинстве выборок распределение данных отличалось от нормального распределения показателей. В связи с этим статистическая обработка результатов проводилась непараметрическими методами (С. Гланц, 1999). Сравнение двух независимых выборок проводили на основании средних значений (M), медиан (Me) 25-й и 75-й процентиля (верхний и нижний квартиль) с использованием U-критерия Манна-Уитни, критерия Краскела-Уоллиса; критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05. Для оценки статистической значимости между процентными долями двух выборок (групп) использовали значение критерия углового преобразования Фишера ( $\phi$ ). Анализ корреляционных связей переменных проводился по методу Спирмена. (В.М. Зайцев и соавт., 2006; А.Е. Платонов, 2000; С. Гланц, 1999).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследуемые группы были стратифицированы по возрасту, сопоставимы по наследственной отягощенности, частоте перенесенных и хронических соматических заболеваний. Средний возраст больных составил в 1 основной группе 44,72 (36,0-49,25) года, во 2 - группе сравнения - 44,1 (34,0-50,0) года ( $p>0,05$ ).

Больные с сочетанной патологией достоверно чаще отмечали болезненный характер менструации с момента менархе, требующий приема обезболивающих препаратов: 88,30% по сравнению с больными изолированной миомой матки – 33,20%,  $p=0,025$ . Статистически значимые достоверные различия найдены при анализе частоты перенесенного эндометрита у пациенток пременопаузального возраста: 80,0% в 1Б подгруппе и 55,0 % в 2Б подгруппе ( $p=0,021$ ), что также чаще, чем у пациенток репродуктивного возраста обеих групп ( $p=0,012$ ). Полученные данные согласуются с фактами из литературных источников (Закаблукова С.В., 2005; Тихомиров А.Л., 2010; Коган Е.А., 2013), подтверждающих роль воспалительного генеза пролиферативных процессов.

Наиболее частыми нарушениями самочувствия были: обильные, длительные менструации (до 76,2% в основной группе и 72,0% в группе сравнения,  $p>0,05$ ) и боли, снижающие работоспособность (71,0% и 60,0%

соответственно,  $p=0,034$ ), а также нарушения функции смежных органов. Среди пациенток с патологией эндометрия старше 45 лет не отмечалось бессимптомного течения ( $p=0,030$ ), чаще встречались нарушения функции смежных органов: частые мочеиспускания, запоры (50% против 5-20% во всех остальных подгруппах,  $p=0,002$ ). На момент поступления ни у одной из пациенток репродуктивного возраста наступление беременности не было целью, однако первичное и вторичное бесплодие было отмечено у 5(8,3%) больных 1 группы и у 3(7,5%) 2 группы,  $p>0,05$ .

Длительность существования миомы матки с момента выявления заболевания до включения в данное исследование варьировала от 2х месяцев до 15 лет, медиана во 2 группе составила 4,3 (3,7-5,0) года против 3,7 (2,9-4,6) года в 1 группе ( $p>0,05$ ), несмотря на то, что значимо чаще пациенткам 1 группы - 48% ( $p=0,031$ ) назначались гормональные препараты (гестагены, антиандрогены, агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов) и проводилось хирургическое лечение (миомэктомия, внутриматочные вмешательства) - 36,6% по сравнению с пациентками 2 группы 27,5% и 30,0% соответственно,  $p=0,014$ . Общепринято, что существует 2 клинико-морфологических варианта развития миомы матки: простой и пролиферирующий (Кулаков В.И., 2007). В нашем исследовании быстрый рост миоматозных узлов зафиксирован у 72,7% (64,3-85,1) больных с сочетанной патологией и 92,0% (86,1-93,6) - в группе с изолированной миомой ( $p=0,021$ ), без значимых различий по подгруппам.

Значимо чаще у пациенток с сочетанной патологией наблюдается анемия II степени – у 13(21,7%) (в сравнении с 2 группой – 2(5,0%)), особенно после 45 лет – у 12(40%),  $p=0,027$ , тогда как в группе сравнения у пациенток старше 45 лет анемии II степени не было выявлено ( $p=0,004$ ). В 1 группе анемия I ст. при поступлении была в 30,0% случаев, во 2 группе - в 37,5% ,  $p>0,05$ .

В настоящее время пересмотрена доминирующая ранее концепция о ведущей роли гиперэстрогении в патогенезе гиперпластических процессов (Сидорова И.С., 2003) в пользу некоего синергизма пролиферирующего воздействия эстрадиола и прогестерона, а также нарушений концентрации и чувствительности рецепторов к половым стероидам, дисбаланса процессов пролиферации и апоптоза (Думановская М.Р., 2013).

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

Средний суммарный объем матки по данным УЗИ больше у пациенток с патологией эндометрия: 184,89(120,11-247,89) см<sup>3</sup> по сравнению с пациентками группы сравнения: 163,75(132,11-486,08) см<sup>3</sup>,  $p=0,04$ . Наибольший же размер доминантного узла найден у пациенток старшей возрастной группы без патологии эндометрия (2Б) – 275,2 (107,64-453,18) см<sup>3</sup> против 150,48-155,0 см<sup>3</sup> в остальных подгруппах ( $p=0,035$ ). Вероятно, это обусловлено большим удельным количеством узлов у пациенток с сочетанной патологией - 4,22 (3,34-

4,80) в сравнении с больными с изолированной миомой - 2,94 (2,44 – 3,34),  $p=0,041$ , что отражено на рисунке 1.

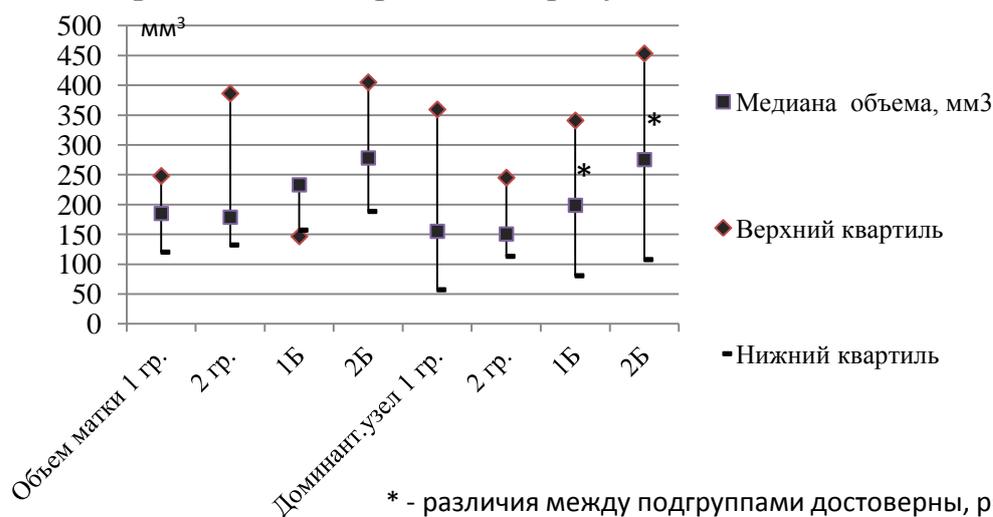


Рисунок 1 - Размеры матки и доминантного узла в основной группе и группе сравнения и в подгруппах пременопаузального возраста

У пациенток основной 1 группы выявлено снижение средних значений показателей сосудистого сопротивления: меньшая ED, и, как следствие, большее S/D, а также более низкий, чем в группе с изолированной миомой индекс резистентности - RI: 0,63 (0,58-0,68) и 0,73 (0,69-0,76) соответственно,  $p=0,035$ . Разница еще более очевидна между подгруппами репродуктивного возраста: 1А - RI=0,54 (0,50-0,59) и 2А - RI=0,69 (0,62-0,74),  $p=0,028$ .

Большинство пациенток 1 группы имели интерстициальное расположение узлов: 45,2 (34,04 - 51,36)%, тогда как в группе 2 более половины пациенток имели субмукозные узлы миомы 53,2 (42,55-54,2)%, однако различия не значимы,  $p>0,05$ . Атипичное (перешеечное) расположение, а также узлы в области дна достоверно чаще встречались у пациенток репродуктивного возраста с сочетанной патологией (подгруппа 1А- 15,10 (8,46-21,56)%),  $p=0,029$ .

Информативность гистероскопии в нашем исследовании составила 98,3%, у пациенток с патологией эндометрия достоверно чаще встречались такие признаки, как утолщение эндометрия - 96,05 (89,42-100,0)%, его складчатость, отечность, а также единичные или множественные полиповидные выросты при полиповидной форме гиперплазии ( $p=0,001$ ).

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

Подводя итог клиническому обследованию, мы пришли к выводу, что миома, сочетанная с гиперпластическим процессом эндометрия, чаще множественного характера, имеет более выраженные клинические проявления, вынуждая больных чаще и раньше применять тот или иной способ лечения. Данное наблюдение подтверждает мнение многих авторов о том, что патология эндометрия значимо усугубляет клинические проявления миомы (Xiangying H.,

2006; Литвинова Н.А., 2009; Савельева Г. М., 2013). Больные с изолированной миомой, ввиду нередко стертой клинической картины, попадают на эмболизацию с большими размерами доброкачественной опухоли и большей длительностью заболевания.

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

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

Учитывая, что исходно суммарный объем менструальных выделений был выше в группе с сочетанной патологией, очевидно, что динамика нормализации менструальной функции в этой группе более выражена. Значимое уменьшение объема и продолжительность кровопотери происходило уже в первые 3 месяца и к концу года после ЭМА составило 35,5% и 53,3% от исходных ( $p=0,001$ ) в основной группе и 29,5% и 43,8% соответственно от исходных в группе сравнения ( $p=0,001$ ). Инволюционные процессы, происходящие в матке после ЭМА, нередко сопровождались болевыми ощущениями разной интенсивности и продолжительности (Тихомиров А. Л., 2010). Наиболее активно этот процесс происходил в обеих группах в первые 6 мес., через 12 мес. болевой синдром отмечала 1 (3,3%) пациентка из первой группы и 1 (5,0%) - из второй.

Достоверного изменения содержания половых стероидов в периферической крови в течение 1 года после ЭМА нами выявлено не было, у пациенток старше 45 лет сохранялась тенденция к уменьшению значений эстрадиола и повышению цифр ФСГ (6,0-6,8 МЕ/л против 5,1-5,2 МЕ/л в репродуктивном возрасте,  $p=0,046$ ), что, по-видимому, может быть связано с возрастными изменениями.

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

«Миграция», или перемещение, миоматозных узлов происходила как в сторону полости матки, так и в сторону брюшной полости в течение всех 12 мес., чаще у пациенток репродуктивного возраста. Субмукозные узлы, как правило, в последующем рождались или оперативно удалялись. Нами выявлено, что у пациенток с сочетанными гиперпластическими процессами эндометрия экспульсия значимо чаще (до 20,0% по сравнению с 5% - во 2 группе,  $p=0,023$ ) сопровождалась обильными желтоватыми выделениями, ноющими болями и подъемом температуры до субфебрильных цифр (описанный Тихомировым А. Л. 2010, так называемый «мокрый» путь рождения узла). Мы полагаем, что развитие «мокрого» колликвационного асептического некроза, в отличие от коагуляционного предопределено первоначальной инфицированностью узла и гиперплазированной эндометрия у пациенток основной группы. Динамика уменьшения объемов матки и миомы отражена на рисунке 2.

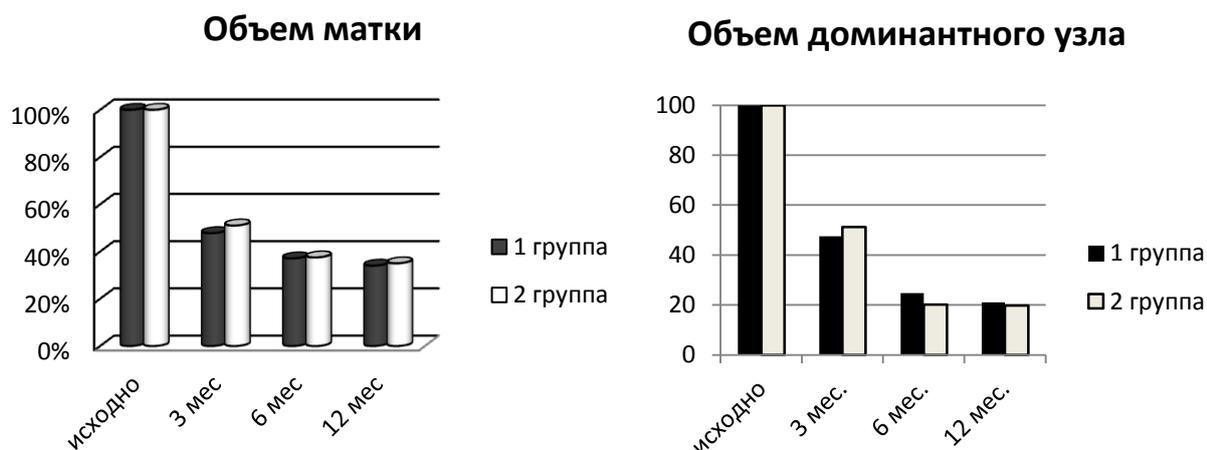


Рисунок 2 - Динамика уменьшения объема матки и доминантного узла относительно исходных размеров в основных группах в течение 12 мес.

Допплерометрия показала резкое снижение в первые сутки после ЭМА, затем постепенное повышение в течение года PS, ED, индекса резистентности RI и систоло-диастолического отношения ( $p<0,01$ ). К концу года после ЭМА систолическая скорость кровотока в маточных артериях у пациенток 1 и 2 группы составила соответственно 33,1 (30,5-35,1) см/сек и 34,0 (30,1-37,1) см/сек и оставалась в обеих группах ниже, чем до ЭМА ( $p=0,041$ ), диастолическая скорость же кровотока, систоло-диастолическое отношение и индекс резистентности через год после ЭМА в сравнении с данными показателями до ЭМА достоверно не изменились ( $p>0,05$ ) и не отличались в группах.

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

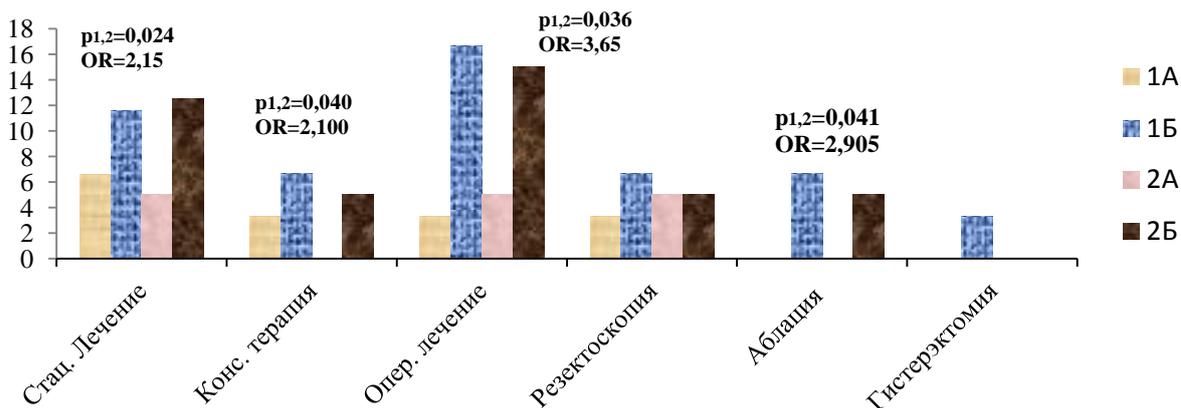


Рисунок 3 - Причины и частота проведения стационарного консервативного и оперативного лечения после ЭМА.

$P_{1, 2}<0,05$  - достоверные различия между подгруппами пременопаузального возраста

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

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

Таким образом, общая эффективность ЭМА по нашим данным в первой группе составил 93,3%, во второй группе - 95% ( $p>0,05$ ). У 3,3% женщин 1 группы и у 5% пациенток 2 группы мы расценили ЭМА как неэффективную,

вследствие восстановления кровоснабжения миоматозных узлов, а также сохраняющейся гиперполименореи и болевого синдрома.

В ходе контрольного морфологического исследования через 6 мес. нами выявлен рецидив гиперпластического процесса у 4 пациенток пременопаузального возраста: 3 случая простой железистой гиперплазии и 1 случай сложной гиперплазии (6,7% в 1 группе); и 1 случай появления простой железистой гиперплазии (2,5% во 2 группе),  $p > 0,05$ .

По результатам клинического анализа мы пришли к выводу о необходимости лечебно-диагностического выскабливания перед эмболизацией с двумя важными целями: максимально точно определить наличие гиперпластического процесса, а также избежать недооценки лечебной роли хирургического удаления гиперплазированного субстрата. Наши данные о формировании гиперплазии после ЭМА в 5,0% случаев частично расходятся с результатами Литвиновой Н.А. (2009), описавшей от 5 до 25% рецидивов. Мы считаем, что именно роль лечебного выскабливания, а не диагностической пайпель-биопсии является ведущей и уменьшает вероятность возникновения ГПЭ.

В течение нормального менструального цикла содержание РЭ и РП претерпевала закономерные колебания: уровень РЭ значительно повышается в позднюю фазу пролиферации, достигает пика в середине цикла и постепенно снижается на протяжении секреторной фазы, уровень РП становится максимальным в раннюю фазу секреции. В нашем исследовании мы производили лечебно-диагностическое выскабливание и пайпель-биопсию в перiovуляторную фазу – на 12-14 день цикла, ставя задачу объективизации оценки пиковых значений, в отличие от исследователей, занимающиеся проблемами бесплодия и использующих «окно имплантации» в секреторную фазу цикла (Казачков Е. Л., 2013).

Концентрация РЭ и РП варьировала не только в зависимости от фазы менструального цикла, но и от наличия патологического процесса в слизистой оболочке матки. Многие авторы отмечают наличие взаимосвязи с формой ГПЭ, указывая на высокое содержание РЭ при простой ГПЭ, уменьшение при сложной и, особенно, при атипичической (Chen Y., 2002; Коган Е.А., 2012; Чернуха Г.Е., 2013). Подобная закономерность прослеживается и в отношении РП. Снижение экспрессии сопряжено с нарушением сигнальных путей, регулирующих действие половых стероидов, часто сочетается с возрастанием экспрессии факторов роста и, вероятно, свидетельствует о формировании автономии клетки, возникновении резистентности к проводимой терапии.

В нашем исследовании достоверных различий в абсолютных значениях числа рецепторов к эстрадиолу и прогестерону между основной и группой сравнения не получено (РЭ в строме 36,9% и 49,5%, в железах 46,7% и 56,0%; РП в эпителии желез 66,5% и 65,4%, в строме 66,2% и 63,8% в 1 и 2 группах соответственно,  $p > 0,05$ ). Соотношение РЭ/РП (представлено на рисунке 4) в строме эндометрия у пациенток 1 группы меньше, чем у пациенток 2 группы: 0,54(0,30-0,70) и 0,69(0,54-0,97) соответственно ( $p > 0,05$ ). Достоверная разница данного показателя у пациенток репродуктивного возраста: 0,42(0,29-0,53) и

0,90(0,50-0,91) в 1А и 2А соответственно ( $p=0,005$ ). В подгруппе 1Б данный коэффициент составил в эпителии и в строме 0,66 и 0,42, тогда как в подгруппе 2Б - 1,0 и 0,89 соответственно, то есть у пациенток пременопаузального возраста основной группы имело место относительное уменьшение удельного числа рецепторов эстрадиола в эндометрии (рисунок 4).

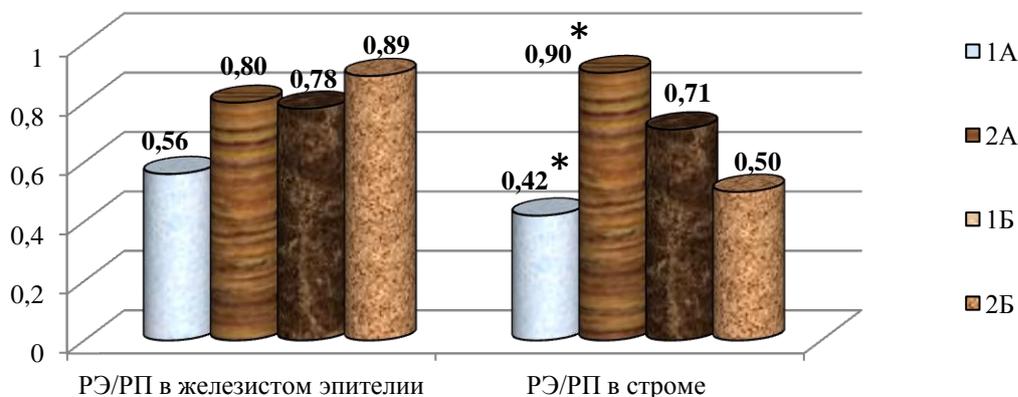


Рисунок 4 - Соотношение РЭ/РП в эпителии желез и строме эндометрия в подгруппах основных групп.

\* различие между подгруппами репродуктивного возраста значимое,  $p=0,005$ .

У пациенток репродуктивного возраста с патологией эндометрия – подгруппа 2А - число РЭ в стромальном компоненте значимо меньше по сравнению с аналогичной подгруппой группы сравнения: 25,00(17,50-42,50)% против 60,00(25,00-75,00)% ( $p=0,011$ ). Уровень РЭ был выше эпителии желез эндометрия в подгруппе 1А в сравнении с подгруппой 2А: 65,00(20,00-70,00)% и 21,50(12,25-37,50)% соответственно ( $p<0,05$ ), но значимо ниже, чем у пациенток той же группы пременопаузального возраста - 2Б - 80,00(75,00-85,00),  $p=0,035$ . Через 6 мес. после ЭМА в обеих группах число рецепторов прогестерона преобладало над числом рецепторов эстрадиола и в строме, и в эндометрии.

Сравнительный анализ данных до и после ЭМА показал, что имело место разнонаправленное изменение экспрессии рецепторов к эстрадиолу в железах эндометрия: у пациенток с исходной гиперплазией этот показатель оставался постоянным – 60%, тогда как у пациенток без патологии - незначительно уменьшился: от 70% к 60%, однако такие колебания не были статистически значимыми ( $p>0,05$ ).

Индекс РЭ/РП имел разные значения в основных группах, достоверно различаясь в стромальном слое эндометрия. В группе с исходной патологией эндометрия данный показатель был равен 0,54 и значимо повышался после ЭМА до 0,82,  $p=0,005$ . В группе сравнения индекс ЭР/РП не изменялся достоверно. При практически постоянном высоком уровне РП такие изменения обусловлены относительным повышением количества РЭ. Значение данного индекса в группе сравнения в строме колеблется в пределах 0,61 - 0,69( $p=0,045$ ). Высокое число рецепторов к прогестерону в строме и железах эндометрия у пациенток с гиперпластическим процессом описано и другими исследователями и связывается с ведущей ролью локальной гиперэстрогении,

которая, как и относительная прогестероновая недостаточность в тканях-мишенях, может приводить к увеличению числа РП (Сидорова И.С., 2008).

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

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

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

Экспрессия ядерного антигена Ki-67 значительно повышалась при переходе клеток из фазы G<sub>0</sub> в фазу S клеточного цикла, потенцируя увеличение скорости митотического деления клеток. Данные литературы относительно уровня экспрессии маркеров пролиферации Ki-67, PCNA и др. в железистом и стромальном компонентах эндометрия при ГПЭ достаточно противоречивы. Так, в одних исследованиях выявлено увеличение экспрессии маркеров пролиферации в гиперплазированном эндометрии (Озерская И.А., Белоусов М.А., Щеглова Е.А., 2002; Макаров О.В., 2003; Yokoyama Y., 2004), особенно при атипичической ГПЭ и раке эндометрия. В других получены данные о низкой экспрессии Ki-67 и PCNA по сравнению с пролиферативным эндометрием и отсутствие существенных различий при разных формах ГПЭ (Borgfeldt C., Andolf E., 2004; Hurskainen R., Terperi J., 2007). Согласно последним результатам (Чернуха Г.Е., Шигорева Т.В., 2011), в образцах гиперплазированного эндометрия были определены более низкие уровни маркеров пролиферации PCNA и Ki-67 по сравнению с эндометрием стадии пролиферации. Подобные результаты описывают ряд других авторов (Inoue M., 2001; Nyholm H.C., Nielsen A.L., Ottesen B., 2007; Randall T.C., Kurman R.G. et al., 2008). По мнению Y. Yokoyama и соавт., (2004), высокая экспрессия Ki-67 при ГПЭ является неблагоприятным прогностическим фактором и может свидетельствовать о начале неопластической трансформации. Разночтения могут быть связаны с

использованием биоптатов в разные фазы менструального цикла, а также вариациями в методике приготовления иммуногистохимических препаратов.

В соскобе эндометрия на 12-14 день менструального цикла до ЭМА в основной и группе сравнения уровень экспрессии Ki-67 выше в эпителии желез (медианы 32,08% и 17,00% в 1 и 2 группе соответственно,  $p=0,024$ ), чем в строме (18,24% и 11,94% соответственно,  $p>0,05$ ). Соотношение его содержания эпителий/stroma у пациенток с сочетанной патологией - 0,53, у пациенток без патологии эндометрия - 0,66 ( $p>0,05$ ). При анализе возрастных различий значения маркера пролиферации Ki-67 достоверно ниже у пациенток репродуктивного возраста группы сравнения: в строме - 6,18%, в железах - 10,45% ( $p=0,015$ ). Соотношение эпителий/stroma минимальное у молодых пациенток с сочетанной патологией - 0,46.

После эмболизации уровень маркера пролиферации Ki-67 практически не изменился и остался значимо меньше в строме эндометрия в основной группе (6,38%) по сравнению с группой без патологии эндометрия (12,38%),  $p=0,011$ , что представлено на рисунке 5. При этом в подгруппе 2Б медиана значения маркера пролиферации была после ЭМА достоверно больше и в строме (20%), и в эпителии (40%) по сравнению со всеми остальными подгруппами ( $p=0,005$ ).

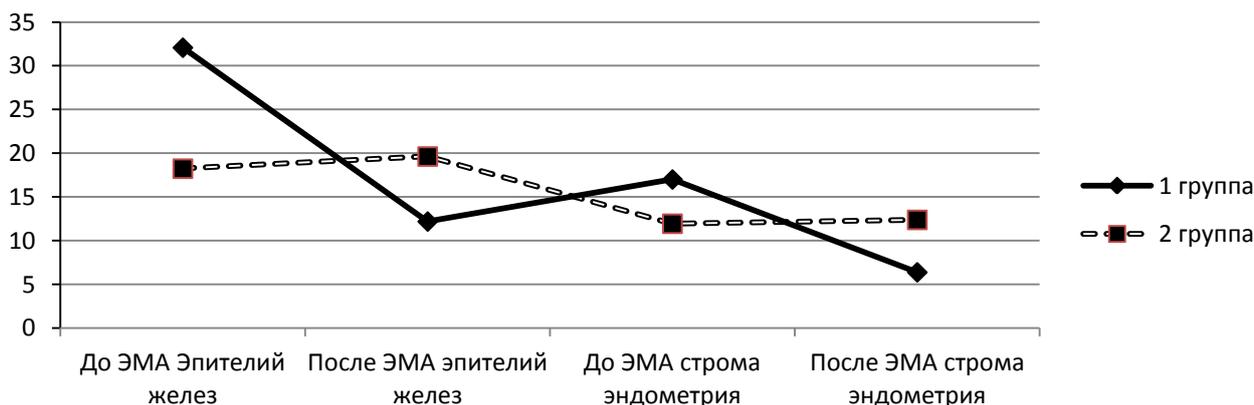


Рисунок 5 - Уровень экспрессии маркера Ki-67 до и после ЭМА

Корреляционный анализ показал существенную разницу в формировании взаимосвязей иммуногистохимических параметров между основной группой и группой сравнения: в группе с исходной гиперплазией эндометрия параметры Ki-67 в строме и эпителии напрямую умеренно связаны друг с другом до ЭМА ( $R=0,71$ ), и очень сильно в материале после ЭМА ( $R=0,98$ ). То же явление наблюдается во второй группе, не имеющей патологии эндометрия до ЭМА: Ki-67 в строме и эпителии до ЭМА связаны напрямую ( $R=0,84$ ), сильная положительная связь через 6 мес. после ЭМА ( $R=0,97$ ).

В результате дискриминантного анализа данных клинико – лабораторных и инструментальных параметров было разработано решающее правило прогнозирования формирования гиперпластического процесса эндометрия после ЭМА по поводу миомы матки, значимыми параметрами в котором стали исходное наличие гиперплазии эндометрия и процентное значение маркера

пролиферации Ki-67 в эпителии желез и в строме, и алгоритм ведения пациенток при эмболизации маточных сосудов (рисунок 6).



Рисунок 6. – Алгоритм ведения пациенток с миомой матки при эмболизации маточных артерий.

Через 6 мес. после ЭМА пациенткам с исходной доброкачественной гиперплазией определяли процентное содержание маркера пролиферации Ki-67 в эпителии желез эндометрия (коэффициент А), пациенткам с исходным нормальным эндометрием - в строме (коэффициент В).

Полученные значения использовали для вычисления прогностического индекса  $D_1$  и  $D_2$ :

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

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

При  $D_1$  более или равном 0 прогнозируется неизбежный рецидив гиперплазии эндометрия. При  $D_1$  менее 0 делается заключение о низком риске гиперплазии эндометрия.

2 группа:  $D_2 = B \times 0,02 - 0,30$ ;

где В – процентное содержание маркера пролиферации Ki-67 в строме эндометрия.

При  $D_2$  более 0 можно судить о низком риске появления гиперплазии эндометрия. При  $D_2$  менее или равном 0 прогнозируется неизбежное появление гиперплазии эндометрия.

Чувствительность алгоритма распознавания к элементам 1 и 2 групп 92,86% и 83,33% соответственно. Эффективность вычисления данного прогностического критерия, оцененная методом скользящего экзамена, составила до 95,5%, что позволяет предугадать риск формирования гиперпластического процесса после ЭМА у пациенток с сочетанной и изолированной миомой матки.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Полученные результаты позволяют применить предложенный алгоритм проведения эмболизации у пациенток с изолированной и сочетанной миомой матки и прогнозировать риск развития гиперпластического процесса в дальнейшем на основе иммуногистохимических параметров, что способствует оптимизации применения эмболизации маточных артерий в интересах получения устойчивого результата лечения.

## **ВЫВОДЫ**

1. Эмболизация маточных артерий у пациенток с сочетанием миомы матки и доброкачественным гиперпластическим процессом эндометрия оправдана в качестве первичного и самостоятельного метода лечения. Общая эффективность эмболизации у больных с сочетанием миомы матки и гиперплазии эндометрия составляет 93,3%, с изолированной миомой - 95% ( $p > 0,05$ ).

2. Течение постэмболизационного периода у пациенток с сочетанной патологией характеризуется большей вероятностью экспульсии узла ( $p = 0,035$ ), требующей своевременной госпитализации в стационар. У пациенток старше 45 лет с сочетанной и изолированной миомой матки после эмболизации достоверно чаще требуется стационарное лечение по сравнению с больными репродуктивного возраста ( $p = 0,024$ ,  $OR = 2,15$ ).

3. После эмболизации маточных артерий эндометрий без патологии определяется у 93,3% пациенток с исходной сочетанной и у 95,0% пациенток с изолированной миомой матки. Соотношение РЭ/РП в стромальном компоненте составляет 0,69, оставаясь постоянным у пациенток с неизменным эндометрием, и значимо повышается с 0,54 до 0,72 ( $p=0,005$ ,  $OR=3,01$ ) после эмболизации у пациенток с исходной гиперплазией эндометрия. Прогностической ценностью обладает показатель Ki-67 через 6 мес. после эмболизации в эпителии желез у пациенток с сочетанной миомой матки и в строме эндометрия у пациенток с изолированной миомой.

4. Разработанный способ прогнозирования формирования гиперпластических процессов позволяет с эффективностью 94,5% и чувствительностью 83,3% предполагать риск их развития после проведения эмболизации. Разработанный алгоритм позволяет оптимизировать тактику ведения пациенток с миомой матки и гиперпластическими процессами эндометрия при эмболизации маточных артерий.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1) Эмболизация маточных артерий может быть использована как первичный и самостоятельный метод для лечения пациенток с сочетанием миомы матки и гиперплазии эндометрия.

2) Перед проведением данного вмешательства рационально проводить комплексное предоперационное обследование пациенток: гистероскопия, лечебно-диагностическое выскабливание эндометрия на 12-14 день цикла; ультразвуковое исследование, доплерометрия; посев из цервикального канала на микрофлору. Проведение лечебно-диагностического выскабливания эндометрия всем пациенткам перед эмболизацией маточных артерий позволяет максимально точно оценить исходное состояние эндометрия и значимо уменьшить удельный вес развития гиперпластического процесса после нее,  $p=0,020$ .

3) Через 6 мес. после эмболизации необходимо проведение пайпель-биопсии эндометрия для гистологического и иммуногистохимического исследования с целью морфологической оценки состояния эндометрия. У пациенток, исходно имеющих гиперплазию эндометрия, необходимо исследовать экспрессию Ki-67 в эпителии желез эндометрия. У пациенток без патологии эндометрия (исходно) необходимо определить экспрессию Ki-67 в строме эндометрия.

4) Использование алгоритма и решающего правила прогнозирования риска формирования гиперплазии эндометрия способствует дифференцированному назначению профилактической гормональной терапии.

5) Динамическое наблюдение за пациентками после эмболизации маточных артерий с УЗИ контролем и доплерометрией периодичностью 4 раза в течение первого года и в дальнейшем 1 раз в год, что позволит лечащему врачу проследить не только положительный результат (регресс симптомов, узлов миомы), но и своевременно выявить возможные осложнения,

восстановление симптоматики, а также профилактировать возможное развитие гиперпластического процесса в эндометрии.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Рощина М.О. Оценка гистологических и иммуногистохимических изменений в эндометрии после проведения эмболизации маточных артерий по поводу миомы матки / Башмакова Н.В., Рощина М.О., Чистяков М.А. // Акушерство и гинекология.- 2012.- №8, ч.1. С.20-24**
2. **Башмакова Н.В. Дискуссионные вопросы тактики ведения пациенток с миомой матки, сочетающейся с гиперпластическими процессами эндометрия в постэмболизационном периоде (литературный обзор) / Башмакова Н.В., Рощина М.О. // Уральский медицинский журнал.- 2012.- №6. С.21-26**
3. **Башмакова Н.В. Отдаленные результаты эмболизации маточных артерий, ретроспективное исследование / Башмакова Н.В., Рощина М.О. // Уральский медицинский журнал.- 2012.-№11(103). С.21-27.**
4. Башмакова Н.В. Возрастные особенности становления менструальной функции после эмболизации маточных артерий по поводу миомы матки / Башмакова Н.В., Рощина М.О. // Репродуктивное здоровье в центре внимания медицинского сообщества: материалы III Конгресса акушеров-гинекологов УФО.- Екатеринбург, 2013. С.6-11
5. **Рощина М.О. Изменения маркера пролиферации Ki -67 при развитии гиперпластического процесса у пациенток с миомой матки после эмболизации маточных артерий / Рощина М. О., Башмакова Н. В. // Российский вестник акушера – гинеколога.- 2014.- №3. С.20-25**
6. Рощина М.О. Прогнозирование течения гиперпластических процессов эндометрия после эмболизации маточных артерий по поводу миомы матки / Рощина М.О. // Нерешенные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии: Материалы научно-практической конференции с международным участием посвященной 100-летию со дня рождения Р.А. Малышевой. - Екатеринбург, 2014. С.77-79
7. Чистяков М.А. Состояние гиперплазированного эндометрия у пациенток с миомой матки после эмболизации маточных артерий / Чистяков М.А., Рощина М.О., Башмакова Н.В. // Материалы IV Всероссийского съезда патологоанатомов. - Белгород, 2013. С.286-287.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ГПЭ – гиперпластический процесс эндометрия  
 Е2 – эстрадиол  
 ЛГ – лютеинизирующий гормон  
 РП – рецепторы прогестерона  
 РЭ – рецепторы эстрадиола  
 УЗИ – ультразвуковое исследование  
 ФСГ – фолликулостимулирующий гормон  
 ЭМА – эмболизация маточных артерий

РОЩИНА МАРИЯ ОЛЕГОВНА

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

14.00.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук



