

ИБРАГИМОВА ДЖАМИЛЯ МАГОМЕДОВНА

**СОСТОЯНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ,
ПЕРЕНЕСШИХ ЭМБОЛИЗАЦИЮ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ В
РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

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

Москва

2012

**Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном
учреждении высшего профессионального образования «Российский
национальный исследовательский медицинский университет имени
Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития России»**

Научный руководитель:

профессор кафедры акушерства и гинекологии
лечебного факультета №2
ГБОУ ВПО РНИМУ им.Н.И.Пирогова,
доктор медицинских наук, профессор

Ю.Э. Доброхотова

Официальные оппоненты:

профессор кафедры акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии ФГБОУ ВПО РУДН
доктор медицинских наук, профессор

М.Б. Хамошина

профессор кафедры акушерства и гинекологии
ФУВ МОНИКИ
доктор медицинских наук,
профессор

Н.А.Щукина

Ведущая организация:

Первый МГМУ имени И.М.Сеченова

Защита диссертации состоится «20» __ноября_____ 2012 г. в __ часов
на заседании Диссертационного совета Д.212.203.01.в ФГБОУ ВПО
«Российский университет дружбы народов» (117333, г. Москва, улица
Фотиевой, д.6)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВПО
«Российский университет дружбы народов» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-
Маклая, д.6)

Автореферат разослан «__» _____2012 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

И.М.Ордянец

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Одно из ведущих мест в структуре гинекологической заболеваемости у женщин репродуктивного возраста занимает миома матки (А.Л. Тихомиров, 2008). Несмотря на совершенствование методов профилактики, диагностики и лечения, частота встречаемости данной патологии не только не снижается, но и отмечается тенденция к ее неуклонному росту (Е.Танава с соавт., 2011).

Наряду с миомой матки, у пациенток репродуктивного возраста часто выявляется патология эндометрия, при этом клинические проявления миомы во многом определяются формой ГПЭ. Как известно, гиперплазия эндометрия представляет собой фактор риска формирования злокачественного процесса, частота развития которого на фоне гиперплазии без атипии составляет 1-5% (Т.А.Прокопьева с соавт., 2007), при рецидивировании или наличии атипической гиперплазии – до 32%.

На современном этапе существует широкий спектр лечебных мероприятий, позволяющих сохранить орган у пациенток с миомой матки (А.Л.Тихомиров, Ч.Г.Олейник, 2008; Agdi M., Tulandi T., 2010). Однако, несмотря на это, до настоящего времени более 50% больным миомой матки выполняется гистерэктомия. У каждой второй пациентки, перенесшей гистерэктомию, в послеоперационном периоде существует высокая вероятность развития, так называемого, постгистерэктомического синдрома, представляющего собой комплекс вегето-сосудистых, гормональных и психических нарушений, значительно ухудшающих качество жизни женщины. В связи с этим в настоящее время наиболее эффективным методом лечения миомы матки, позволяющим сохранить орган у пациенток с нереализованной репродуктивной функцией, является эмболизация маточных артерий (ЭМА) (Г.М.Савельева, В.Г.Бреусенко, С.А.Капранов, 2007; В.Б. Аксенова, 2011).

По мнению Г.М. Савельевой и соавт. (2009), восстановление фертильности у данных пациенток происходит за счет значительного уменьшения размеров миомы и связанного с этим восстановления архитектоники полости матки, проходимости интерстициального отдела маточных труб, топографии цервикального канала, сексуальной функции и психоэмоционального комфорта. Таким образом, выполнение ЭМА у больных миомой матки репродуктивного возраста является современным неинвазивным высокоэффективным методом лечения. Однако, до настоящего времени остаются нерешенными некоторые вопросы, касающиеся ведения постэмболизационного периода у пациенток репродуктивного возраста с сочетанной доброкачественной патологией эндо- и миометрия.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных миомой матки в сочетании с доброкачественной патологией эндометрия, перенесших эмболизацию маточных артерий в репродуктивном возрасте.

Задачи исследования

1. Изучить молекулярно-биологические особенности неоангиогенеза (VEGF), рецепторного статуса (ER α , ER β , PR) и функциональной активности плотных контактов клеток эндометрия (CLDN-3, CLDN-5) у больных миомой матки репродуктивного возраста с наличием сопутствующей гиперплазии эндометрия без атипии;
2. Оценить степень риска развития рецидива доброкачественной патологии слизистой оболочки матки в постэмболизационном периоде у больных миомой матки в сочетании с гиперплазией эндометрия на основании клинических данных, а также морфологических, молекулярно-биологических и иммуногистохимических исследований эндометрия;
3. Оценить эффективность применения препарата на основе дидрогестерона с целью противорецидивного лечения типичной гиперплазии эндометрия у больных миомой матки и ГПЭ репродуктивного возраста, перенесших ЭМА;
4. Провести комплексную оценку эффективности использования у больных с сочетанной патологией эндо- и миометрия диеногестсодержащего монофазного комбинированного орального контрацептива в пролонгированном режиме после процедуры ЭМА;
5. Разработать различные подходы к ведению постэмболизационного периода у больных миомой матки и типичной гиперплазией эндометрия на основании молекулярно-биологических (VEGF, ER, PR) и иммуногистохимических (CLDN-3, CLDN-5) методов исследования.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное молекулярно-биологическое и иммуногистохимическое исследование особенностей неоангиогенеза, рецепторного статуса и функционального состояния плотных контактов эндометрия больных миомой матки репродуктивного возраста с наличием и отсутствием сопутствующей доброкачественной гиперплазии слизистой оболочки матки.

Доказана необходимость назначения противорецидивного гормонального лечения гиперплазии эндометрия у больных миомой матки после процедуры ЭМА.

Впервые проведена оценка влияния различных видов гормонального лечения гиперплазии эндометрия без атипии у пациенток репродуктивного возраста с миомой матки, перенесших ЭМА, на активность неоангиогенеза, рецепторный статус и состояние плотных контактов клеток эндометрия.

Практическая значимость работы

Назначение противорецидивной гормональной терапии гиперпластических процессов эндометрия у больных миомой матки репродуктивного возраста в постэмболизационном периоде позволяет существенно снизить риск развития рецидива доброкачественной патологии слизистой оболочки матки и повысить качество жизни данных пациентов.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в работу гинекологических отделений Московской городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова, а также используются для обучения студентов, врачей – интернов, ординаторов и аспирантов Кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета №2 РНИМУ имени Н.И.Пирогова.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, отражающих её основное содержание, в том числе 6 работ в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Гиперпластические процессы эндометрия у больных миомой матки репродуктивного возраста характеризуются высоким уровнем неоангиогенеза, изменениями рецепторного статуса, а также нарушением функционального состояния плотных контактов эпителиальных клеток эндометрия
2. Молекулярно-биологические показатели неоангиогенеза, рецепторного статуса и функционального состояния плотных контактов эпителиальных клеток эндометрия позволяют прогнозировать риск развития рецидива гиперплазии эндометрия у больных миомой матки, перенесших ЭМА
3. Применение гормональной терапии гиперплазии эндометрия у больных миомой матки репродуктивного возраста в постэмболизационном периоде является эффективным методом предупреждения развития рецидива доброкачественной патологии слизистой оболочки матки

Апробация работы

Апробация материалов диссертации состоялась на объединенной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета №2 ГБОУ ВПО Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова и сотрудников акушерско-гинекологического объединения Московской городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова 29 июня 2012г.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения; 4 глав, посвященных обзору литературы, материалам и методам исследования, результатам, полученным в ходе выполнения работы, и заключения; выводов; практических рекомендаций; списка литературы. Работа изложена на 133 листах машинописного текста, содержит 18 таблиц и 27 рисунков. Библиографический указатель включает 243 источника, из них 98 – на русском и 145 – на иностранных языках.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика больных и методы исследования

В ходе выполнения поставленных задач за период с 2006 по 2009 гг. на базе гинекологических отделений Московской городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование и лечение 107 больных миомой матки репродуктивного возраста. Основные группы составили 87 пациенток с сопутствующим ГПЭ. В группу контроля были включены 20 больных миомой матки без патологии эндометрия.

Критерий отбора в исследование – миома матки в сочетании с гистологически верифицированной гиперплазией эндометрия без атипии.

Из исследования исключались больные миомой матки с узлами 0 типа субсерозной и субмукозной локализации; полипами эндометрия, атипической гиперплазией и раком тела матки; опухолями яичников и молочных желез; подозрением на саркому матки; острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза; тяжелой соматической патологией; с выявленными абсолютными или относительными противопоказаниями, связанными с непереносимостью рентгеноконтрастных веществ.

Всем пациенткам в качестве метода лечения миомы матки была произведена эмболизация маточных артерий. В зависимости от дальнейшей тактики ведения, после процедуры ЭМА больные с сочетанной патологией эндо- и миометрия были разделены на две группы. В I группу были включены 27 пациенток, у которых лечение гиперплазии эндометрия не проводилось; II группу составили 60 больных, которым с целью противорецидивного лечения ГПЭ после ЭМА назначалась циклическая гормональная терапия: в течение 6 месяцев 29 пациенток (IIa подгруппа) получали препарат на основе дидрогестерона (Дюфастон) по 10 мг 2 раза в день с 5 по 25 день менструального цикла, 31 больная (IIб подгруппа) – низкодозированный монофазный комбинированный оральный контрацептив, содержащий в качестве гестагенного компонента диеногест (Жанин), по контрацептивной схеме.

Средний возраст пациенток I группы составил $35,0 \pm 4,27$ лет, II группы – $34,4 \pm 4,30$ лет, группы контроля – $33,9 \pm 4,76$ лет.

Среди полученных анамнестических данных, касающихся менструальной и репродуктивной функции пациенток исследуемых групп, обращают на себя внимание показатели возраста наступления менархе у больных с миомой матки и ГПЭ. Так, средний возраст менархе у данных пациенток – $12,1 \pm 1,0$ лет в I группе и $12,2 \pm 1,1$ лет во II группе – был достоверно ниже ($p < 0,05$) среднего возраста наступления менархе у пациенток без патологии эндометрия – $13,1 \pm 1,1$ года. По данным различных авторов, ранний возраст менархе в анамнезе больных с ГПЭ рассматривается среди факторов риска развития рака тела матки (Е.Г. Новикова с соавт., 2005).

При изучении генеративной функции пациенток с сочетанной патологией эндо- и миометрия установлено, что частота родов (38,4%) и абортов (70,1%) в

данной группе больных достоверно ($p > 0,05$) не отличалась от данных показателей у пациенток без патологии эндометрия (30% и 65% соответственно). Следует также отметить, что бесплодие отмечалось у 13,8% больных миомой матки в сочетании с ГПЭ и у 10% пациенток контрольной группы, однако в основных группах в большинстве случаев бесплодие было первичным, тогда как у пациенток без патологии эндометрия были только случаи вторичного бесплодия, что свидетельствует о более глубоких нарушениях, препятствующих реализации репродуктивной функции у больных с сочетанной патологией эндо- и миометрия.

По данным анамнеза пациенток с миомой матки и ГПЭ, наиболее частой гинекологической патологией, выявляемой у данной группы больных являлся эндометриоз различной локализации (41,4% случаев), что согласуется с данными, полученными другими исследователями (Е.Г. Новикова с соавт., 2005; А.Л. Унанян, 2007). Обращает на себя внимание также высокая частота наличия у пациенток основных групп доброкачественных пролиферативных заболеваний молочных желез, являющихся маркером эндокринных нарушений в организме женщины (В.Е. Радзинский, 2006): фиброзно-кистозная мастопатия была установлена у 36,8% больных с сочетанной патологией эндо- и миометрия, и только у 10% пациенток контрольной группы ($p < 0,05$). Кроме того, в анамнезе каждой четвертой пациентки I и II групп выявлена эктопия шейки матки.

О важной роли воспалительных гинекологических заболеваний в нарушениях гормонального гомеостаза (И.С. Сидорова, 2009) свидетельствует наличие в анамнезе 23% больных миомой матки и ГПЭ хронического сальпингоофорита и эндометрита, установленного по результатам клинического и лабораторно-инструментального обследования. Как известно, изменение рецепторного аппарата эндометрия при хроническом эндометрите может приводить к нарушениям процессов пролиферации функционального слоя эндометрия, неполноценности и асинхронии его секреторной трансформации (Е.Б. Рудакова, 2009). Следует отметить, что случаев эндометрита в анамнезе больных миомой матки без патологии эндометрия не выявлено.

В процессе комплексного обследования, кроме клинико-анамнестических методов, использовались инструментальные и лабораторные методы.

УЗИ выполнялось с использованием ультразвукового триплексного ангиосканирования (УЗАС) сосудов малого таза с определением скорости кровотока по маточным, яичниковым артериям и их ветвям. Исследования выполнялись на аппаратах “ULTRAMARC-8” фирмы “ATL” (США), снабженных секторальным механическим датчиком с диапазоном частот 5,0 МГц, 7,5 МГц и 10 МГц, и “ACUSON 128/XP-10” фирмы “ACUSON” (США) с мультисекторным секторным датчиком 2,5-4 МГц, мультисекторным конвексным датчиком 2,5-3,5 МГц и линейным датчиком 5,0 МГц и 7,0 МГц. Для оценки параметров кровотока по сосудам матки использовали ультразвуковое триплексное ангиосканирование, включающее в себя сканирование сосудов в В-режиме, доплерографию и цветное доплеровское

картирование (ЦДК) кровотока. При этом оценивались: систолодиастолическое отношение (СДО) – отношение максимальной систолической к конечной диастолической скорости кровотока; пульсовой индекс (ПИ) – отношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростям к средней скорости кровотока; индекс резистентности (ИР) – отношение разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростью к максимальной систолической скорости кровотока. УЗ-методы исследования выполнены сотрудниками отделения ультразвуковой диагностики ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова (заведующий отделением – к.м.н. Куликов В.М.) перед ЭМА, через 3 и 6 месяцев после процедуры.

Исследование гормонального профиля, включающее определение ЛГ, ФСГ, эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови, проводилось при помощи хемилюминесцентного метода на микрочастицах, на аппаратах (ARCHITECT 2000 SR), фирмы ABBOTT (Германия) до ЭМА, через 3 и 6 месяцев после проведения процедуры в ООО «Независимая лаборатория Инвитро».

Гистероскопия выполнялась с помощью эндоскопического оборудования фирмы «Karl Storz» (Германия) по стандартной методике. В качестве анестезиологического пособия для гистероскопии применяли внутривенный наркоз. Под контролем гистероскопии выполняли раздельное диагностическое выскабливание слизистой цервикального канала и стенок полости матки.

Эндоваскулярные и хирургические исследования и вмешательства проводились на современных ангиокардиографических аппаратах PHILIPS INTEGRIS ALLURA 9000 (PHILIPS, Голландия) и OEC-9800 (GENERAL ELECTRIC, США), с функцией цифровой субтракционной ангиографии с возможностью смещения субтракционной маски, пульсовой рентгеноскопией до 25 кадров в секунду. Для инъекции контрастного вещества применялись автоматические шприцы-инъекторы Angiomat 6000 (LIEBEL-FLARSHEIM, США) и MEDRAD PPD (Medrad, США), оснащенные функцией синхронизации с ангиографическим аппаратом. В ходе эндоваскулярного вмешательства проводилось мониторирование состояния пациенток при помощи кардиомониторов MARQUETTE DASH 2000 (GENERAL ELECTRIC, США). Артериография органов малого таза проводилась непосредственно перед ЭМА. Эндоваскулярные диагностические и лечебные вмешательства выполнялись сотрудниками отделения Федерального Центра рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова и сотрудниками ПНИЛ внутрисердечных и контрастных методов рентгенологических исследований РГМУ (руководитель – д.м.н., профессор С.А. Капранов).

Патоморфологическое исследование эндометрия проводилось до ЭМА, через 3 и 6 месяцев после процедуры в лаборатории клинической иммунологии ФГУ «Научный Центр Акушерства, Гинекологии и Перинатологии им. академика В.И. Кулакова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» (директор – академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор Г.Т. Сухих). Путем кюретажа или пайпель-биопсии получали ткань эндометрия, материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина.

После заливки в парафин готовили срезы толщиной 5-6 мкм и окрашивали их гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимические (ИГХ) исследования были проведены на базе первого патологоанатомического отделения ФГУ «Научный Центр Акушерства, Гинекологии и Перинатологии им. академика В.И. Кулакова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи». ИГХ реакции ставили по общепринятой методике с демаскировкой антигенов в СВЧ печи на серийных парафиновых срезах эндометрия. В качестве первичных специфических антител использовались моноклональные антитела к CLDN-3 (Lab Vision, ready-to-use) и CLDN-5 (Lab Vision, ready-to-use). Для метки вторичных антител использовался авидин-биотиновый комплекс (UltraV HRP polymer KIT, LabVision). Ставили негативный и позитивный контроль. Результаты ИГХ реакции для CLDN-3, CLDN-5 оценивались полуколичественным методом в баллах по количеству позитивно окрашенных клеток (Т.А. Демур, 2008), оценивалась локализация продукта реакции – мембранное и цитоплазматическое окрашивание, а также его интенсивность. Оценка интенсивности реакции проводилась по 6-ти бальной системе: 0 баллов – отсутствие или менее 5% окрашенных клеток, 1 балл – 5-10%, 2 балла – 10-20%, 4 балла – 20%-40%, 6 баллов – более 40% положительных клеток.

Молекулярно-биологические исследования экспрессии генов VEGF, ER α , ER β , и PR проводились на базе лаборатории клинической иммунологии ФГУ «Научный Центр Акушерства, Гинекологии и Перинатологии им. академика В.И. Кулакова Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» и включали в себя выделение тотальной РНК, постановку обратной транскрипции, анализ экспрессии изучаемых генов путем определения концентрации кДНК на приборе Real-time PCR («Rotor Gene 6000», фирма «Corbett Research») с использованием интеркалирующего красителя SYBR-green I (ЗАО «Синтол», Россия) методом относительного количественного анализа ($\Delta\Delta C_t$).

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Наиболее частыми жалобами, которые предъявляли больные миомой матки, были жалобы на маточные кровотечения – мено-, метроррагии и межменструальные кровяные выделения. При этом нарушения менструального цикла по типу метроррагий были у 48,3% пациенток с патологией эндометрия, в отличие от больных контрольной группы, у которых данный показатель составил 20% ($p<0,05$). Сопутствующими жалобами являлись слабость, быстрая утомляемость и снижение работоспособности у каждой третьей больной I группы, 26,7% пациенток II группы и у каждой четвертой больной миомой матки без патологии эндометрия. Наличие болевого синдрома отмечалось со сходной частотой во всех исследуемых группах – в 8 (29,6%) случаях в I группе, в 12 (20%) во II группе и у 5 (25%) больных в группе контроля.

В результате лабораторных исследований было установлено достоверное снижение ($p<0,05$) основных показателей общеклинического анализа крови (гемоглобина, эритроцитов и гематокрита), по сравнению с группой контроля.

Анемия I-II степени была выявлена у 45% пациенток с сочетанной патологией эндо- и миометрия и у 35% женщин контрольной группы. При анализе данных лабораторных исследований системы гемостаза обращает на себя внимание наличие достоверных различий ($p < 0,05$) в уровнях фибриногена у больных основных групп ($3,92 \pm 0,06$ г/л в I группе, $3,89 \pm 0,09$ г/л во II группе) и у пациенток с миомой матки без патологии эндометрия ($2,98 \pm 0,12$ г/л).

Данные литературы указывают на важную роль нарушений гормонального гомеостаза в патогенезе пролиферативных заболеваний (Н.Д. Гаспарян с соавт., 2007; И.С. Сидорова с соавт., 2009). Однако в нашем исследовании средние показатели ЛГ, ФСТГ, эстрадиола и прогестерона у пациенток исследуемых групп находились в пределах референсных значений, установленных для репродуктивного возраста, а также не имели достоверных различий ($p > 0,05$) в основных и контрольной группах.

В результате УЗИ у большинства пациенток с миомой матки (58,6%) были выявлены единичные миоматозные узлы. В зависимости от локализации и характера роста 15% из них были отнесены к субсерозным узлам I типа, 27,1% – к субсерозным II типа, 18,7% – к интерстициальным и 41,1% – к субмукозным узлам II типа. Более чем у половины больных (53,4%) при изучении структуры и кровоснабжения узлов были выявлены интерстициальные и интерстициально-субсерозные миомы неоднородной эхоструктуры, повышенной эхогенности с преобладанием периферической васкуляризации над центральной. В 31,9% случаев было установлено наличие гипоехогенных узлов с неоднородной эхоструктурой и смешанной васкуляризацией, в большинстве случаев – субмукозных II типа. Еще один тип узлов – изоэхогенные, с однородной эхоструктурой и смешанным типом васкуляризации – относились, преимущественно, к интерстициальной локализации.

При УЗИ эндометрия установлены достоверные различия ($p < 0,05$) в показателях средней величины срединного маточного эхо у больных миомой матки основных групп (в I группе $11,78 \pm 2,13$ мм, во II группе – $12,03 \pm 1,97$ мм) и контрольной ($6,21 \pm 1,34$ мм). Наряду с этим, в группах больных с миомой матки и ГПЭ выявлено снижение доплерометрических показателей артериального кровотока ПИ, СДО и ИР (таблица 1), по-сравнению с аналогичными показателями в группе контроля (таблица 2), свидетельствующее об уменьшении сосудистого сопротивления в эндометрии и активизации внутриорганный кровотока при наличии патологических изменений эндометрия, а также регистрация кровотока в спиральных артериях.

Таблица 1

Допплерометрические показатели кровотока в артериях маточного русла у больных с сочетанной патологией эндо- и миометрия, $M \pm sd$

Показатели	I группа (n=27)			II группа (n=60)		
	ПИ	СДО	ИР	ПИ	СДО	ИР
Маточные артерии	$2,11 \pm 0,$	$5,57 \pm 0,$	$0,79 \pm 0,$	$2,01 \pm 0,$	$5,42 \pm 0,$	$0,71 \pm 0,$
Аркуатные артерии	$1,48 \pm 0,$	$4,25 \pm 0,$	$0,65 \pm 0,$	$1,51 \pm 0,$	$4,17 \pm 0,$	$0,68 \pm 0,$
Радиальные артерии	$1,39 \pm 0,$	$3,18 \pm 0,$	$0,59 \pm 0,$	$1,42 \pm 0,$	$3,09 \pm 0,$	$0,58 \pm 0,$
Базальные артерии	$0,86 \pm 0,$	$2,11 \pm 0,$	$0,51 \pm 0,$	$0,88 \pm 0,$	$2,14 \pm 0,$	$0,52 \pm 0,$
Спиральные артерии	$0,82 \pm 0,$	$1,85 \pm 0,$	$0,49 \pm 0,$	$0,81 \pm 0,$	$1,88 \pm 0,$	$0,46 \pm 0,$

Таблица 2

Допплерометрические показатели кровотока в артериях маточного русла у пациенток без патологии эндометрия, $M \pm sd$

Показатели	Группа контроля (n=20)		
	ПИ	СДО	ИР
Маточные артерии	$2,63 \pm 0,14$	$6,11 \pm 0,2$	$0,88 \pm 0,0$
Аркуатные артерии	$1,79 \pm 0,12$	$4,92 \pm 0,1$	$0,79 \pm 0,1$
Радиальные артерии	$1,62 \pm 0,03$	$3,84 \pm 0,2$	$0,72 \pm 0,0$
Базальные артерии	$1,27 \pm 0,02$	$2,86 \pm 0,1$	$0,59 \pm 0,0$

Следует отметить, что достоверных различий между изучаемыми доплерометрическими показателями в исследуемых группах выявлено не было ($p > 0,05$).

Объем яичников у больных достоверно не различался ($p > 0,05$) и составил $7,83 \pm 1,31 \text{ см}^3$ в I группе, $7,94 \pm 1,68 \text{ см}^3$ во II группе, и $8,13 \pm 1,25 \text{ см}^3$ в контрольной, что соответствует нормативным показателям для фолликулярной фазы менструального цикла (М.Н. Буланов, 2010).

Состояние кровоснабжения яичников исследовалось на основании изучения показателей ЦДК с анализом кривых скоростей кровотока в бассейне яичниковой ветви маточной артерии (таблица 3). Достоверных различий между доплерометрическими показателями кровотока у пациенток с патологией эндометрия и без нее также не наблюдалось ($p > 0,05$), что свидетельствует в пользу преобладания роли локальных нарушений в механизме формирования ГПЭ.

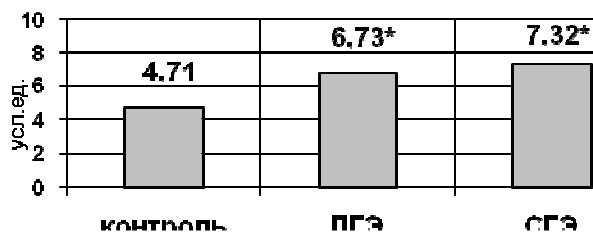
Таблица 3

Допплерометрические показатели кровотока в яичниковой ветви маточной артерии у больных миомой матки, $M \pm sd$

Показатели	I группа (n=27)	II группа (n=60)	Группа контроля (n=20)
ПИ	$0,79 \pm 0,13$	$0,76 \pm 0,09$	$0,80 \pm 0,03$
СДО	$1,96 \pm 0,05$	$1,98 \pm 0,07$	$1,93 \pm 0,02$
ИР	$0,52 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,02$	$0,52 \pm 0,01$

В результате патоморфологического исследования эндометрия больных в 16 (59,3%) случаях в I группе и в 37 (61,7%) во II группе была выявлена ПГЭ; в 11 (40,7%) и 23 (38,3%) случаях в I и II группе соответственно установлен диагноз СГЭ.

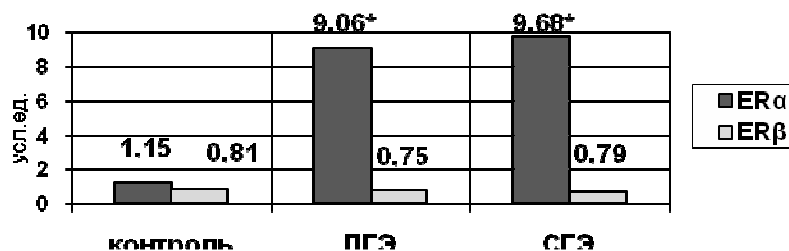
В результате молекулярно-биологических исследований экспрессия гена VEGF в эндометрии при гиперплазии была повышена ($p < 0,05$), по-сравнению с ее уровнем в нормальном пролиферативном эндометрии больных миомой матки (рис. 1), что не противоречит данным, полученными другими авторами (Н.А. Литвинова, 2009; N. Barbarroja с соавт., 2008).



*- $p < 0,05$ – различия статистически достоверны по сравнению с контролем

Рис. 1. Показатели экспрессии VEGF в эндометрии пациенток, усл.ед.

Исследование рецепторного статуса выявило повышение экспрессии мРНК ER α в 8 раз в гиперплазированном эндометрии, по-сравнению с нормальным пролиферативным (рис. 2). Аналогичные данные получены и в результате исследований ряда других авторов (Е.Е. Горбунова, 2008; К. Ни с соавт., 2005). Тогда как часть других исследователей получили противоположные результаты (N. Barbarroja с соавт., 2008). В то же время, показатели экспрессии ER β в образцах ПГЭ, СГЭ и нормальном пролиферативном эндометрии не имели достоверных различий ($p > 0,05$). Как известно, в матке экспрессируются, преимущественно, эстрогеновые рецепторы типа α (Pelletier G., El-Alfy M., 2000), и уровень экспрессии ER β , по-видимому, не имеет важного значения при развитии ГПЭ.



*- $p < 0,05$ – различия статистически достоверны по сравнению с контролем

Рис. 2. Показатели экспрессии ER в эндометрии пациенток, усл.ед.

Как видно на рисунке 3, достоверных различий между показателями экспрессии PR в нормальном пролиферативном и гиперплазированном эндометрии больных миомой матки также выявлено не было ($p > 0,05$).

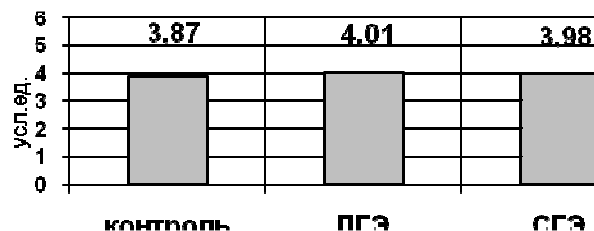
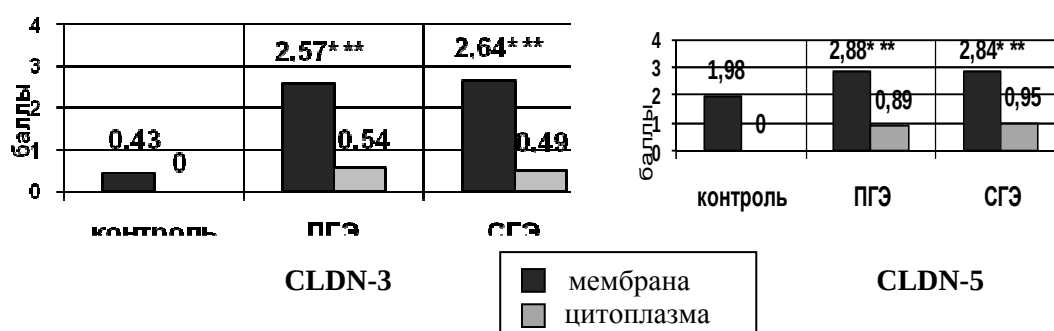


Рис. 3. Показатели экспрессии PR в эндометрии пациенток, усл.ед.

С целью оценки состояния

плотных контактов клеток эндометрия больных миомой матки выполнялось ИГХ исследование, позволяющее оценить не только интенсивность накопления белков ПК CLDN-3 и CLDN-5 в эпителиальных клетках, но и их локализацию. В образцах нормального пролиферативного эндометрия наблюдалось слабое мембранное окрашивание эпителиальных клеток, цитоплазматическое окрашивание отсутствовало. При гиперплазии, наряду с мембранным окрашиванием клеток, обнаруживалось накопление небольшого количества продуктов реакции CLDN-3 и CLDN-5 в цитоплазме, свидетельствующее о нарушении транспортировки данных белков в зону ПК. Изменение функциональной активности ПК приводит к нарушению связей между соседними клетками, создавая возможность пролиферации, инвазии (Т.А. Демура, 2008), развития дисплазии ткани и, в дальнейшем, опухолевого роста. При этом интенсивность окрашивания мембран клеток при ПГЭ и СГЭ была достоверно выше ($p < 0,05$), чем в нормальном эндометрии фазы пролиферации (рис. 4).



*- $p < 0,05$ – различия статистически достоверны по сравнению с контролем

** - $p < 0,05$ – различия статистически достоверны по сравнению с показателем в цитоплазме

Рис. 4. ИГХ показатели CLDN-3 в эпителиальных клетках эндометрия пациенток, баллы

Эффективность противорецидивной терапии ГПЭ оценивалась через 3 и 6 месяцев после эмболизации. У пациенток I группы через 3 месяца после ЭМА установлено снижение частоты жалоб на меноррагии в 4,3 раза, через 6 месяцев данная жалоба присутствовала у 7 (25,9%) больных, что позволило заподозрить рецидив ГПЭ. Метроррагии, наблюдавшиеся у 51,2% больных с сочетанной патологией эндо- и миометрия до ЭМА, после процедуры не отмечались.

Среди пациенток II группы, у 70% которых до ЭМА были жалобы на менометроррагии, через 3 месяца после ЭМА данные жалобы сохранялись у 10,3% больных IIa подгруппы и у 6,5% пациенток IIб подгруппы. Через 6 месяцев после эмболизации жалобы на нарушения менструального цикла по типу олигоменореи были только у 1 больной IIб группы.

При анализе лабораторных показателей клинического анализа крови установлено достоверное ($p < 0,05$) снижение частоты анемии у пациенток всех исследуемых групп уже через 3 месяца после ЭМА. Однако анемия I степени сохранялась у 18,5% больных I группы, у 13,8% IIa подгруппы и 9,7% IIб подгруппы, что, по-видимому, обусловлено особенностями течения постэмболизационного периода (И.И. Гришин, 2007). Через 6 месяцев после

ЭМА количество пациенток, у которых выявлялась анемия, в группе больных, не получавших противорецидивное гормональное лечение ГПЭ, было в 3 раза больше, чем во II группе. При этом показатели свертывающей системы крови пациенток исследуемых групп в сроки наблюдения находились в пределах нормативных значений.

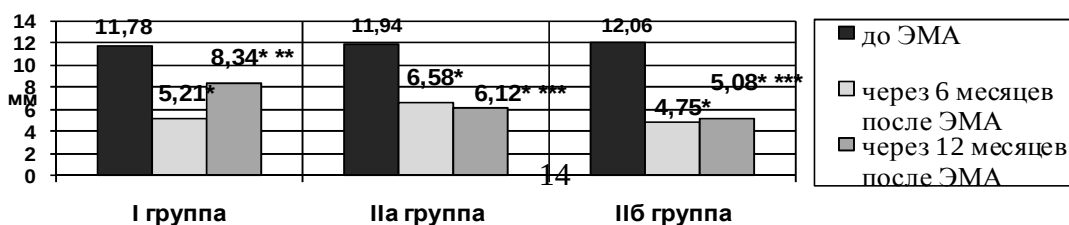
В результате исследования гормонального профиля у больных с сочетанной патологией эндо- и миометрия при отсутствии противорецидивного лечения ГПЭ через 3 месяца после ЭМА наблюдалось достоверное ($p<0,05$) снижение эстрадиола и прогестерона; через 6 месяцев после ЭМА уровень эстрадиола не отличался от исходного, уровень прогестерона сохранялся на том же уровне, что и через 3 месяца после эмболизации, что может создавать предпосылки для развития рецидива ГПЭ. Следует отметить, что данные показатели находились в пределах нормативных значений для репродуктивного возраста.

Во IIa подгруппе больных после ЭМА показатели ЛГ, ФСГ и эстрадиола достоверно ($p>0,05$) не отличались от данных показателей до ЭМА и соответствовали нормативным значениям для репродуктивного возраста. Уровень прогестерона после окончания гормонального лечения был достоверно выше ($p<0,05$), чем до ЭМА, что явилось результатом использования препарата на основе дидрогестерона.

У пациенток IIб подгруппы наблюдалось снижение синтеза гонадотропных гормонов. Через 3 и 6 месяцев от начала курса гормональной терапии показатели ЛГ, ФСГ, эстрадиола и прогестерона были достоверно ($p<0,05$) ниже, чем до ЭМА.

При изучении динамики размеров матки и миоматозных узлов после процедуры ЭМА оценивалась с помощью УЗИ в течение 12 месяцев постэмболизационного периода. Установлено, что объем матки у всех пациенток через год после ЭМА уменьшился в 2,2 раза и практически соответствовал нормальному показателю. У пациенток I группы произошло уменьшение объема узлов в 4,5 раза, у больных II группы – в 4,5 раза во IIa подгруппе и в 4,2 раза во IIб подгруппе. Таким образом, назначение противорецидивной терапии ГПЭ у больных с сочетанной патологией эндо- и миометрия после ЭМА не влияет на ее непосредственные результаты.

При УЗИ эндометрия у пациенток с миомой матки и гиперплазией после ЭМА средние значения М-эхо были достоверно ниже ($p<0,05$) через 3 и 6 месяцев, чем до эмболизации; причем, в группе пациенток с миомой матки, которым назначалась противорецидивная терапия ГПЭ после ЭМА средние показатели М-эхо были достоверно ниже ($p<0,05$), чем у пациенток I группы (рис. 5). Следует отметить, что в I группе показатель М-эхо через 6 месяцев после ЭМА превышал аналогичный показатель через 3 месяца после эмболизации, что свидетельствует о повышенном риске развития рецидива ГПЭ.



- *- $p < 0,05$ – различия статистически достоверны по сравнению с показателем до ЭМА
 **- $p < 0,05$ – различия статистически достоверны по сравнению с показателем через 3 месяца после ЭМА
 ***- $p < 0,05$ – различия статистически достоверны по сравнению с аналогичным показателем в I группе

Рис. 5. Динамика величины М-эхо у пациенток после ЭМА

При анализе доплерометрических параметров артериального кровотока в артериях маточного русла установлены достоверные различия ($p < 0,05$) в количественных показателях индексов, характеризующих сосудистое сопротивление в сосудах матки и эндометрия, до ЭМА и через 3,6 месяцев после процедуры у пациенток всех групп (таблица 4).

Таблица 4

Допплерометрические показатели кровотока в артериях маточного русла у больных с сочетанной патологией эндо- и миометрия через 6 месяцев после ЭМА, $M \pm sd$

Индекс	Группы	Маточные артерии	Аркуатные артерии	Радиальные артерии	Базальные артерии
ПИ	I группа	2,55±0,09*	1,71±0,09*	1,58±0,02*	1,21±0,02*
	IIa подгруппа	2,61±0,07	1,77±0,13	1,64±0,04	0,29±0,01
	IIb подгруппа	2,64±0,01	1,79±0,07	1,63±0,02	1,26±0,01
	контроль	2,63±0,14	1,79±0,12	1,62±0,03	1,27±0,02
СДО	I группа	5,93±0,27*	4,85±0,09*	3,74±0,11*	2,76±0,11*
	IIa подгруппа	6,03±0,34	4,96±0,15	3,79±0,12	2,81±0,13
	IIb подгруппа	6,10±0,12	4,95±0,12	3,81±0,04	2,82±0,15
	контроль	6,11±0,23	4,92±0,13	3,84±0,21	2,86±0,12
ИР	I группа	0,83±0,07*	0,72±0,03*	0,64±0,01*	0,53±0,02*
	IIa подгруппа	0,90±0,12	0,77±0,02	0,74±0,08	0,61±0,02
	IIb подгруппа	0,89±0,03	0,80±0,05	0,71±0,03	0,62±0,01
	контроль	0,88±0,04	0,79±0,12	0,72±0,05	0,59±0,02

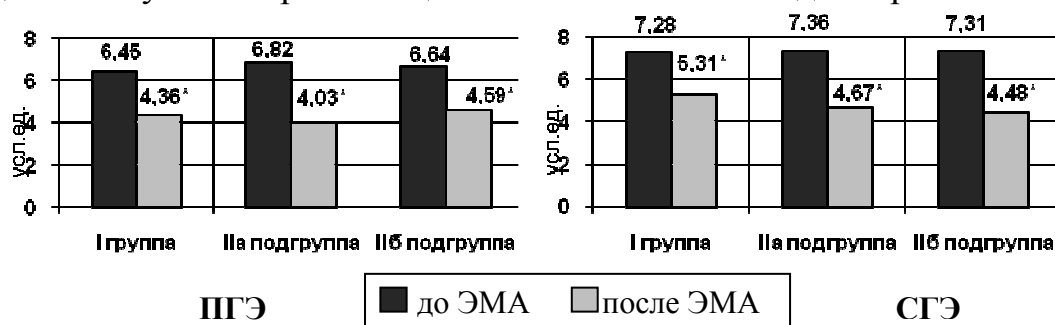
*- $p < 0,05$ – различия статистически достоверны по сравнению с контролем

При этом в I группе показатели ПИ, СДО и ИР через 6 месяцев после ЭМА были достоверно ниже ($p < 0,05$), чем аналогичные показатели, полученные у больных миомой матки без патологии эндометрия до ЭМА. Во II группе доплерометрические показатели кровотока в артериях матки и эндометрия после окончания курса гормональной терапии не имели достоверных различий ($p > 0,05$) с контрольной группой. Следует отметить, что, визуализация спиральных артерий эндометрия у больных после ЭМА была в абсолютном большинстве случаев невозможна.

Средние показатели объема яичников у пациенток до и после ЭМА не имели достоверных различий ($p > 0,05$) и соответствовали нормативным показателям для фолликулярной фазы менструального цикла. Средние показатели ЦДК с анализом кривых скоростей кровотока в бассейне яичниковой ветви маточной артерии, характеризующие состояние кровоснабжения яичников после ЭМА, у пациенток обеих групп также не отличались от аналогичных показателей до эмболизации.

Согласно данным морфологического исследования в течение постэмболизационного периода рецидивы ГПЭ наблюдались у 22,2% больных, которые не получали противорецидивного лечения ГПЭ после ЭМА (I группа); у 6,9% пациенток IIa подгруппы и у 3,2% больных IIб подгруппы. Достоверные различия ($p < 0,05$) в частоте развития рецидивов ГПЭ установлены между показателями в I группе и во IIб подгруппе больных.

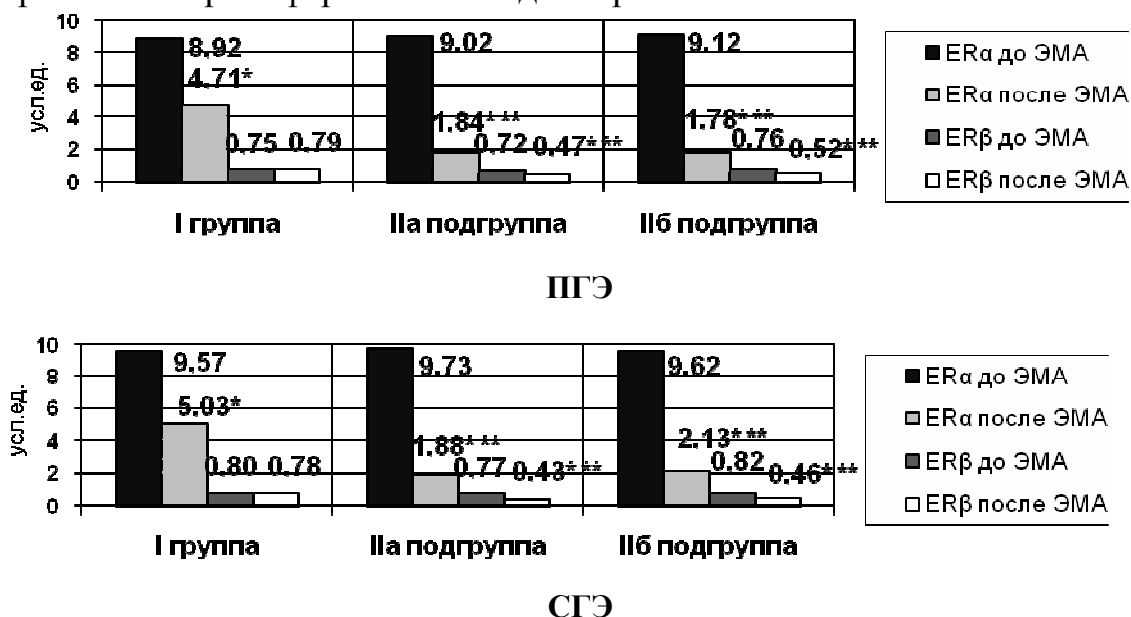
При исследовании неоангиогенеза в эндометрии через 6 месяцев после ЭМА установлено снижение экспрессии VEGF во всех группах ($p > 0,05$), по сравнению с показателями до эмболизации (рис. 6). Полученные данные свидетельствуют о нормализации неоангиогенеза в эндометрии после ЭМА.



*- $p < 0,05$ – различия статистически достоверны по сравнению с показателем до ЭМА
Рис. 6. Показатели экспрессии VEGF в эндометрии пациенток до и после ЭМА, усл.ед.

Достоверное ($p < 0,05$) снижение экспрессии ER α выявлено после ЭМА у всех пациенток, однако в большей степени экспрессия мРНК ER α была снижена в эндометрии больных II группы (рис. 7). Однако показатели ER α после терапии ГПЭ были выше, чем в нормальной эндометрии, что обусловлено, по-видимому, применением гормональных препаратов.

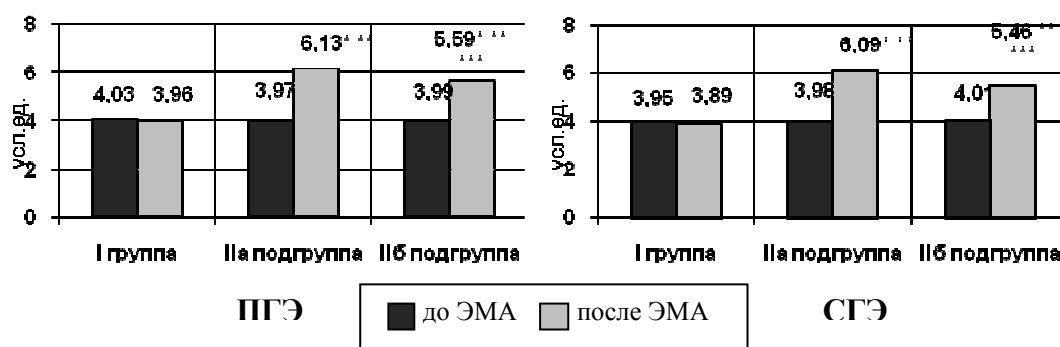
Уровень экспрессии гена ER β в эндометрии больных I группы после ЭМА не изменился и соответствовал аналогичному показателю в нормальной эндометрии фазы пролиферации. Во II группе экспрессия ER β после эмболизации была достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем у больных I группы (рис. 7) и в нормальной пролиферативной эндометрии.



*- $p < 0,05$ – различия статистически достоверны по сравнению с показателем до ЭМА
 **- $p < 0,05$ – различия статистически достоверны по сравнению с показателем после ЭМА в I группе

Рис. 7. Показатели экспрессии ER до после ЭМА в эндометрии пациенток, усл.ед.

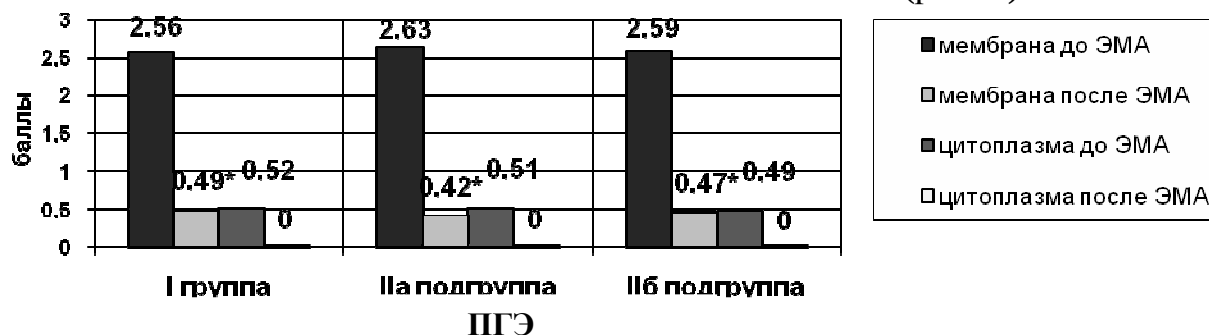
Уровень экспрессии гена PR в эндометрии пациенток I группы после ЭМА соответствовал уровню до эмболизации. В то время как экспрессия PR в эндометрии больных II группы после эмболизации была достоверно ($p < 0,05$) выше, чем до ЭМА и чем в I группе после ЭМА. Кроме того, при сравнительной оценке показателей мРНК PR во II группе выявлено, что наивысший уровень экспрессии PR наблюдался во IIa подгруппе (рис. 8). По-видимому, аналог натурального прогестерона дидрогестерон, подавляя синтез рецепторов к эстрогенам и прогестерону, способен, однако, увеличивать концентрацию собственных рецепторов в строме эндометрия (Н.М. Побединский с соавт., 2000).

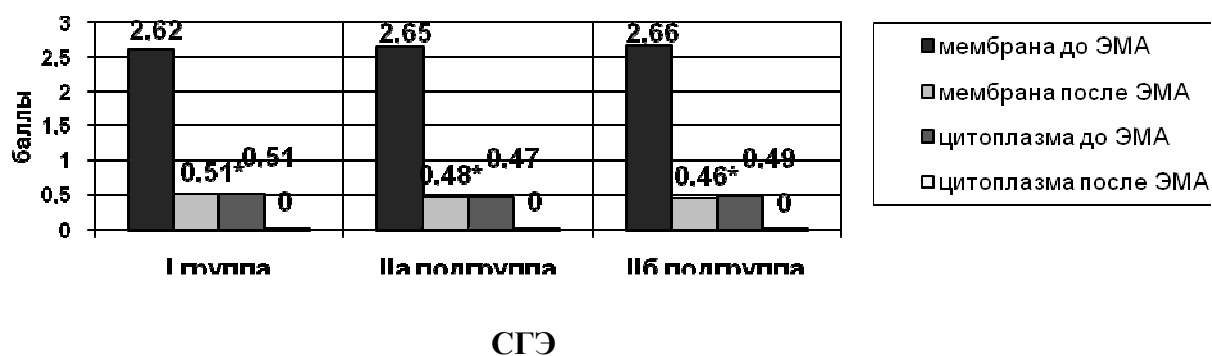


*- $p < 0,05$ – различия статистически достоверны по сравнению с показателем до ЭМА
 **- $p < 0,05$ – различия статистически достоверны по сравнению с показателем после ЭМА в I группе
 ***- $p < 0,05$ – различия статистически достоверны по сравнению с показателем после ЭМА в IIa подгруппе

Рис. 8. Показатели экспрессии PR в эндометрии до и после ЭМА, усл.ед.

Продукты реакций CLDN-3 и CLDN-5 в мембранах эпителиальных клеток эндометрия во всех группах больных после ЭМА обнаруживались в достоверно ($p < 0,05$) больших количествах, чем до эмболизации. При этом интенсивность мембранного окрашивания клеток соответствовала таковой в нормальном пролиферативном эндометрии. Однако в случае с CLDN-3 цитоплазматическое окрашивание эпителиальных клеток эндометрия у больных миомой матки и ГПЭ после ЭМА не выявлялось (рис. 9).

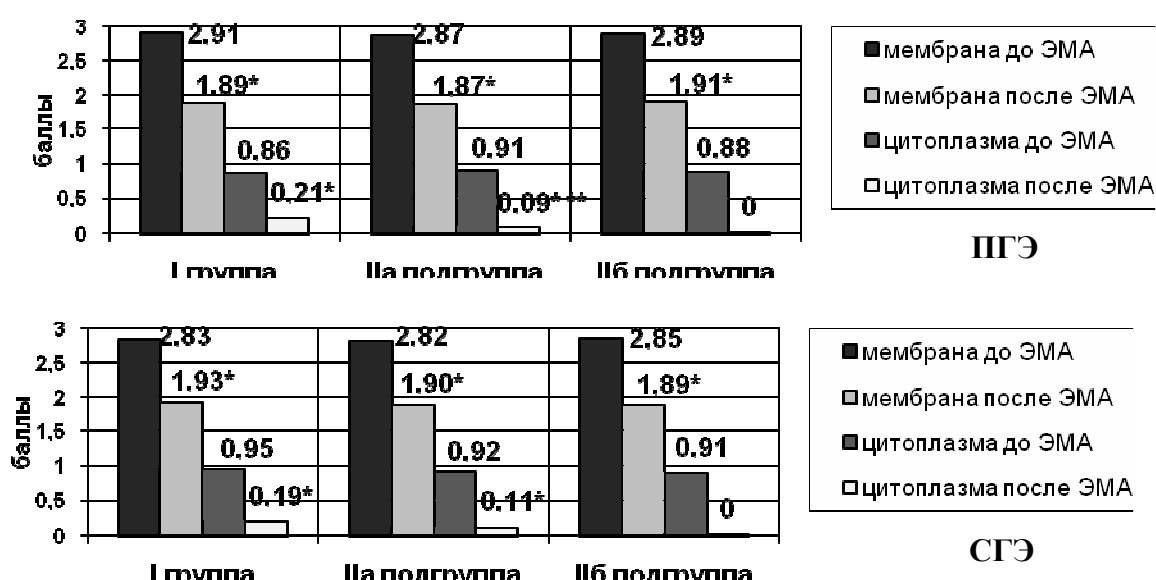




*- $p < 0,05$ – различия статистически достоверны по сравнению с показателем до ЭМА

Рис. 9. ИГХ показатели CLDN-3 в эпителиальных клетках эндометрия пациенток до и после ЭМА, баллы

Тогда как маркер CLDN-5 определялся в виде слабого мембранного окрашивания в образцах больных I группы и IIa подгруппы (рис. 10). При этом показатель CLDN-5 в цитоплазме клеток в I группе был, в среднем, в 2 раза выше, чем во IIa подгруппе. Наличие цитоплазматического окрашивания эпителиальных клеток эндометрия у больных, свидетельствующее о нарушении синтеза и/или транспорта белка CLDN-5, может являться молекулярным предиктором развития рецидива патологии эндометрия, так как известно, что для нормального пролиферативного эндометрия характерна исключительно мембранная локализация CLDN-5. Следует отметить, что в образцах IIb подгруппы при оценке ИГХ реакций с CLDN-5 цитоплазматического окрашивания не наблюдалось. Таким образом, при ИГХ исследовании оценка локализации маркера CLDN-5 может быть использована в качестве критерия излеченности больных ГПЭ, а также при прогнозировании развития рецидива гиперпластического процесса.



*- $p < 0,05$ – различия статистически достоверны по сравнению с показателем до ЭМА

** - $p < 0,05$ – различия статистически достоверны по сравнению с показателем после ЭМА в I группе

Рис. 10. ИГХ показатели CLDN-5 в эпителиальных клетках эндометрия пациенток до и после ЭМА, баллы

ВЫВОДЫ

1. Гиперплазия эндометрия без атипии у больных миомой матки репродуктивного возраста характеризуются высоким уровнем экспрессии VEGF, увеличением экспрессии ER α ($p < 0,05$) на фоне отсутствия достоверных изменений экспрессии ER β и RP, а также достоверным ($p < 0,05$) увеличением накопления продуктов реакции CLDN-3 и CLDN-5 в мембране, по-сравнению с нормальным эндометрием фазы пролиферации, и появлением данных белков в цитоплазме клеток;
2. В течение 12 месяцев постэмболизационного периода в отсутствие противорецидивной гормональной терапии рецидив гиперплазии эндометрия после ЭМА наблюдается у 22,2% больных миомой матки репродуктивного возраста. Через 6 месяцев после ЭМА молекулярно-биологические особенности эндометрия больных характеризуются повышенным уровнем экспрессии ER α и функциональными нарушениями плотных контактов эпителиальных клеток с наличием цитоплазматической локализации CLDN-5;
3. У пациенток репродуктивного возраста с миомой матки и типичной гиперплазией эндометрия, которым после ЭМА назначался курс гормонального лечения ГПЭ с использованием препарата на основе дидрогестерона, рецидивы типичной гиперплазии эндометрия после отмены гормональной терапии наблюдаются в 3 раза реже, чем у больных, не получавших противорецидивной гормональной терапии. Молекулярным маркером развития рецидива гиперплазии эндометрия является цитоплазматическая локализация CLDN-5 в эпителиальных клетках;
4. Развитие рецидива ГПЭ у больных миомой матки, получавших после ЭМА диеногестсодержащий монофазный оральные контрацептив в пролонгированном режиме в течение 6 месяцев, наблюдается достоверно реже ($p < 0,05$), чем в отсутствие противорецидивного лечения – в 3,2%. После курса гормональной терапии с использованием КОК молекулярные маркеры неоангиогенеза, экспрессия стероидных рецепторов эстрадиола и прогестерона, локализация и накопление белков плотных контактов эпителиальных клеток эндометрия соответствуют таковым в нормальном эндометрии фазы пролиферации;
5. При назначении пациенткам с миомой матки и ГПЭ в постэмболизационном периоде диеногестсодержащего монофазного оральные контрацептива в пролонгированном режиме рецидивы гиперплазии эндометрия отмечаются в 2,2 раза реже, чем у больных, применявших с данной целью аналог прогестерона. Нормализация молекулярно-биологических показателей неоангиогенеза, рецепторного статуса и функционального состояния плотных контактов эпителиальных клеток эндометрия свидетельствует о высокой эффективности терапии типичной гиперплазии эндометрия с использованием КОК у больных миомой матки после ЭМА.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наличие у больных миомой матки гиперплазии эндометрия без атипии является показанием к назначению в постэмболизационном периоде противорецидивного гормонального лечения ГПЭ;
2. Наиболее эффективным гормональным препаратом для предупреждения развития рецидива ГПЭ у больных репродуктивного возраста с сочетанной доброкачественной патологией эндо- и миометрия после ЭМА, сочетающим в себе лечебный и контрацептивный эффект, является диеногестсодержащий монофазный комбинированный оральный контрацептив, применяемый в течение 6 месяцев в пролонгированном режиме;
3. Контроль эффективности лечения ГПЭ у больных миомой матки после ЭМА необходимо проводить согласно общепринятым критериям терапии гиперплазии эндометрия без атипии с использованием клинико-лабораторных методов исследований. После окончания курса лечения должна выполняться пайпель-биопсия эндометрия с морфологическим исследованием полученного материала;
4. Молекулярными критериями, позволяющими прогнозировать развитие рецидива типичной гиперплазии эндометрия у больных миомой матки репродуктивного возраста в позднем постэмболизационном периоде, являются повышенная экспрессия ER α в слизистой оболочке матки и цитоплазматическая локализация белка плотных контактов эпителиальных клеток эндометрия CLDN-5.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ИССЕРТАЦИИ

1. С.А. Капранов, И.И. Гришин, Р.И. Озерова, А.А. Алиева, Д.М. Ибрагимова, Н.А. Литвинова. Сочетанные гинекологические операции при эмболизации маточных артерий у больных миомой матки // **Журнал акушерства и женских болезней** специальный выпуск, материалы 3-го Международного Научного Конгресса «Новые технологии в акушерстве и гинекологии», 2007.-том LVII.-с.217-218
2. Д.М. Ибрагимова, Н.А. Литвинова, А.А. Алиева, И.И. Гришин, Ю.Э. Доброхотова. Оценка результатов цветового доплеровского картирования и ультразвукового исследования у пациенток с сочетанной патологией мио- и эндометрия до и после эмболизации маточных артерий в репродуктивном периоде // Материалы 4-го Всероссийского научного Форума «Мать и дитя», 2008, с. 360
3. Н.А. Литвинова, Ю.Э. Доброхотова, Л.А. Филатова, Ю.Н. Задонская, И.И. Гришин, Д.М. Ибрагимова. Состояние эндометрия у женщин с сочетанной патологией мио- и эндометрия после лечения. // Материалы 4-го Всероссийского научного Форума «Мать и дитя», 2008, с. 398
4. Ю.Э. Доброхотова, С.А. Капранов, И.И. Гришин, Л.А. Филатова, А.А. Алиева, Н.А. Литвинова, Д.М. Ибрагимова, Ю.Н. Задонская. Динамическое наблюдение за состоянием эндометрия у женщин с сочетанной патологией мио- и эндометрия после ЭМА. // **Вестник Российского Университета Дружбы народов, серия медицина.** № 5, 2008, ISSN 0869-8732, с. 187-193
5. А.А. Алиева, Н.А. Литвинова, Д.М. Магомедова, И.И. Гришин, О.И. Каусева, С.А. Капранов, Доброхотова Ю.Э. Эмболизация маточных артерий – как метод лечения миомы матки. Акушерство и гинекология: современность и традиции. // Юбилейный сборник научных работ, посвященный 5-летию кафедры акушерства и гинекологии Московского факультета РГМУ. М., 2008. С. 5-11.
6. Ибрагимова Д.М., Литвинова Н.А., Каусева О.И., Алиева А.А., Гришин И.И. Применение цветового доплерометрического картирования и ультразвукового исследования у пациенток с сочетанной патологией мио- и эндометрия до и после эмболизации маточных артерий. // **Журнал Проблемы репродукции** (специальный выпуск), материалы III международного конгресса по репродуктивной медицине, 2009.-с.37
7. Ю.Э. Доброхотова, И.И. Гришин, Н.А. Литвинова, Д.М. Магомедова, Нуруллин Р.Ф. Оценка сексуальной функции женщин, перенесших ЭМА и гистерэктомию в репродуктивном возрасте. // **Журнал акушерства и женских болезней** Т. LVIII выпуск 5 2009 год, с.111-112
8. Ю.Э. Доброхотова, И.И. Гришин, Н.А. Литвинова, Д.М. Ибрагимова, Алиева А.А. Неинвазивные методы оценки состояния мио- и эндометрия пациенток с миомой матки до и после эмболизации маточных артерий в репродуктивном периоде. // **Журнал акушерства и женских болезней** Т. LVIII выпуск 5 2009 год, с.113-114

9. Д.М. Ибрагимова, Ю.Э. Доброхотова. Спорные вопросы патогенеза миомы матки и лечения больных с этим заболеванием. // **Российский вестник акушера-гинеколога** М., 2011, №2, С. 37-43
10. И.И.Гришин, Э.М.Джобав, Н.А.Литвинова, Д.М.Ибрагимова / под ред. Ю.Э.Доброхотовой, С.А.Капанова. – М.: Литтерра, 2011. – 96 с.