

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Малышева Яна Романовна

Отдаленные результаты лечения миомы матки путем ФУЗ - абляции

14.01.01 - Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Соснова Елена Алексеевна

Москва - 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
 ГЛАВА I. МИОМА МАТКИ. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ	
(Обзор литературы).....	11
1.1. Миома матки – общие вопросы (эпидемиология, этиология, патогенез, морфология).	11
1.2. Варианты лечения миомы матки и их результаты	15
1.3 Использование фокусированного ультразвука в лечении миомы матки. Основные принципы, условия для успешного проведения и результаты воздействия	22
1.4 Влияние ФУЗ-абляции на репродуктивную функцию пациенток и исходы беременностей, наступивших после проведения ФУЗ-абляции миомы матки (обзор доступных исследований).....	30
1.5 Влияние ФУЗ – абляции на овариальную функцию	34
Заключение.....	35
 ГЛАВА II. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	
2.1 Методы исследования.....	38
2.1.1 Клинические методы исследования.....	38
2.1.2 Лабораторные методы исследования.....	39
2.1.3. Специальные методы исследования.....	40
2.1.4 Интервьюирование пациенток.....	41
2.2 Статистическая обработка данных.....	43
ГЛАВА III. Результаты собственных исследований.....	44

3.1 Клиническая характеристика обследованных пациенток	44
3.2 Реализация репродуктивной функции после проведенного лечения.....	63
3.3 Характеристика гормонального профиля пациенток после проведенной ФУЗ – аблации миомы матки.....	69
3.4 Результаты интервьюирования.....	70
ГЛАВА IV. Обсуждение результатов исследования.....	72
ВЫВОДЫ.....	83
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	85
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	86
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	87

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В современной гинекологии актуальность вопросов диагностики и лечения миомы матки не утратили своей значимости в связи с высокой частотой данного вида патологии системы репродукции в популяции. Согласно данным литературы (Г. М. Савельева, В. Г. Бреусенко, 2004) миому матки диагностируют у 10-30% женщин репродуктивного возраста. При этом средний возраст первичного выявления патологии составляет 33 года. Тяжелая симптоматика заболевания, усугубляющаяся невозможностью реализации репродуктивной функции, оказывают негативное влияние не только на состояние общего здоровья пациентки, но и на общее качество жизни.

Формирование миомы матки обусловлено гипертрофией и пролиферацией соединительной и мышечной тканей миометрия. Данный вид патологии системы репродукции относится к стромальным опухолям и является гормональнозависимым.

Подавляющее большинство пациенток гинекологических хирургических стационаров составляют женщины с миомой матки, в связи с которой выполняется больше пятидесяти процентов от итогового количества оперативных вмешательств.

Наиболее сложным и обсуждаемым до настоящего времени продолжает оставаться вопрос лечения данной гинекологической патологии (Ботвин М.А., 1999; Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. 2000; Сидорова И.С., 2003; Киселев С.И., 2003; Вихляева Е.М., 2004). Длительное время постепенное, без ярких клинических признаков развитие заболевания, служило основанием для пассивного наблюдения за пациентками. Возникновение же таких признаков, как рецидивирующие кровотечения, выраженный болевой синдром, бесплодие и привычная потеря беременности являлись показаниями для проведения оперативных вмешательств. В современных

условиях именно возраст пациентки, особенности репродуктивного анамнеза в виде отсутствия или наличия здорового потомства, темпы увеличения размеров опухоли, ее расположение и конфигурация законодательно признаны основополагающими при определении тактики ведения больных с миомой матки. В мировом врачебном сообществе до настоящего времени активно обсуждаются преимущества и недостатки хирургического (удаление опухоли или репродуктивного органа в виде матки) и консервативного (замедление опухолевого роста путем назначения препаратов гормональной терапии) методов лечения. Для консервативного метода лечения, которым является гормональная терапия, присуще значительное количество осложнений, характеризующихся ухудшением общего здоровья в виде тромбозов, тромбоэмболий, нарушений функции печени, и кратковременный результат, проявляющийся рецидивирующим ростом опухоли на фоне прекращения приема препарата (Киселев С.И., 2003; Адамян Л.В., 2003; Carter J., Dailey T., 1994; Donnnez J. et al., 1996). Наиболее результативным способом лечения признано хирургическое вмешательство, заключающееся либо в удалении отдельных узлов опухоли (энуклеация), либо в удалении матки (гистерэктомия). Для женщин репродуктивного возраста, особенно с нереализованной репродуктивной функцией, наиболее оптимальным следует считать удаление отдельных узлов опухоли (миомэктомию), которую можно выполнять из различных хирургических доступов - лапаротомического, лапароскопического, гистерорезектоскопического, применение которых определяется особенностями архитектоники анатомического образования. Классический лапаротомический разрез целесообразен в случае наличия множества узлов и значительных объемах опухоли (Ботвин М.А., 1999; Кулаков с соавт., 2000). В то время как лапароскопический доступ с успехом используется при небольшом количестве миоматозных узлов (Киселев С.И., 2003; Кулаков с соавт., 2000). Гистерорезектоскопическое удаление узла – метод выбора при субмукозной миоме матки (Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., 1997; Каппушева

Л.М. с соавт., 2000; Адамян Л.В., Ткаченко Э.Р., 2002; Corson S.L. et al., 1991; Corson S.L., 1995; Donnez J et al, 1996; Fernandez H. et al., 2001).

В современных условиях акушеры-гинекологи все чаще сталкиваются с двумя параллельными проблемами. К большому сожалению, следует признать, что неблагоприятные условия окружающей среды, социальные факторы, бесконтрольное применение препаратов гормональной контрацепции привели не только к выраженному расширению границ репродуктивного возраста (рождение первого ребенка женщинами существенно старше 30 лет), но и «омоложению» миомы матки. Именно эти факторы легли в основу развития новейших репродуктивных технологий, в частности, касающихся разработки и внедрения в широкую практику органосохраняющих методов лечения опухолей матки. Возникновение в 2000 г. новаторской технологии в органосохраняющем лечении миомы матки — аблации фокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансной томографии (ФУЗ-МРТ) осуществилось вследствие современного развития высоких технологий. Федеральное агентство Министерства здравоохранения и социальных служб США (USFDA) одобрило использование системы для ФУЗ-МРТ аблации опухолей «ExAblate», произведенной фирмой InSightec с октября 2004 г. С этого же года данная методика зарегистрирована и Российской Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Один из современных неинвазивных вариантов лечения — фокусированная ультразвуковая аблация миомы матки под контролем магнитно-резонансной томографии органов малого таза, была впервые в Российской Федерации использована в ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России (Москва) (Лядов К.В., Курашвили Ю.Б., 2007). ФУЗ-МРТ считается современной альтернативой инвазивным, а также малоинвазивным операциям. Его достоинства представлены высокой клинической эффективностью, неинвазивным характером манипуляции, отсутствием выраженного общего воздействия на организм, отсутствием необходимости

в госпитализации и оказания анестезиологического пособия, а также кратковременным периодом восстановления и временной нетрудоспособности.

В настоящее время в США, Китае и странах Европы имеется опыт применения ФУЗ абляции миомы матки под контролем МРТ (Ruhnke H., Eskey T. et al, Germany, 2013; Gorny K. R. et al, USA, 2011).

На сегодняшний день, невзирая на большое количество публикаций, освещающих эффективность метода ФУЗ-абляции под контролем МРТ в лечении миомы матки, к сожалению, полностью не сформулированы показания и противопоказания к данному вмешательству, не разработаны критерии по возрастным группам пациенток и по морфологическим вариантам миомы. Кроме того отсутствуют рекомендации относительно адекватного объема обследования, алгоритмы предоперационной подготовки и тактики ведения пациенток в зависимости от индивидуальных особенностей вмешательства. Учитывая отсутствие строгого алгоритма отбора пациенток для ФУЗ-абляции под контролем МРТ, не представляется возможным адекватно судить об отдаленных результатах столь пропагандируемого метода лечения. За кадром остаются такие важные показатели женского здоровья как менструальная и репродуктивная функции у женщин детородного возраста, гормонпродуцирующая функция яичников, рецептивность эндометрия.

Цель и задачи исследования

Цель исследования

Увеличить результативность лечения больных миомой матки методом ФУЗ-абляции миоматозных узлов путем ограничения показаний к проведению данной процедуры и исследовать отдаленные результаты после проведения данной процедуры у женщин репродуктивного возраста.

В соответствии с целью были поставлены следующие задачи:

1. Оценить эффективность использования метода ФУЗ-абляции у пациенток репродуктивного возраста в зависимости от локализации узлов

миомы матки, сроков послеоперационного периода и сопутствующей терапии.

2. Изучить состояние системы репродукции после ФУЗ-абляции у пациенток репродуктивного возраста, планирующих применение данного метода лечения в качестве альтернативного, в зависимости от локализации миоматозного узла, сроков послеоперационного периода и сопутствующей терапии.

3. Определить влияние ФУЗ-абляции на гормональный профиль пациенток, планирующих беременность.

4. С целью повышения эффективности метода ФУЗ-абляции при миомах матки дополнить алгоритм предварительного обследования пациенток репродуктивного возраста.

Научная новизна исследования

Впервые оценена эффективность ФУЗ-абляции при миоме матки у пациенток репродуктивного возраста и возможность его применения в качестве неинвазивного варианта монотерапии миомы матки.

Впервые в работе предпринята попытка ограничить показания к ФУЗ-абляции миомы матки у женщин репродуктивного возраста.

Полученные данные возможно смогут объяснить причину отсутствия наступления беременности у женщин репродуктивного возраста после ФУЗ-абляции в качестве неинвазивного метода лечения миомы матки.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ.

- 1) ФУЗ-абляция не может считаться эффективным методом радикального лечения миомы матки
- 2) ФУЗ-абляция является паллиативным методом лечения миомы матки, не исключающим оперативного вмешательства в связи с формированием в зоне воздействия некроза, отека и фиброза стромы

3) ФУЗ –абляция не должна рассматриваться в качестве операции выбора у пациенток репродуктивного возраста, не выполнивших свою репродуктивную функцию.

Практическая значимость работы

Оценены отдаленные результаты фокусированной ультразвуковой абляции миомы матки под контролем МРТ. Оценена эффективность ФУЗ в качестве монотерапии миомы матки у женщин, планирующих беременность. Оценены морфологические изменения, происходящие в узлах миомы вследствие воздействия фокусированным ультразвуком. Произведена попытка ограничить показания к проведению данной неинвазивной процедуры для повышения ее эффективности у целевой группы пациенток.

Апробация диссертации

Материалы диссертации были представлены и доложены на Второй студенческой Научно – практической конференции по лучевой диагностике в рамках XI Всероссийского Национального Конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2017», Москва, 22 мая 2017 г.; I Междисциплинарной конференции молодых ученых с международным участием, Москва, 9 декабря 2017 г.; Российской научно – практической конференции с международным участием «Снегиревские чтения», Москва, 27-28 февраля 2018 г.; II Региональном научно – образовательном форуме акушеров – гинекологов с международным участием, Москва, 9-10 ноября 2018 г.

Апробация диссертации состоялась на конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии №1 института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 27.06.2019 г. (протокол №9)

Внедрение результатов исследования в практику.

Результаты диссертации интегрированы в учебную программу и применяются в преподавании для учащихся университета, интернов, клинических ординаторов и аспирантов на кафедре акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Итоги работы применяются в ежедневной практике в гинекологических отделениях клиники акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева, ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

По теме диссертации опубликованы 3 научные работы, отображающие ее основное содержание. Из них 2 в изданиях, рекомендованных из Перечня ВАК и 1 в журнале, индексируемом в SCOPUS.

Структура и объем диссертации.

Диссертация выполнена на 103 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций. Указатель литературы содержит 166 источников (44 отечественных и 122 иностранных авторов). Работа иллюстрирована 12 таблицами и 19 рисунками.

ГЛАВА 1. МИОМА МАТКИ. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

(обзор литературы)

1.1. Миома матки – общие вопросы (эпидемиология, этиология, патогенез, морфология).

Миома матки сопровождает женщин на протяжении всего периода жизни, наиболее часто встречаясь в репродуктивном возрасте (20-40%) [142, 158]. Пик её выявления приходится на женщин 35 – 45 лет, составляя до 90% итоговых случаев заболевания. Таким образом, четко прослеживается тенденция увеличения количества пациенток с миомой матки к периоду поздней реализации репродуктивной функции. В гинекологических стационарах мирового сообщества ежегодно увеличивается количество пациенток оперированных в связи с миомой матки, варьируя от 41 до 74% [14].

Вопрос лечения больных миомой матки, пребывающих в репродуктивном возрасте, невзирая на долгую историю изучения, продолжает оставаться в центре внимания отечественных и зарубежных исследователей, поскольку данное заболевание относится к числу самых распространенных доброкачественных образований женских половых органов.

В соответствии с актуальными представлениями, миома матки считается доброкачественной опухолью моноклонального происхождения. Новообразование формируется как генетически аномальный клон клеток, возникающих из одной первоначальной клетки, которая получила способность нерегулируемого роста в итоге произошедшей в ней мутации [37]. Цитогенетические исследования со всей полнотой показали, что все клетки лейомиомы считаются потомками единой материнской миогенной клетки [84]. Непонятно, в результате каких провоцирующих или стимулирующих воздействий из обычного миоцита формируется материнская клетка, т.к. условия, при которых запускается этот механизм,

четко не определены. Как наиболее широко распространенной доброкачественной опухоли женской половой системы, морфологическое исследование миомы матки ослещено в значительном количестве исследований. Можно предположить, что в данной ситуации мутантная клетка, пережившая первоначальную трансформацию, является родоначальником собственного «клона». В прочих клетках, не имеющих мутантного предшественника, патологической дифференцировки не происходит [44]. Рассматривая последовательно стадии морфогенеза миомы матки, следует акцентировать внимание на отличительных характеристиках структурных компонентов и тканевого обмена:

- первоначальное формирование активного зачатка (зоны роста), сопровождающегося выраженным клеточным метаболизмом;
- исходная невозможность дифференцировки роста опухолевой ткани;
- конечный дифференцированный рост опухолевых клеток и созревание ткани [9].

При цитогенетическом кариотипировании биоптатов опухолевой ткани миомы в 50% выявляются разнообразные варианты хромосомных аномалий. Именно наличие соматических мутаций в мышечных клетках и приводит к невозможности регуляции клеточного роста [11,107, 112, 128], что и лежит в основе превращения неизменной клетки в опухолевую. Делеции 7-й и 12-й хромосом являются в данной ситуации наиболее распространенными.

Местные нарушения секреции факторов роста/подавления и рецепторов к ним формируются вторично в результате цитогенетических повреждений. Местные нарушения повышают чувствительность измененных клеток к воздействию гормонов и ростовых факторов, которые способствующих прогрессированию заболевания. При миоме матки диагностированы мутации генов HMGI(C) и HMGI(Y), отвечающих за кодирование протеинов, регламентирующих при нормальных условиях с ДНК на РНК [30, 33, 107, 112].

Функциональные зоны роста, находящиеся, как правило, вокруг тонкостенного сосуда, дают начало развитию миомы из данных участков. Исходные клетки миомы трансформируются в миофибробласты, дифференцирующиеся далее в миобласты и фибробласты. Последующему росту опухоли, по всей видимости, способствует то, что активные зоны роста имеют высокий уровень обмена и повышенную сосудисто-тканевую проницаемость. Опухолевый узел дублирует в своем развитии паренхиматозно-стромальные черты того мышечного слоя матки, из которого происходит его формирование. Клинически это видно по тому, как многочисленные миоматозные узлы в одной матке развиваются автономно друг от друга (деление клеток, клонально не связанных меж собой, объясняет их различный темп роста). Исходя из этого можно сделать вывод, что миома матки – это доброкачественное новообразование, происхождение которого является моноклональным.

В настоящее время образование миомы матки с точки зрения апоптоза (процесс гибели клеток, который запрограммирован на генном уровне) рассматривает ряд авторов, которые доказывают сведения, приведенные выше. Незаконченностью апоптоза возможно объяснить всевозможные размеры и разную степень зрелости узлов в конкретной матке, доброкачественный характер опухоли, вероятность уменьшения их в объеме, отсутствие инвазии и медленный рост (при условии отсутствия отека за счет сдавления или воспаления), а, кроме того, возможность появления их вновь [41].

Макроскопическое описание узлов соответствует стандартной картине шарообразных образований, по плотности существенно превышающих окружающую ткань миометрия, отделенных от нее сосудисто-соединительнотканной псевдокапсулой. Микроскопическая основа узла сформирована пучками гладкомышечных клеток, расположенных неравномерно. «Зоны роста» при микроскопии представляют собой тонкостенные сосуды, окруженные конгломератами клеточных структур,

включающих и гладкомышечные клетки различной степени дифференцировки, но не сформированные в пучки и находящиеся на внутренней поверхности сосудисто-соединительнотканной капсулы. Нервных волокон в миоматозном узле нет. Особое строение имеет сосудистая сеть миомы: в капсуле узла основная масса сосудов расположена по периферии; значительно меньше их внутри опухоли, и мышечная и адвентициальная оболочки отсутствуют у большинства сосудов. Отделение миомы от окружающих неизмененных тканей миометрия обусловлена выраженной и нерегулируемой пролиферацией гладкомышечных клеток, активным формированием внеклеточного матрикса за счет фибронектина и коллагена I и III типов, а также неоваскуляризацией [32].

Вариабельны такие характеристики миомы матки как величина узлов (мелкие и гигантские), их количество (единичные и множественные) и их локализация (субсерозные, интрамуральные, субмукозные, шеечные).

Клинические проявления миомы матки разнообразны. Миома может носить симптомный и бессимптомный характер. Ведущей клинической симптоматикой данного вида патологии принято считать диспареунию, аномальные маточные кровотечения, болевые ощущения в пояснице и в нижней части живота, учащенное мочеиспускание и проблемы с дефекацией. Основной жалобой пациенток с миомой матки (30%) являются нарушения менструальной функции по типу аномальных маточных кровотечений [10, 40]. Железодефицитная анемия часто сопутствует миоме матки. Подоплекой развития тяжелой железодефицитной анемии является перерастяжение матки с увеличением поверхности эндометрия, выраженное снижение сократительной активности миометрия, увеличение количества венозных сосудов с большим диаметров просветов.

Также выраженный дискомфорт вызывают у пациенток предменструальные или длительные постменструальные «мажущие» выделения из половых путей.

Болевой синдром - частый спутник миомы матки. Формирование болевого синдрома в основном обусловлено нарушением кровоснабжения миомы и присоединением инфекции [1, 150]. Перерастяжение связочного аппарата матки и задеиствование в процесс брюшины также могут являться причиной болевого синдрома.

Значительные размеры опухоли не только могут быть определены при пальпации через переднюю брюшную стенку, но и создавать ощущения тяжести или/или давления в области малого таза, а также провоцировать боли, иррадиирующие в спину, ноги и влагалище. Размеры опухоли более 13 см в диаметре могут обуславливать развитие миелопатии в виде слабости и тяжести в нижних конечностях, парестезий, а также радикулопатий [16].

В литературе встречаются описания клинических случаев сдавления миомой матки больших размеров кишки вплоть до ее обструкции, а также смещения и сдавления мочеточников, сопровождающиеся появлением мочевои симптоматики с образованием гидроуретера.

Течение шеечной локализации миомы матки характеризуется периодическими болями при половом контакте, бесплодием, серозно-геморрагическими влагалищными выделениями и кровотечениями.

Несмотря на длительное и тщательное изучение проблемы миомы матки этот вопрос по настоящее время остается в зоне интересов исследователей и не утратил актуальности. Чрезвычайно спорными остаются вопросы этиологии и генетического программирования опухоли, а также проблемы ранней диагностики бессимптомного течения процесса. Кроме того, не утратили актуальности вопросы лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста, не успевших своевременно реализовать генеративную функцию.

1.2. Варианты лечения миомы матки и их результаты

По-прежнему, пристальное внимание исследователей принадлежит тактике лечения миомы матки. Целесообразность радикальных

хирургических вмешательств не является предметом дискуссии при наличии клинически выраженной симптоматики либо гигантских размерах узлов. В то же время вопросы тактики лечения бессимптомных миом матки остаются открытыми, в частности проблема высокой частоты гистерэктомий при данном виде патологии.

В настоящее время широко применяется “комплексное консервативное ведение” больных миомой матки, предложенное Кулаковым В.И. в 1997 г, под которым следует понимать раннее и сочетанное использование минимальной хирургической травматизации с воздействием лекарственной терапии. Такой комплексный подход обеспечивает восстановление репродуктивной функции у большинства больных.

Важно отметить, что среди пациенток, оперированных в связи с миомой матки, каждая четвертая находится в возрасте до 40 лет. При этом частота консервативно-пластических операций остается достаточно низкой, составляя не более 12%, и не имеет тенденции к увеличению за полувековой период [31]. Поздняя реализация современными женщинами репродуктивной функции должна являться определяющим параметром в снижающем объеме оперативных вмешательств у данного контингента больных.

Хорошо известно, что преобладающим и наиболее результативным, гарантирующим высокие показатели эффективности, методом лечения является хирургический метод. Введение и активное совершенствование эндоскопических хирургических технологий позволило существенно расширить возможности и показания к данному методу воздействия.

Не представляется возможным обойти молчанием широкую приверженность использовать в современных условиях так называемую функциональную хирургию [2], которая позволяет не только сохранить менструальную функцию пациентки, но и в последующем реализовать репродуктивную [28]. К обсуждаемым методам хирургического лечения следует отнести группу консервативно-пластических операций, в частности миомэктомию, заключающуюся в энуклеации узлов и сохранении типичных функций

детородного органа [5]. Основными дискуссионными вопросами миомэктомии являются локализация и направление разрезов, а также использование оптимальных шовных материалов, позволяющих формировать полноценный рубец на матке.

Согласно данным литературы, операция миомэктомии существенно повышает частоту наступления беременности (до 69%) и её вынашивания [68]. При этом у пациенток с единичными опухолевыми узлами восстановление естественной фертильности существенно возрастает в течение года после операции [25].

В настоящее время существенно расширились показания к миомэктомии [1, 29]. Уже доказана высокая эффективность операции, независимо от примененного доступа (гистероскопия, лапаротомия, лапароскопия) [17, 18].. При определении хирургической тактики следует ориентироваться не только на размеры, количество и локализацию узлов, наличие сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии, но и на личный профессиональный опыт хирурга при наличии технического оснащения медицинского учреждения [26, 28]. К большому сожалению, и врач, и пациентка должны помнить и понимать, что оперативное вмешательство в объеме миомэктомии не является страховкой от повторного возникновения опухоли (частота рецидива около 6%) и не устраняет факторы развития заболевания [12].

Особым разделом в лечении миомы матки является применение консервативной (гормональной) терапии. Основу данного метода лечения представляют попытки блокировать активное воздействие эстрадиола и прогестерона на опухолевые клетки [35]. Данный метод воздействия, как правило, является подготовительным этапом к предстоящему оперативному вмешательству. С этой целью назначают антигормональные препараты, агонисты ГнРГ в результате воздействия которых формируется стойкое снижение концентрации эстрогенов, сопоставимое с таковым в постменопаузе. Медикаментозная блокада функции яичников приводит в

аменорее, сопровождающейся уменьшением как общего объема матки, так и, собственно, узла [50]. Назначение агонистов ГнРГ на протяжении 3-4 месяцев в качестве подготовительного этапа к оперативному вмешательству позволяет не только уменьшить и стабилизировать размеры заинтересованной зоны, но и контролировать анемию [15, 35, 146].

Существенным негативным результатом применения агонистов ГнРГ являются ускоренная деминерализация костной ткани с формированием остеопении и остеопороза, нарушения липидного спектра крови с формированием дислипидемий типа IIa и IIb. Формирование психовегетативных нарушений тяжелого течения также существенно ухудшают качество жизни пациенток, и требует отмены препаратов.

Без последующего хирургического вмешательства размеры опухоли возвращаются к исходным значениям через 4-6 месяцев после прекращения медикаментозной терапии.

Особой группой препаратов для медикаментозной терапии миомы матки являются модуляторы прогестероновых рецепторов (МПР). Первым препаратом данной группы был мифепристон, предложенный для терапии новообразований. Его способность избирательно связываться с прогестероновыми рецепторами полностью исключает влияние на опухоль эндогенного прогестерона. Однако сопутствующее побочное воздействие мифепристона на глюкокортикостероидные рецепторы с развитием клинической симптоматики явилось основой разработки новых лекарственных препаратов исключительно селективных взаимоотношений с рецепторами к прогестерону [40]. Этим препаратом оказался улипристала ацетата (УПА), стероидная структура которого оказывает на прогестероновые рецепторы избирательное тканеспецифичное воздействие [151]. В тканях с различными рецепторами препарат может оказывать разнонаправленное действие, выступая как в качестве агониста, так и в качестве антагониста. Частичное подавление продукции ФСГ вызывает

ановуляцию без формирования менопаузальных проявлений, что достигается стабильной концентрацией эстрадиола на уровне средних значений для фолликулярной фазы менструального цикла. Применение улипристала ацетата стимулирует апоптоз в клетках миомы, что в дальнейшем характеризуется отсутствием роста узлов после прекращения приема препарата. Улипристала ацетат инертен по отношению к здоровым миоцитам, но проявляет антипролиферативный, антифиброзный и проапоптический эффект на измененные клетки. Улипристала ацетат оказывает таргетное воздействие на эндометрий, снижая к 10-му дню использования величину кровопотери вплоть до аменореи, а также уменьшая интенсивность болевого синдрома. Обычно в течение 4 недель после отмены препарата менструальный цикл возобновляется. Важно отметить, что препараты улипристала ацетата в отличие от аГнРГ не изменяют псевдокапсулу миомы и соответственно не создают дополнительных затруднений при проведении миомэктомии и энуклеации [27]. Эффективность и безопасность улипристала ацетата были подтверждены рядом многоцентровых исследований [61, 62, 63].

Тем не менее, следует отметить, что в настоящее время гормональная терапия, как самостоятельный способ лечения не применяется.

Как было упомянуто ранее, в комбинированном лечении пациенток репродуктивного возраста с миомой матки хирургический метод является ведущим. Хирургическому лечению подвергается до 70% больных [3]. Особое внимание в структуре оперативных вмешательств обращает на себя преобладающий удельный вес радикальных операций (гистерэктомий), составляющий 60,9—95,3%.

Согласуясь с рекомендациями Американского общества акушеров — гинекологов, следует учитывать, что гистерэктомия показана при наличии, как минимум, одного из следующих условий: обильные маточные кровотечения (выраженное кровотечение, или выделение сгустков крови, или повторяющиеся продолжительные менструации длительностью более 8

дней); миомы больших размеров, не проявляющиеся клинически, которые определяются через живот и вызывают дискомфорт у пациентки; анемия вследствие острой потери крови; дискомфорт в области малого таза, обусловленный наличием миоматозных узлов, который выражается в виде острой боли; постоянного давления внизу живота или в пояснице; и сопровождается частыми позывами к мочеиспусканию без инфекции мочевых путей.

В случае, если пациентка стремится сохранить репродуктивную функцию или у нее диагностирована миома матки размерами менее 12 недель беременности, данная операция противопоказана и целесообразно проведение миомэктомии. Высокая вероятность возникновения постгистерэктомического синдрома является важной отрицательной особенностью гистерэктомии. Данный синдром возникает более чем у 50% женщин, перенесших удаление матки. Принимая во внимание юный возраст пациенток с миомой матки, несомненно, что для большей части из них гистерэктомия является операцией, существенно ухудшающей качество жизни, а в дальнейшем приводящей к инвалидизации. Очевидно, что в результате радикальных операций молодые женщины не только теряют возможность реализовать свою генеративную функцию, но и имеют все шансы испытать на себе развитие тяжелых психоэмоциональных расстройств, сопровождающихся нейроэндокринными осложнениями (Коржуев С.И., 2008; Ланчинский В.И., 2007; Пашков В.М., 2006; Вихляева Е.М., 2004). Рассматривая необходимость проведения радикальных оперативных вмешательств по поводу миомы матки, важно учитывать наличие группы пациенток, имеющих абсолютные противопоказания к проведению оперативного лечения, что объясняется наличием у данной категории женщин сопутствующей патологии разных органов или систем организма. Помимо этого, часть пациенток категорически отказываются от

радикальных хирургических вмешательств по причине страха перед операцией и наличия нереализованной репродуктивной функции.

Эндоваскулярная эмболизация маточных артерий (ЭМА) – сравнительно новая технология лечения миомы матки, которая вошла в клиническую практику в последние годы. Согласно немногочисленным данным литературы [23, 34] ЭМА начали позиционировать как сравнительно исследованный, клинически результативный и достаточно безопасный метод лечения, который в целом ряде ситуаций можно рассматривать в качестве альтернативного хирургическому методу лечению. К большому сожалению, до настоящего времени остаются за кадром столь актуальные проблемы применения ЭМА как изменение репродуктивного потенциала в виде снижения овариального резерва с постепенным угасанием яичников, радиационное воздействие методики на органы и системы женского организма, а также возможные затруднения при удалении матки в случае технических неудач и развитии осложнений в раннем и позднем после ЭМА периодах. Особые опасения вызывают такие тяжелые осложнения беременности, часто сопровождающие пациенток с ЭМА в анамнезе, как патология прикрепления плаценты, формирование фетоплацентарной недостаточности, задержка развития плода и преждевременные роды. Решение вопроса о возможности и целесообразности применения ЭМА при гигантских миомах матки в качестве первого этапа перед последующим хирургическим лечением также ждет своего часа [6, 7, 8]. Механизм лечебного эффекта процедуры ЭМА достаточно хорошо изучен. Избирательная закупорка артерий перифиброидного сплетения при минимальном влиянии на немодифицированный миометрий разъясняет селективное воздействие эмболизации на узлы миомы. Клинические наблюдения доказали, что даже тотальное выключение артериальных ветвей миометрия никогда не приводит к ишемии и некрозу матки [4].

Невзирая на низкую травматичность методики ЭМА, продолжительность нахождения пациенток в стационаре может колебаться от 4 до 6 суток, а

возвращение трудоспособности наступает только через 7-10 дней после вмешательства. Это обусловлено развитием постэмболизационного синдрома, который формируется у 90% пациенток [38, 45, 88] и всегда требует назначения ненаркотических анальгетиков и противовоспалительных препаратов, а также проведение дезинтоксикационной терапии. Учитывая широкую распространенность постэмболизационного синдрома (более 90% больных), большинство исследователей предлагают не рассматривать данное состояние в качестве осложнения, а выделять его в группу побочных эффектов ЭМА [49, 85, 120, 121].

Учитывая вышеизложенное, в современных условиях ЭМА не является методом выбора лечения миомы матки у пациенток репродуктивного возраста с нереализованной репродуктивной функцией [43].

1.3. Использование фокусированного ультразвука в лечении миомы матки. Основные принципы, условия для успешного проведения и результаты воздействия

Прямое термическое или химическое влияние на опухолевую ткань, приводящее к ее разрушению, определяется термином «абляция». Биологические эффекты, наблюдаемые в одноклеточных организмах под воздействием ультразвука высокой интенсивности, были впервые описаны в 1927 году Wood и соавт., а в 1942 году была предпринята первая попытка воздействия ФУЗ на ткани. Существенными затруднением в использовании данной методики, не позволившими внедрить ее в широкую медицинскую практику, явились отсутствия возможностей четкого определения локализации ткани, подвергающейся абляции, а также невозможность контроля температуры ее нагрева [115]. 1959 год был ознаменован первыми клиническими испытаниями метода. Только в восьмидесятих годах XX века появились публикации по применению ФУЗ в офтальмологии, в урологии

(лечение опухолей и гиперплазии предстательной железы, почек, мочевого пузыря), в нейрохирургии (опухоли головного мозга) и торакальной хирургии (опухоли органов грудной клетки). Выраженный клинический эффект ФУЗ был описан при лечении злокачественных новообразований [103].

В настоящее время разработаны две методики применения ФУЗ. Это МРТ–ФУЗ–абляция для контроля за проведением которой используют МРТ, и HIFU–абляция, которую проводят под контролем ультразвукового исследования. В России наибольшее распространение получил метод ФУЗ – абляции под контролем МРТ, а в Китае и Корее используется метод HIFU [36]. Независимо от применяемого метода визуализации, влияние на ткани оказывают УЗ-волны, которые сфокусированы в одной точке.

Зона воздействия, локализованная в фокусе УЗ-луча, за несколько секунд нагревается до температуры, вызывающей её термический некроз. При этом окружающие ткани, расположенные вокруг фокуса воздействия, остаются интактными. Таким образом, метод ФУЗ-абляции следует рассматривать как неинвазивный и оказывающий исключительно локальное воздействие в виде разрушения опухолевых клеток [20] .

В 2004 г было получено разрешение на лечение миомы матки с помощью системы ExAblate 2000. В настоящее время существует 2 МРТ-ФУЗ платформы, одобренные FDA: ExAblate2000 и ExAblate 2100. В Европе применяется другая система – Sonalleve. С момента своего появления на рынке с помощью системы ExAblate было пролечено более 9000 пациенток. Также МРТ-ФУЗ используется в качестве паллиативной терапии при лечении костных метастазов, фиброаденомы молочных желез, рака груди, опухолей мозга и заболеваний печени [73].

Процедура ФУЗ-МРТ-абляции производится с помощью системы ExAblate-2000 (InSightec, Израиль), соединенной воедино с магнитно-резонансным томографом 1,5 Тесла (GeneralElectric, США). С 2004 года

система ExAblate-2000, зарегистрирована Российской Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.

Повреждающее влияние на опухоль во время воздействия фокусированным ультразвуком является непосредственным и косвенным. Непосредственное влияние - тепловое - осуществляется путём освобождения энергии звуковой волны. Косвенное воздействие обусловлено местной аваскуляризацией, прекращением местного кровообращения и вторичным нарушением питания опухолевой ткани. Локальное нагревание тканей до 60°C с экспозицией 1 секунду вызывает стойкую дегидратацию, нарушение сосудистых структур, денатурацию белков и повреждение коллагеновых волокон. При экспозиции 10 секунд формируется стойкий локальный некроз. В результате воздействия одним импульсом ФУЗ вблизи излучателя формируется минимальный участок аблации, имеющий цилиндрическую форму диаметром 2 мм и длиной 4 мм. Зона максимальной глубины воздействия составляет 150 мм и характеризуется диаметром от 4 до 10 мм и длиной от 8 до 20 мм. Исключительно локальное развитие некроза, которому подвергается только опухолевая ткань, обусловлено ее высокой проводимостью и плотностью на фоне низкой перфузии крови, что не характерно для здоровых тканей организма [19].

Фокусированные ультразвуковые волны не вызывают повреждения проходя сквозь ткани организма. Однако, в участке концентрации волн ткани нагреваются до температуры 55–90°C, с формированием в течение 01 - 30 сек локальной зоны термической коагуляции от 6 до 20 мм.

При воздействии на узлы миомы соединительная ткань активно поглощает фокусированную ультразвуковую энергию, что вызывает вторичное повреждение клеток миометрия. При этом соединительная ткань подвергается непосредственному нагреву, образуя границу акустических сред. Именно количественные и качественные параметры соединительной ткани будут определять клинический эффект и окончательные результаты ФУЗ - аблации. Высокое содержание в узлах гидрофобной (сухой)

соединительной ткани приводит к более выраженному поглощению ультразвука и расширению объёма повреждений миоцитов и элементов сосудистого русла с формированием сухого коагуляционного некроза. В результате прекращается рост узлов, отмечается уменьшение их размеров, наблюдается обратное развитие клинической симптоматики [20, 71, 75, 89, 94, 140].

Согласно данным немногочисленной литературы, можно с известной долей вероятности согласиться, что воздействие фокусированной УЗ-абляции формирует в тканях морфологические изменения, согласующиеся с картиной гомогенного некроза. Признаки последующего воспалительного ответа будут формироваться на протяжении недели после воздействия и характеризоваться образованием грануляций по периферии зоны некроза и глубоким перемещением полиморфноядерных лейкоцитов в зону поражения. В течение двух недель после вмешательства периферическая зона некроза замещается соединительной тканью. При гистологическом исследовании зоне воздействия выявляются последовательное сморщивание и замещение некротизированных участков фиброзной тканью. При этом процессы репарации остаются не изученными [39].

Согласно разработанным рекомендациям [36], ФУЗ-абляция считается адекватным и целесообразным методом лечения при миоме матки в следующих ситуациях:

- Наличие миомы матки, подтвержденной клиническими и инструментальными методами исследования, характеризующееся отсутствием роста при динамическом наблюдении, независимо от наличия клинической симптоматики;
- величина миоматозных узлов от 2 до 6 см в диаметре;
- адекватная визуализация узлов при ультразвуковой разметке;
- категорический отказ пациентки от оперативного вмешательства любого объема, настойчивое стремление сохранить матку.

В качестве абсолютных противопоказаний к лечению миомы матки методом ФУЗ-абляции следует рассматривать:

- Расположение узла в зоне шейки матки и перешейка, а также наличие субсерозного расположенного узла на тонком основании;
- Отсутствие технической возможности проведения процедуры из безопасного доступа (нет технической возможности сформировать ультразвуковое окно);
- Наличие выраженных рубцовых изменений на передней брюшной стенке, наличие ранее имплантированных полимерных сеток, а также тяжелый спаечный процесс в полости малого таза;
- Наличие у пациентки сопутствующих миоме матки соматических заболеваний в стадии декомпенсации (высокие анестезиологические риски или противопоказания)
- Наличие или подозрение на злокачественный характер заболевания матки и/или придатков [36].

В качестве относительных (временных) противопоказаний к лечению миомы матки методом ФУЗ-абляции можно выделить инфекционно – воспалительные заболевания органов малого таза; наличие в полости матки внутриматочного контрацептива или внутриматочной системы; ожирение III-IV степени.

Таким образом, метод ФУЗ-абляции с лечебной целью показан всем пациенткам с миомой матки, независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений заболевания, при не выявленных противопоказаниях со стороны системы репродукции и общего состояния здоровья. Кроме того, данный метод воздействия может быть рекомендован к использованию в качестве профилактического [20, 144].

Обсуждая технические особенности выполнения методики ФУЗ-абляции при миоме матки, следует остановиться на обеспечении оптимального доступа луча ФУЗ. Так, наиболее удобным для достижения адекватного результата лечения следует считать положение матки в *anteflexio*. При расположении

матки в положении *retroflexio* могут возникать некоторые технические сложности, обусловленные наличием петель кишечника на траектории луча между передней брюшной стенкой и зоной воздействия. Наличие подобных анатомических особенностей приводит к увеличению фокусного расстояния, а также локализации узлов в зоне крестца (особенно при больших размерах опухоли).

Что касается технических особенностей применения методики ФУЗ-абляции в зависимости от расположения узлов, то наиболее оптимальными следует считать локализации по передней стенке матки и в её дне. Значительно менее благоприятным является расположение узлов по боковым поверхностям матки, что связано с предлежанием к ним петель кишечника. Самым неудачным с точки зрения технических особенностей метода следует признать локализацию узлов по задней стенке матки. Близкое расположение крестца и петель кишки могут создавать непреодолимые трудности. Аналогичная ситуация создается при локализации узлов в области шейки и перешейка матки. Данные зоны находятся глубоко в малом тазу, закрыты лонной костью и не могут быть выведены выше за ее пределы, что делает их недоступными для луча ФУЗ.

Еще одним фактором, ограничивающим использование методики ФУЗ-абляции, следует считать размеры узлов. Так, наиболее оптимальными являются размеры от 20 до 60 мм [20].

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) считают самым информативным, неинвазивным и высокочувствительным вариантом диагностики, который позволяет оценивать не только структурные особенности, но и физические качества. Эти достоинства МРТ активно используют при выполнении ФУЗ-абляции, когда необходимо тщательно и непрерывно контролировать температуру воздействия, качественно визуализировать объект и осуществлять локальную концентрацию ультразвукового луча. Для решения поставленной цели система для ФУЗ-абляции всегда базируется на магнитно-резонансном томографе [19, 70].

Первые попытки использования МРТ для наблюдения за влиянием ФУЗ были предприняты в 1995 году [103]. Применение МРТ дало возможность четко планировать лечебную манипуляцию, разрабатывать температурные карты, оптимально направлять лучевой поток в период подпороговых воздействий и сразу проводить количественную оценку тканей, подвергшихся абляции. Влияние на четко отграниченный объем опухоли происходит благодаря целенаправленному разделению тканей на участки посредством получения магнитно-резонансных снимков и выполнения температурного картирования в реальном времени [70].

Известно, что интенсивность МР-сигнала на T2ВИ обусловлена концентрацией водорода. Таким образом, МРТ дает возможность выявить основные ткани, составляющие узлы миомы. Для клеток миометрия характерна средняя интенсивность МР-сигнала, для соединительной ткани - низкая интенсивность, а для отёка и зоны вторичных изменений – высокая. Особенности интенсивности превалирующего МР-сигнала позволили выделить три варианта миом матки:

- Первый тип миомы соответствует морфологическому варианту обычной миомы без отёка стромы и характеризуется превалированием сигнала низкой интенсивности на T2ВИ. Узлы в виде черных образований.
- Второй тип соответствует морфологическому типу обычной миомы с выраженным диффузным отёком стромы или пролиферирующей миоме без отёка стромы, с небольшим количеством соединительной ткани и характеризуется превалированием сигнала средней интенсивности на T2ВИ. Узлы в виде серых образований.
- Третий тип при морфологическом исследовании соответствует пролиферирующей миоме матки с выраженным диффузным отеком стромы и характеризуется превалированием сигнала высокой интенсивности на T2ВИ. Узлы в виде белых образований.

Известно, что у одной пациентки возможно сочетание опухолевых узлов, имеющих различные МР-характеристики. Данная особенность будет существенно влиять не только на ближайшие результаты процедуры (объём зоны без перфузии, VЗБП), но и на отдалённые последствия (регресс и стабильность регресса клинических проявлений миомы).

С момента введения ФУЗ-аблации и его утверждения FDA в качестве малоинвазивного метода лечения миомы матки (2004) было проведено несколько исследований, авторы которых сообщали об улучшении симптоматики, ассоциированной с наличием данной патологии. Наблюдение за пациентками в этих исследованиях продолжалось не менее трех [102, 131, 132] и не более 36 месяцев [101]. Независимо от длительности периода наблюдения во всех исследованиях было отмечено уменьшение размера узлов, а также изменение степени выраженности симптомов, вызванных миомой матки. Для оценки уменьшения объема учитывали неперфузированный объем (NPV) после ФУЗ-аблации. Несмотря на то, что более высокие значения НПО связаны с большей эффективностью, было отмечено одинаковое улучшение симптоматики во всех исследованиях. Однако в доступных на данный момент исследованиях не проводилась оценка потенциального влияния ФУЗ на состояние эндометрия поскольку авторами не ставилась задача изучить применение данного метода в качестве лечения у пациенток, планирующих беременность.

В наиболее крупном исследовании, проведенном Stewart и соавт., были проанализированы результаты лечения 359 пациенток с миомой матки посредством ФУЗ-аблации. Авторы также пришли к заключению, что улучшение качества жизни и характера клинических симптомов более выражено в группе пациенток с большим НПО после процедуры.

Как и любая методика, ФУЗ-МРТ-аблация не лишена своих недостатков. Однако во всех исследованиях, включенных в наш обзор, авторами отмечалась низкая частота возникновения побочных симптомов и осложнений после ФУЗ-аблации. Среди наиболее распространенных можно

выделить боль в нижней части живота и пояснице, болевые ощущения в области имеющейся рубцовой ткани на передней брюшной стенке, так как она более восприимчива к поглощению ультразвуковой энергии, что в итоге может стать причиной большего нагрева в этой области; ожоги кожи передней брюшной стенки 1 степени тяжести, а также скудные кровяные выделения из половых путей [19, 70, 102, 132, 152] Через 72 часа после процедуры по данным F.M. Fennessy et al. около 10% пациенток требуется обезболивание [70] При этом ни одна из пациенток не нуждалась в госпитализации или проведении дополнительного медицинского вмешательства. Учитывая некротические изменения, происходящие в миоматозном узле, вероятно появление некротических масс в полости матки. Авторами было описано несколько случаев выделения некротизированных фрагментов миомы, которые были удалены *per vaginam* после процедуры [159] Среди наиболее серьезных осложнений после проведения ФУЗ-абляции в 1 случае был отмечен тромбоз глубоких вен, вероятно связанный с длительным вынужденным неподвижным положением, повлекший за собой длительное пребывание в стационаре [81] и в 2 случаях произошло развитие эндометрита вследствие чего пациенткам была проведена гистерэктомия [108].

1.4 Влияние ФУЗ-абляции на репродуктивную функцию пациенток и исходы беременностей, наступивших после проведения ФУЗ-абляции миомы матки (обзор доступных исследований)

Наличие миомы матки у пациенток репродуктивного возраста, безусловно, является одной из основных причин отсутствия наступления беременности, а также развития осложнений на разных сроках гестации. Частота бесплодия ассоциированного с наличием миомы матки, по данным разных авторов колеблется в пределах 1-2,4%, при этом в 7% случаев являясь причиной повторного выкидыша [104, 110] Кроме того, частота случаев

невынашивания беременности у женщин с миомой матки составляет 20-30% [117, 122], что в 2-3 раза выше чем у пациенток без данной патологии. Среди факторов, влияющих на фертильность, можно выделить следующие: анатомические изменения в матке, высокий уровень эстрогенов, нарушение сократительной способности матки, снижение рецепторной чувствительности эндометрия, а также овуляторная дисфункция [59, 60, 165]. Наличие миомы матки также повышает риск возникновения гестационных осложнений таких как преждевременные роды, неправильное положение плода, преждевременный разрыв плодных оболочек, предлежание плаценты, преждевременная отслойка плаценты, послеродового кровотечения, а также повышает частоту возникновения послеродовой инфекции. Механизмы, по которым миома матки может стать причиной отсутствия наступления беременности или развития выкидыша, состоят в следующем: во-первых, она может перекрывать устье маточной трубы или внутренний зев, препятствуя проникновению сперматозоидов и имплантации эмбриона; во-вторых, высокий уровень эстрогенов, вызванный наличием миомы матки, является причиной чрезмерного роста эндометрия и связанного с этим риска развития кровотечений, а также нарушения имплантации [59, 165]. В-третьих, миома нарушает сократительную функцию эндометрия [60], которая представляет собой ритмичное волнообразное движение мышечного слоя матки, изменяющееся по частоте, направлению и амплитуде в течение менструального цикла [55, 100, 113, 114, 125, 126]. В перiovуляторной фазе перистальтика матки наиболее активна и протекает в направлении от шейки к дну матки, что обеспечивает быстрый транспорт сперматозоидов в маточные трубы [113, 125, 126]. Наличие миомы может блокировать или нарушать нормальный ритм перистальтики матки, затрудняя наступление беременности и являясь одной из причин бесплодия у пациенток, планирующих беременность [99, 129, 130, 163]. Следовательно, перистальтика матки может быть использована в качестве показателя для оценки эффективности лечения миомы матки. Данные исследования,

проведенного с целью оценки влияния ФУЗ-абляции на перистальтику миометрия показали положительный эффект данного метода, заключающийся в улучшении сократительной способности матки [161] В-четвертых, она вызывает нарушение рецепторной чувствительности эндометрия [67].

Несмотря на то, что в настоящее время общепризнанным «золотым стандартом» лечения данной патологии, являющимся наиболее эффективным, продолжает оставаться хирургическая энуклеация узлов [82, 154], многие пациентки продолжают свои поиски альтернативных вариантов лечения. Во-первых, после проведенной миомэктомии пациентке необходимо отложить планирование беременности как минимум на 1 год, поскольку в настоящее время рекомендованный интервал между прошедшей операцией и планированием беременности составляет 1,3 месяца (5-19 месяцев) [98] А во – вторых, как и любое хирургическое вмешательство, проведение миомэктомии влечет за собой возникновение определенных рисков, а именно разрыва матки, частота которого при влагалищных родах достигает 0.03–0.47% [53, 64, 76] и формирование спаек в малом тазу [147, 162] Для пациенток, планирующих рождение детей, роль ФУЗ-абляции в качестве радикального варианта лечения миомы матки остается недостаточно ясной.

Из-за отсутствия данных о влиянии ФУЗ на фертильность пациенток репродуктивного возраста, начальные исследования, посвященные этому вопросу, были ограничены применением данного метода только для пациенток, завершивших свою репродуктивную функцию. Интересно, что несмотря на это были зарегистрированы десятки случаев родоразрешения после ФУЗ-абляции [48, 77, 83, 136, 137, 164] Однако при этом в настоящее время существует лишь несколько ретроспективных исследований и результаты этих исследований не дают достаточных доказательств для какого-либо заявления о влиянии лечения миомы матки посредством ФУЗ-абляции на показатели фертильности и исходы беременности. Кроме того,

остается спорным вопрос о возможности и целесообразности проведения родов через естественные родовые пути. До сих пор нет проспективных сравнительных исследований (консервативная миомэктомия против ФУЗ-абляции), хотя необходимость в проведении таких исследований была подчеркнута некоторое время назад. А для пациенток, планирующих беременность, очень важно иметь представление о том, связано ли лечение с помощью ФУЗ-абляции с дополнительными репродуктивными рисками или, наоборот, может потенциально улучшить репродуктивную функцию.

Тем не менее, доступные нам данные из исследований, посвященных вопросу наступления беременности и вариантов родоразрешения после лечения миомы матки путем ФУЗ-абляции, показывают, что роды через естественные родовые пути прошли без осложнений [77, 83], а в 64% случаев, описанных в другом исследовании, не наблюдалось мертворождений или рождения детей с низкой массой тела [137]. Тем не менее, в этом же исследовании в общей сложности 52 женщины подверглись кесареву сечению; 69,2% (36/52) пациенток оно было проведено по следующим причинам: 69,4% (25/36) боялись проведения родов через естественные родовые пути из-за страха боли и развития осложнений, таких как разрыв матки, а остальные 30,6% (11/36) получили рекомендацию от акушера относительно небезопасности естественных родов из-за отсутствия информации об исходах беременности и безопасности вагинальных родов после лечения миомы матки посредством ФУЗ-абляции. Еще в одном крупном исследовании, проведенном M Zou et al. [166] были изучены результаты лечения миомы матки у женщин, планирующих беременность, посредством ФУЗ-абляции. Среди 406 пациенток, включенных в исследование, беременность наступила у 78 (19,2%), при этом самостоятельное родоразрешение произошло у 15 из них, а 68 пациенткам было проведено кесарево сечение. Аналогичные результаты были получены в двух исследованиях, показавших, что именно социальные факторы побудили пациенток и врачей выбрать кесарево сечение в качестве варианта

родоразрешения, при этом выбор данной процедуры был осуществлен в 72,1% (49/68) и 79,1% (53/67) случаев соответственно [111, 166]. Для сравнения, по данным других авторов частота успешного родоразрешения через естественные родовые пути после проведенной миомэктомии колеблется от 25.5% до 80.6% [46, 64, 66, 105, 141, 143]. В исследованиях было показано, что негативные исходы влагалищных родов после миомэктомии могут быть связаны с нарушением целостности полости матки в процессе операции [105], поэтому кесарево сечение в таких случаях является предпочтительным вариантом.

Несмотря на обнадеживающие результаты некоторых ретроспективных исследований, посвященных возможности родоразрешения пациенток после проведения ФУЗ-абляции через естественные родовые пути, все авторы отмечают необходимость проведения дальнейших проспективных исследований, посвященных этому вопросу, с участием большего количества пациенток.

1.5 Влияние ФУЗ-абляции на овариальную функцию.

Опираясь на изученные нами источники литературы, можно сделать вывод об отсутствии негативного влияния на функцию яичников при проведении ФУЗ-абляции миомы матки [47, 109]. Кроме того, во время проведения данной процедуры яичники не подвергаются воздействию излучения. Если сравнивать с другим неинвазивным методом лечения миомы матки, таким как ЭМА, то по результатам имеющихся исследований нам известно, что доза радиации, которая поглощается тканью яичников при выполнении ЭМА в 30-100 раз выше, чем при выполнении других рентгеноскопических исследований [21, 22]. Однако большая часть исследователей пришла к выводу, что доза облучения, влияющая на яичниковую ткань во время проведения ЭМА, не оказывает выраженного негативного влияния на весь организм и на фертильную функцию женщины

[24, 69, 127]. В отличие от ЭМА, при проведении ФУЗ не используется ионизирующее излучение, что исключает повреждение тканей яичника. Фактически ФУЗ может оказывать влияние на яичник только при непосредственной фокусировке на его ткань. Но так как вся процедура происходит под постоянным контролем МРТ, непреднамеренное воздействие на яичник полностью исключено. Отсутствие негативного влияния ФУЗ на овариальную функцию также может объясняться тем, что яичники и кровоснабжающие их сосуды не вовлекаются в процесс во время проведения этой процедуры в результате чего их кровоснабжение не нарушается. Одной из причин бесплодия, обусловленного наличием миомы матки, является ее негативное воздействие на сократительную способность миометрия [163]. Однако несмотря на то, что дегенеративные изменения, происходящие в миоматозном узле после проведения ФУЗ-абляции, могут стать причиной функциональных изменений миометрия, в настоящее время нет информации о возможном негативном влиянии ФУЗ на сократительную способность матки. И все же необходимо отметить, что к настоящему времени у нас отсутствуют убедительные данные, четко демонстрирующие последствия влияния ультразвуковых соникаций на эндометрий, а также на имплантацию в случае планирования беременности в дальнейшем [74].

Заключение. Широкая распространенность миомы матки в женской популяции, резкое увеличение заболеваемости среди молодых женщин, объективные причины поздней реализации репродуктивной функции в современных условиях, высокая заинтересованность пациенток позднего репродуктивного возраста в сохранении матки и стремлении реализовать репродуктивную функцию должны лежать в основе последующих исследований, направленных на изучение и разработку малоинвазивных методов лечения. С этой точки зрения методика ФУЗ-абляции миомы матки под контролем МРТ может представлять существенный интерес и рассматриваться в качестве перспективного лечебного мероприятия.

ГЛАВА II. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Работа осуществлена на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета №1 Первого Московского Государственного Медицинского Университета имени И.М. Сеченова (зав. кафедрой д.м.н., профессор А.И. Ищенко) на базе ФГАУ «Лечебно – реабилитационный центр» Минздрава России. Исследование носило ретроспективный характер с проспективной частью, включающей в себя интервьюирование пациенток спустя несколько лет после проведенного лечения.

Был проведен ретроспективный анализ историй болезней 195 случаев лечения миомы матки в возрасте от 18 до 39 лет методом ФУЗ-абляции. Пациентки были госпитализированы в Лечебно-реабилитационный центр за период с декабря 2009 года по декабрь 2017 года. Рост узлов миомы, нарушение менструальной функции в виде аномальных маточных кровотечений, появление симптомокомплекса сдавления тазовых органов, интимные проблемы – т.е. обычные показания для лечения миомы матки явились также показаниями для проведения процедуры ФУЗ-абляции. Особое внимание также следует обратить на тот факт, что данная процедура проводилась пациенткам, категорически отказывающихся от любых инвазивных методов лечения миомы матки и планирующих беременность.

Критерии исключения.

Из группы исследования были выведены больные, имеющие противопоказания к проведению ФУЗ-абляции миомы матки. Мы разделили противопоказания на три большие группы.

Первую группу составили противопоказания, обусловленные состоянием органов малого таза. В данную группу вошли: пациентки, имеющие противопоказания к выполнению органосохраняющего лечения; ситуации, когда миома матки не является ведущей причиной клинической симптоматики и основным заболеванием; наличие острого воспалительного

процесса органов малого таза; наличие у пациентки tuboовариальных воспалительных образований; диагностированные опухоли и опухолевидные образования яичников и беременность.

Вторую группу противопоказаний составили противопоказания, обусловленные соматическим состоянием пациентки. Данная группа была сформирована такими видами экстрагенитальной патологии как заболевания печени (активная фаза циррозов с мезенхимально-воспалительным или цитолитическим синдромом, явления портальной гипертензии; вирусные гепатиты с признаками репликативной активности; стеатогепатиты в активной фазе); нарушение азотвыделительной функции почек; заболевания сердечно-сосудистой системы, сопровождающиеся нарушениями ритма и признаками недостаточности кровообращения; любые аллергические заболевания.

Третья группа противопоказаний была сформирована с учетом технических возможностей системы ФУЗ-МРТ. К данной группе были отнесены наличие металлических и магнитных имплантов; окружность талии более 110 см; масса тела более 110 кг; наличие клаустрофобии; рубцовые изменения передней брюшной стенки, включая таковые после липосакции и пластики передней брюшной стенки полимерной сеткой; наличие кардиостимулятора; указания в анамнезе на рентгеноэндоваскулярную окклюзию маточных сосудов; наличие в полости матки внутриматочного контрацептива. Отдельная подгруппа технических ограничений была обусловлена непосредственными особенностями миомы матки. К ним были отнесены размеры узлов менее 20мм и более 150мм. а также общие размеры матки более 20 недель беременности.

Кроме того, из группы исследуемых пациенток были исключены женщины, находящиеся в возрасте старше 39 лет на момент исследования.

2.1. Методы исследования

2.1.1 Клиническое исследование больных проводилось по следующей схеме:

Анамнестические данные: сбор и оценка жалоб пациенток, давность их появления, уточнение длительности заболевания.

Производился анализ наследственности, обращалось внимание на генеалогические особенности, наличие нарушений менструальной и генеративной функции у матери и близких родственников, в каком возрасте находились родители на момент появления на свет обследуемой пациентки, имели ли место генетические отклонения. При сборе анамнеза акцентировали внимание на характер перенесенных общих, инфекционных, и гинекологических заболеваний, их длительность, течение и исход. Изучались особенности проведенных ранее общих и гинекологических хирургических вмешательств: лапароскопический или лапаротомический доступ, объем, как протекал послеоперационный период. Обращалось внимание на перенесенные пациенткой травмы, а также нервно-психические стрессы на разных возрастных этапах.

Особое внимание уделялось изучению менструальной и репродуктивной функции. Когда начался менструальный цикл, какой характер менструальной функции, регулярность и длительность циклов. Особенности ведения половой жизни: возраст полового дебюта, использование какого метода контрацепции было предпочтительным. На генеративную функцию обращалось особое внимание у входящих в группу исследования, учитывая отсутствие ее реализации у большинства женщин к моменту проведения процедуры ФУЗ-абляции: количество беременностей, сведения о каждой из предшествовавших беременностей. Течение родов при их наличии, послеродового периода, масса плода. Выясняли течение послеабортного периода, появление осложнений при наличии самопроизвольных и искусственных абортов в анамнезе.

При анализе развития настоящего заболевания выясняли время диагностики миомы матки и ее исходные размеры при обнаружении, интенсивность роста опухоли, проведение лечения и, если да, то какого, появление новых симптомов или усиление имеющихся.

Был проведен анализ длительности и характера предыдущего обследования и лечения. В случае наличия перенесенной операции в анамнезе, необходимым было наличие послеоперационного эпикриза и описания хода хирургического вмешательства, результатов морфологического исследования удаленных органов и тканей или соскоба эндометрия и эндоцервикса в случаях, когда выполнялось раздельное диагностическое выскабливание стенок полости матки и цервикального канала.

Объективное обследование. К объективному осмотру приступали после получения необходимых анамнестических данных. При *осмотре* пациентки обращалось внимание на состояние кожных покровов (наличие гиперпигментации, гирсутизма, стрий, акне), конституциональные особенности, развитие вторичных половых признаков.

Основываясь на данных осмотра наружных половых органов, исследования влагалища и шейки матки в зеркалах, а также двуручного влагалищного исследования оценивался гинекологический статус и размер миомы матки.

Положение, консистенция, форма матки, подвижность, величина, расположение и размеры миоматозных узлов, их чувствительность при пальпации определялись при проведении бимануального исследования. Диагностировалось состояние придатков матки, клетчатки малого таза, состояние сводов влагалища и крестцово-маточных связок.

2.1.2 Лабораторные методы исследования

Гормональные методы исследования

По концентрации в сыворотке крови ЛГ, ФСГ, E₂, АМГ оценивался гормональный статус пациенток. Забор крови производился из локтевой

вены. Содержание гормонов определяли методом иммуноферментного или радиоиммунного анализа посредством необходимых тест-систем.

Интерпретация полученных результатов проводилась в соответствии с референсными значениями лаборатории. Концентрация гормонов выражалась в международной системе СИ: ЛГ, ФСГ, - МЕ/л, E₂ - пмоль/л, АМГ - нг/мл.

Общеклинические методы исследования.

Исследование клинического и стандартных показателей биохимического анализа крови, коагулограммы, общего анализа мочи входило в общеклиническое обследование пациенток. Проводилось определение группы крови, резус-принадлежности, маркеров вирусного гепатита В и С, ВИЧ-инфекции, сифилиса. Кроме того, при наличии у пациенток каких-либо гинекологических операций (раздельное диагностическое выскабливание полости матки, полипэктомия, миомэктомия), предшествующих проведению ФУЗ-абляции, обязательным было изучение соответствующей документации (выписной эпикриз, результат гистологического заключения).

2.1.3 Специальные методы исследования.

1. Ультразвуковое исследование органов малого таза было проведено специалистами отделения функциональной диагностики ФГАУ ЛРЦ Минздрава России на ультразвуковом аппарате «Toshiba» SSA-140 с использованием конвексных датчиков для исследования через переднюю брюшную стенку (частота 3,5 МГц) и влагалищного исследования (частота 6,5 МГц). Всем пациенткам до и через 3, 6, 12 месяцев после проведения ФУЗ-абляции всем пациенткам было проведено ультразвуковое сканирование и доплерометрия. При ультразвуковом исследовании измерялась длина, ширина, переднезадний размер матки, число узлов миомы, их размер, структура и локализация; оценивалось состояние эндометрия, наличие

деформации полости матки миоматозными узлами, состояние яичников.

2. МРТ-исследования было выполнено на сверх проводящем томографе «Signa» (General Electric, США) 1,5 Тесла. в трех взаимно перпендикулярных проекциях – сагиттальной, аксиальной и коронарной. Использовали режим T2 и T1 взвешенных снимков с подавлением сигнала от липоцитов. Исследование проводили дважды: до и после внутривенного введения контрастного препарата (гадолиний).

В ходе исследования была произведена идентификация узлов в зависимости от интенсивности их изображения по отношению к нормальному миометрию. Узлы были классифицированы по МР-типам «белые», «черные» и «серые». После проведенного вмешательства для определения его эффективности и уточнения особенностей кровотока в узлах через 3—5 минут после внутривенного введения препаратов Gd-ДТПА («Дотарем», Gerbe, Франция; «Магневист», «Гадовист», Schering AG, Германия; «Омнисан», Nyscomed, Дания), применяли T1ВИ.

Для ФУЗ-МРТ аблации миомы во всех случаях использовали установку Exablate-2000 (фирма «Insightec», Израиль), объединенную в единый комплекс с МРТ 1,5 Тл (фирма «General Electric Signa», США).

2.1.4 Интервьюирование пациенток.

В проспективной части нашего исследования было проведено анкетирование пациенток, истории болезней которых изучались в рамках данной работы. Интервьюирование пациенток проводилось по телефону или путем рассылки писем, содержащих в себе следующие интересующие нас вопросы:

- 1) Довольны ли Вы результатами проведенного лечения?

- Довольна
- Не довольна (указать, что продолжало беспокоить после проведенного лечения)

2) Какие симптомы, связанные с миомой матки, продолжали Вас беспокоить, несмотря на проведенное лечение:

- интенсивные и продолжительные менструации
- ощущение тяжести или давления внизу живота
- учащенные позывы к мочеиспусканию в различное время суток
- утомляемость
- ничего не беспокоило

3) Потребовалось ли проведение дополнительного оперативного лечения?

- Нет
- Если да, то какой тип операции был произведен: резектоскопия миоматозного узла, миомэктомия, надвлагалищная ампутация матки, экстирпация матки (нужное подчеркнуть)

4) Планировали ли Вы после проведенного лечения беременность?

- Да
- Нет

5) Если планировали беременность, то каким образом она наступила?

- Самопроизвольно
- При помощи вспомогательных репродуктивных технологий

6) Какими были роды?

- Самопроизвольными
- Оперативными (кесарево сечение, наложение акушерских щипцов, применение вакуум-экстрактора) подчеркнуть необходимое.

Полученные данные анкетирования позволили дополнить те результаты, которые были получены нами в ходе проведения данной научной работы.

2.2 Статистическая обработка данных

Для статистического анализа фактических данных был использован пакет статистических программ IBM SPSS Statistics 21.0. На основании биномиального распределения были рассчитаны доверительные границы к частотам. Для определения достоверности различия частот применяли критерий χ^2 (для таблиц 2 на 2 – с использованием точного решения Фишера). Для анализа распределения числовых показателей рассчитывали количество наблюдений (N), среднее арифметическое (M), среднеквадратичное отклонение (σ), статистическую погрешность среднего (m), а также коэффициенты асимметрии и эксцесса. Достоверность различий среднего определяли при помощи дисперсионного анализа. Для поиска связей числовых переменных рассчитывали коэффициент корреляции (r) и коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ). Для анализа распределения времени до наступления беременности и достоверно влияющих на это факторов использовали технику анализа выживаемости по Каплан-Майер и регрессию Кокса. Результаты представляли в виде $M \pm \sigma$. Различия считали статистически достоверными (значимыми) при $p < 0,05$.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Клиническая характеристика обследуемых пациенток.

Для выполнения поставленной задачи нами было изучено 195 историй болезней пациенток репродуктивного возраста, которым была проведена процедура ФУЗ-абляции миомы матки. Возраст больных находился в пределах от 23 до 39 лет, составляя в среднем $34,4 \pm 3,86$ лет (рис. 1).

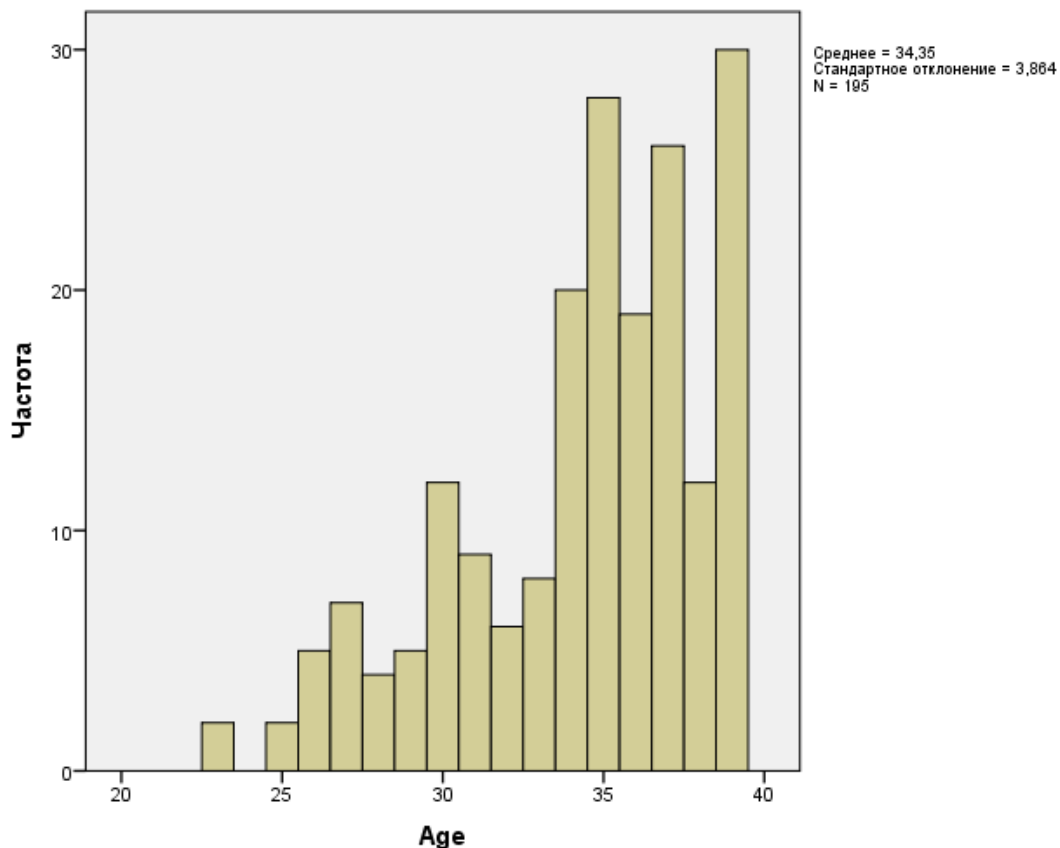


Рисунок 1. Распределение пациенток по возрасту.

Среди сопутствующей соматической патологии наиболее часто диагностировались заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, доброкачественные заболевания молочных желез. Сердечно-сосудистые заболевания в основном имели характер функциональных вегетососудистых нарушений. Хронический пиелонефрит являлся преобладающей патологией мочевыделительной системы. Из

заболеваний органов пищеварения самым часто встречающимся был хронический гастрит.

Изучение репродуктивного анамнеза показало, что из 195 пациенток, участвующих в исследовании, только у 32% была реализована репродуктивная функция (в анамнезе была хотя бы одна беременность, завершившаяся родами).

При этом различие среднего возраста достоверно с $p < 0,001$.

Таблица № 1. Средний возраст пациенток в зависимости от реализации детородной функции

Реализация репродуктивной функции	M	N	σ	m
беременностей не было	32,84	80	4,416	0,494
были беременности, не было родов	34,72	53	3,171	0,436
была беременность, завершившаяся родами	36	62	2,788	0,354
Итого	34,35	195	3,864	0,277

К моменту проведения процедуры нереализованной генеративная функция оказалась у 80/195 женщин средний возраст которых составил $32,8 \pm 4,4$ года, что вероятно объясняется тенденцией к более поздней реализации репродуктивной функции в современном обществе.

Обобщенные результаты проведенного анализа реализации репродуктивной функции пациенток в зависимости от возраста представлены на рис. 2.

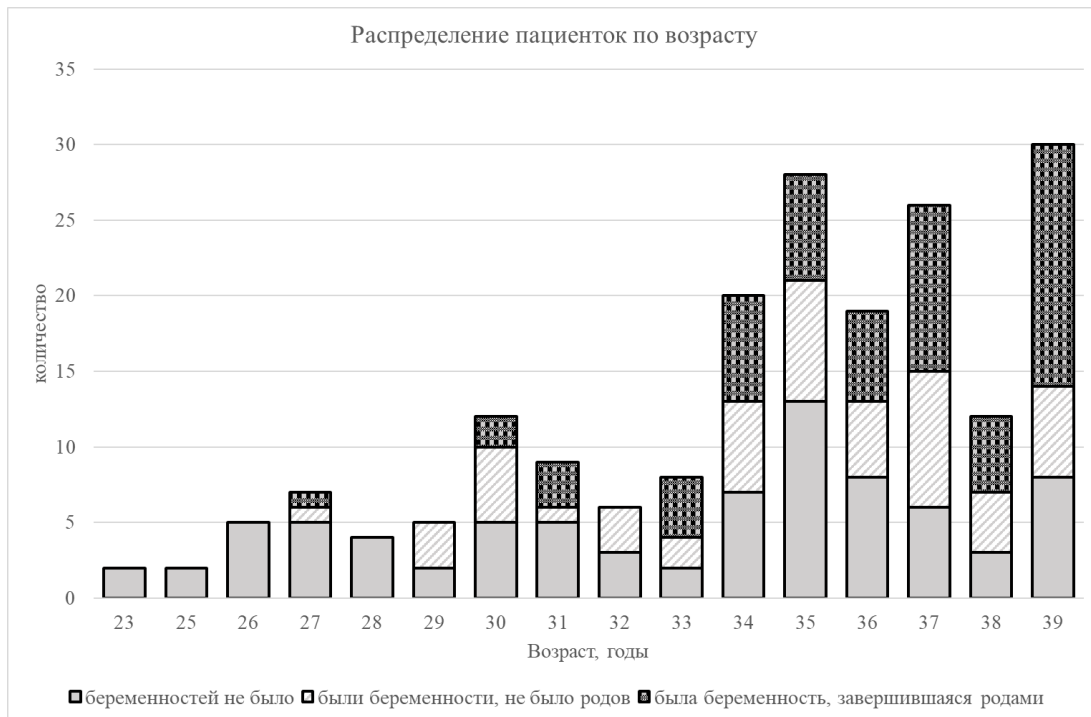


Рисунок № 2. Распределение пациенток по возрасту в зависимости от реализации репродуктивной функции.

Среди жалоб, с которыми пациентки обратились для проведения ФУЗ-абляции миомы матки, основной являлась жалоба на обильные менструации, которую предъявили 67,7% пролеченных женщин. Ассоциированное с миомой бесплодие наблюдалось у 9,23%, болевой синдром – у 9,74%, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря испытывали 4,62%, а 8,72% пациенток жалобы не предъявляли. Частота встречаемости основных жалоб пациенток, направленных на ФУЗ-абляцию имеющейся миомы матки, представлена на рис. 3.

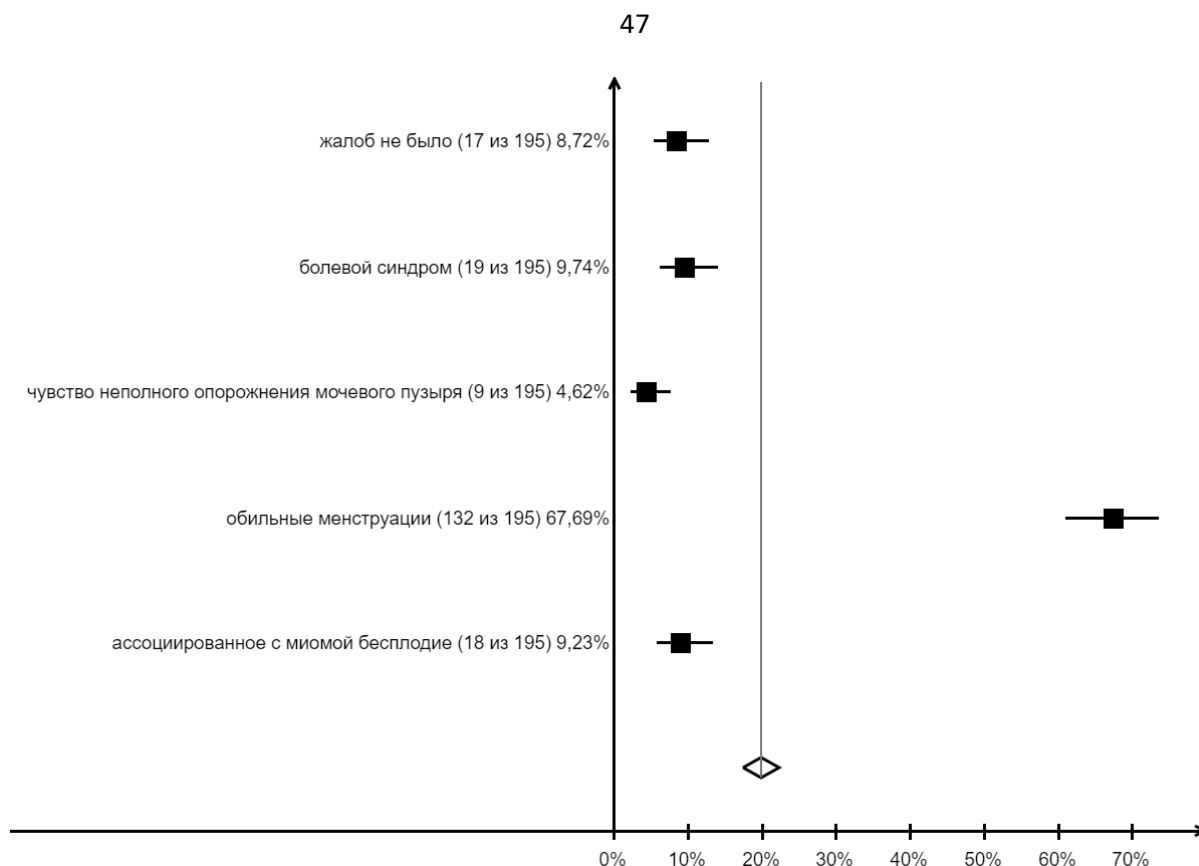


Рисунок № 3. Частота встречаемости основных жалоб пациенток, направленных на ФУЗ-аблацию имеющейся миомы матки.

Средний возраст появления вышеуказанных жалоб составил $34,4 \pm 3,86$ лет, $p < 0,001$.

Изучение гинекологического анамнеза показало, что из сопутствующих заболеваний женской репродуктивной сферы у 7 женщин из 195 (3,6% ДИ: 1,8% - 6,6%) был зафиксированы кистозные образования яичников, у 21 (10,8% ДИ: 7,2% - 15,4%) – аденомиоз. У остальных пациенток сопутствующих гинекологических заболеваний выявлено не было (рис. 4).

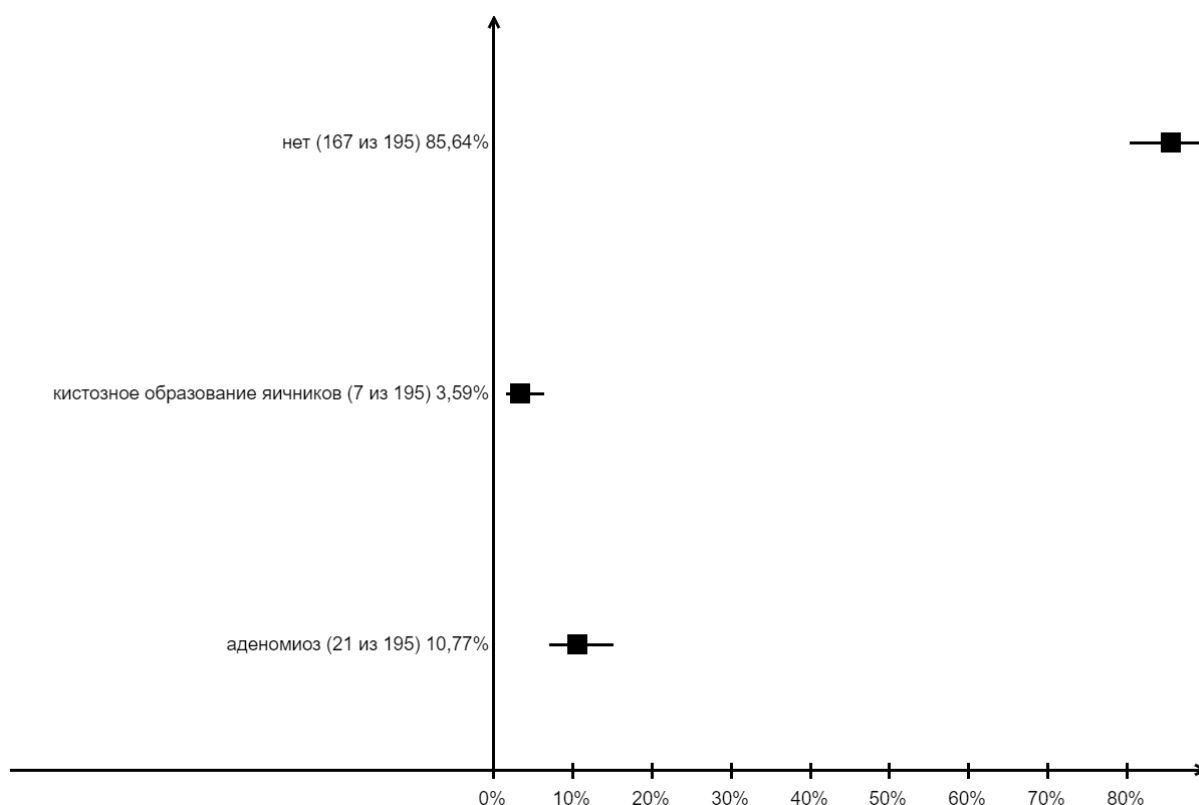


Рисунок № 4. Частота наличия сопутствующих заболеваний

Средний возраст пациенток без сопутствующих заболеваний составил $34,19 \pm 0,309$, больных с кистозными образованиями яичников $33,14 \pm 1,503$, больных с аденомиозом – $36,1 \pm 0,43$ лет.

Различие среднего незначительно, $p=0,071$.

Были проанализированы распределения пациенток в зависимости от наличия жалоб, характерных для миомы матки, и частоты беременностей в анамнезе (беременностей не было; беременности были / родов не было; беременности были/ роды были) (табл. 4).

Таблица № 4. Распределение пациенток по паритету и жалобам

Показатель	Частота встречаемости (n, %)	Беременностей не было	Беременности были, родов не было	Беременности были, роды были	Итого
жалоб не было	n	7	3	7	17
	%	41,20%	17,60%	41,20%	100,00 %
болевого синдром	n	9	5	5	19
	%	47,40%	26,30%	26,30%	100,00 %
чувство неполного опорожнения мочевого пузыря	n	5	0	4	9
	%	55,60%	0,00%	44,40%	100,00 %
обильные менструации	n	45	41	46	132
	%	34,10%	31,10%	34,80%	100,00 %
ассоциированное с миомой бесплодие	n	14	4	0	18
	%	77,80%	22,20%	0,00%	100,00 %
Итого	n	80	53	62	195
	%	41,00%	27,20%	31,80%	100,00 %

Установлена взаимосвязь между реализацией репродуктивной функции и наличием сопутствующих жалоб. Различие достоверно с $p=0,014$.

В процессе исследования были изучены особенности реализации репродуктивной функции в зависимости от сопутствующих гинекологических заболеваний (табл. 5).

Таблица № 5. Особенности реализации репродуктивной функции в зависимости от наличия сопутствующих гинекологических заболеваний.

Показатель		Сопутствующие заболевания			Итого
		нет	кистозное образование яичников	Аденомиоз	
Паритет	Беременностей не было	70	3	7	80
	Беременности были, родов не было	44	3	6	53
	Беременности были, роды были	53	1	8	62
	Итого	167	7	21	195

Взаимосвязи между реализацией репродуктивной функции и наличием сопутствующих гинекологических заболеваний выявлено не было, различие недостоверно, $p=0,742$.

Аномалий развития половых органов при проведении гинекологического осмотра выявлено не было. Эктопия шейки матки при осмотре с помощью зеркал была обнаружена у 15,7% больных. При двуручном гинекологическом обследовании у подавляющего большинства пациенток отмечалось увеличение размеров матки, подтвержденное данными УЗИ и МРТ органов малого таза.

В рамках проведенной работы у 195 пациенток был выявлен 321 миоматозный узел, среди которых подверглись процедуре ФУЗ-абляции 270. Как следует из рис. 5, у подавляющего большинства пациенток были диагностированы единичные узлы миомы (68%). Максимальное количество узлов миомы, диагностированное у одной пациентки, достигало значения 7.

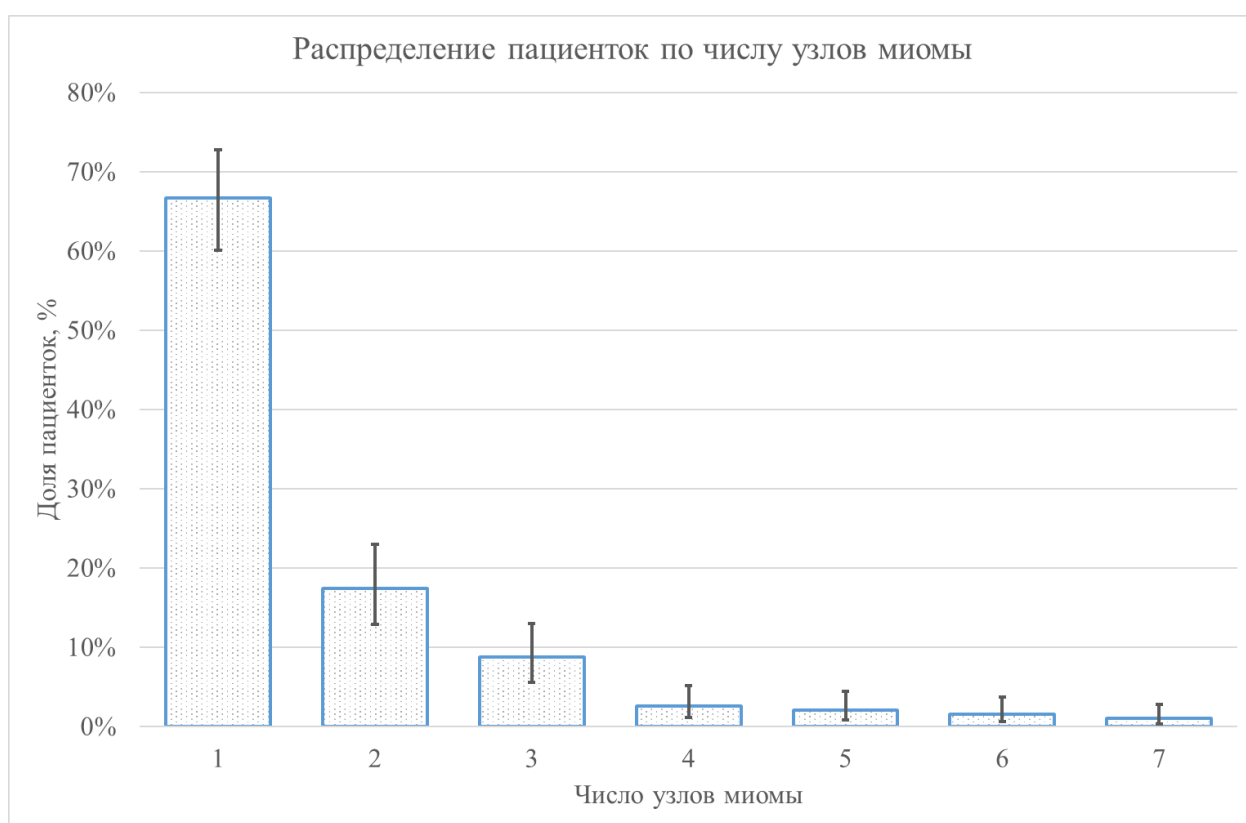


Рисунок № 5. Распределение пациенток в зависимости от количества миоматозных узлов.

При этом коэффициент корреляции возраста пациенток и числа узлов равен +0,180 ($p=0,008$), что соответствует формально достоверной, но слабой положительной корреляции, указывающей на то, что чем старше возраст пациентки, тем больше узлов миомы у нее наблюдалось.

В среднем, количество узлов миомы, диагностированное у одной пациентки, составило $1,65 \pm 1,2$ узла. При этом достоверных связей между паритетом, основными жалобами и сопутствующими заболеваниями с количеством узлов выявлено не было.

Нами изучены особенности узлов миомы, полученные при проведении МР-исследования пациенток, подвергшихся ФУЗ – абляции, такие как количество узлов у каждой пациентки, их расположение, МР-характеристики (I, II или III тип), где N – количество единичных и множественных узлов миомы, M – средний объем узла, m – статистическая погрешность среднего, σ – среднее квадратичное отклонение, Min и Max – минимальные и максимальные объемы узлов соответственно, Me – медиана, Q25% и Q75% – объемы узлов миомы в пределах 25 и 75 перцентилей соответственно.

Полученные результаты представлены в табл. 6.

Из табл. 6 видно, что размеры узлов от второго и далее значительно меньше, чем у первого узла. Это связано с тем, что при наличии нескольких узлов в качестве первого узла описывался самый большой.

Достоверных корреляционных связей между возрастом пациентки и размеров узла не выявлено.

Выявлена отрицательная ранговая корреляция $\sigma=-0,227$ ($p=0,001$), при наличии единичных узлов их размеры были больше, чем при наличии множественных.

Размер узлов при множественной миоме матки коррелирует друг с другом положительно, в среднем, имеется положительная корреляционная связь средней силы.

Корреляционных связей между размером узла и возможностью проведения абляции не выявлено.

Достоверных корреляционных связей между объемом узлов до и после абляции выявлено не было.

Таблица № 6. Статистические параметры размеров узлов миомы матки.

Показатель	Количество миоматозных узлов (n)						
	1	2	3	4	5	6	7
N	195	65	31	14	9	5	2
M	101,23	25,122	13,735	21,426	5,079	67,684	2,68
M	9,4713	4,9785	3,0963	5,5494	1,8357	64,8189	1,48
σ	132,26	40,138	17,239	20,764	5,5071	144,939	2,093
Асимметрия	2,429	2,67	1,373	1,041	1,115	2,234	
Эксцесс	7,285	7,601	0,988	0,852	-0,339	4,991	
Min	0,2	0,1	0,1	0,3	0,3	0,1	1,2
Max	795,2	196,7	62,1	70	14,2	326,9	4,16
Q25%	17,02	2,225	1,7	3,09	0,82	0,745	1,2
Me	48,9	8,08	4,7	21,795	2,48	1,9	2,68
Q75%	136,2	29,45	23,3	30,403	10,49	167,515	.

Как уже обсуждалось ранее (обзор литературы), нами также были выделены три варианта миом матки [20]:

- Первый тип миомы соответствует морфологическому варианту обычной миомы без отёка стромы и характеризуется превалированием сигнала низкой интенсивности на T2ВИ. Узлы в виде черных образований (рис. 6)
- Второй тип соответствует морфологическому типу обычной миомы с выраженным диффузным отёком стромы или пролиферирующей миоме без отёка стромы, с небольшим количеством соединительной ткани и характеризуется превалированием сигнала средней интенсивности на T2ВИ. Узлы в виде серых образований.

- Третий тип при морфологическом исследовании соответствует пролиферирующей миоме матки с выраженным диффузным отеком стромы и характеризуется превалированием сигнала высокой интенсивности на T2ВИ. Узлы в виде белых образований (рис. 7)

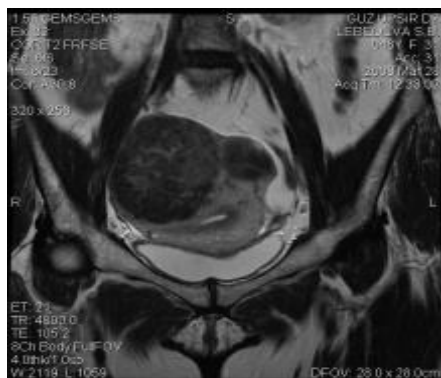


Рисунок № 6. «Темная» миома



Рисунок №7. «Белая» миома

Выделение МР-вариантов миом для проведения ФУЗ-МРТ-абляции является клинически обоснованным, так как разные МР-типы по-разному поглощают энергию ФУЗ, что оказывает выраженное влияние как на получаемые сразу же (объём зоны без перфузии, VЗБП), так и на отдалённые (регресс и стабильность регресса клинических проявлений миомы) результаты ФУЗ-абляции. Распределение узлов по МР-характеристикам представлено на рис. 8.

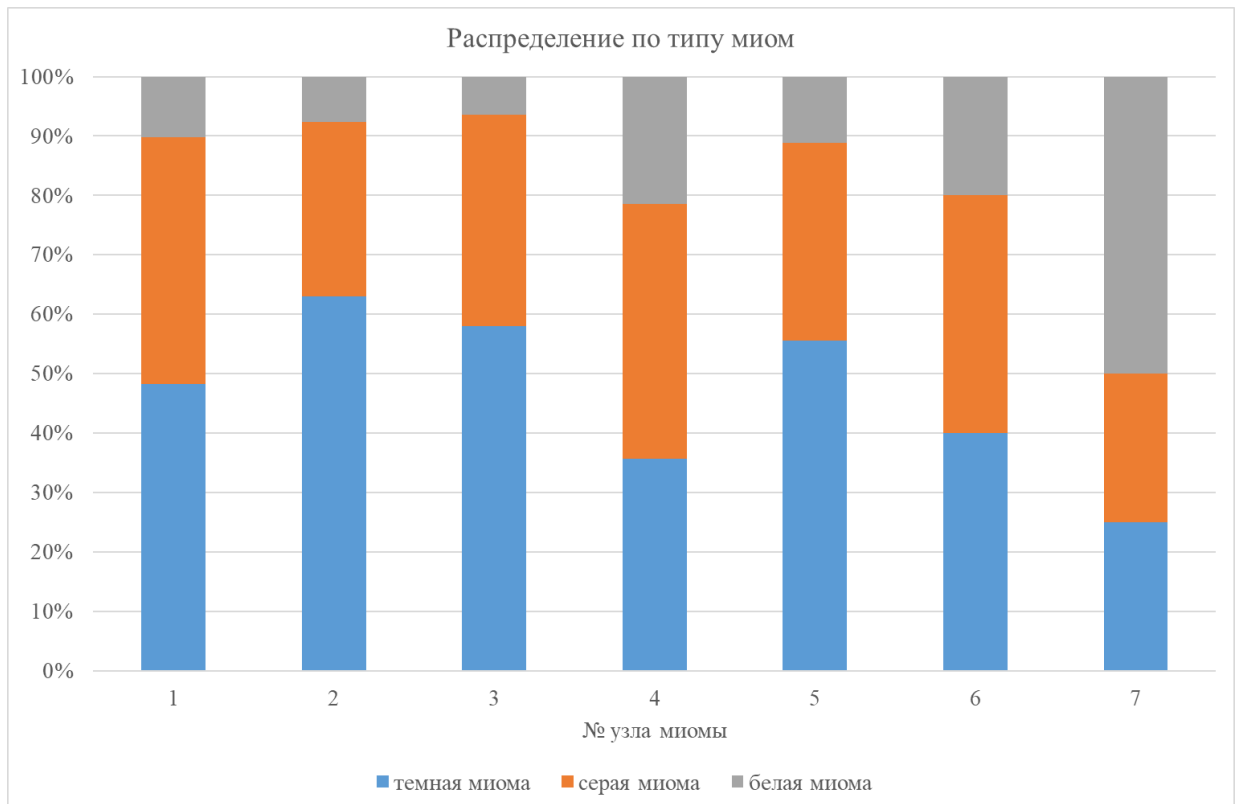


Рисунок № 8. Распределение узлов по МР-характеристикам.

Факторы, влияющие на успешность лечения, можно искать только для первых нескольких узлов, учитывая то, что при многоузловой миоме матки прилежащие к трансдьюссеру узлы могут поглощать практически всю УЗ-энергию и таким образом «перекрывать» глубоко расположенные, что подтверждается наличием выраженной положительной связи успешности лечения различных узлов миомы (табл. 7).

Таблица № 7. Корреляционные связи успешности лечения различных узлов у одной и той же пациентки.

Корреляции		1 узел	2 узел	3 узел	4 узел	5 узел
ро Спирмена	Результат для 1 узла	1,000	,332*	,514*	,756*	,968**
	Коэффициент корреляции					
	Знач. (2-сторон)	.	,023	,020	,018	,007
	N	180	47	20	9	5
	Результат для 2 узла	,332*	1,000	,694**	,352	,816
	Коэффициент корреляции					
	Знач. (2-сторон)	,023	.	,001	,393	,184
	N	47	49	19	8	4
	Результат для 3 узла	,514*	,694**	1,000	,267	1,000**
	Коэффициент корреляции					
	Знач. (2-сторон)	,020	,001	.	,523	.
	N	20	19	21	8	4
	Результат для 4 узла	,756*	,352	,267	1,000	,816
	Коэффициент корреляции					
	Знач. (2-сторон)	,018	,393	,523	.	,184
	N	9	8	8	9	4
	Результат для 5 узла	,968**	,816	1,000**	,816	1,000
	Коэффициент корреляции					
	Знач. (2-сторон)	,007	,184	.	,184	.
	N	5	4	4	4	5

*. Корреляция значима на уровне 0.05 (2-сторонняя).

**. Корреляция значима на уровне 0.01 (2-сторонняя).

Сопоставление согласно рекомендациям [102, 131, 132] объема зоны без перфузии (VЗБП), возникшей в обработанной опухоли, и общего объема узла (V У) позволило нам провести первичную оценку результатов процедуры. Результаты были признаны отличными при достижении зоны без перфузии более 50% объема; расценены как удовлетворительные при получении зоны без перфузии от 20 до 50%; и как неудовлетворительные – при зоне без перфузии менее 20%. При получении удовлетворительного предварительного

результата, через 1-3 месяца после манипуляции пациентке проводилось дополнительное обследование, включающее прицельное УЗИ и МРТ. В зависимости от полученных результатов определялась необходимость выполнения дополнительной ФУЗ-абляции. При положительной динамике (увеличение объема зоны без перфузии, наличие регресса узла и клинических проявлений заболевания) – наблюдение и выполнение дополнительной процедуры при отсутствии положительной динамики. В случае неудовлетворительного результата пациентке рекомендуется иной вариант лечения, опираясь на ее генеративные планы (ЭМА, операция).

На рис. 9 продемонстрированы результаты МРТ с введением контрастного вещества пациентки с миомой матки до и сразу после ФУЗ-абляции и через 6 месяцев после процедуры.

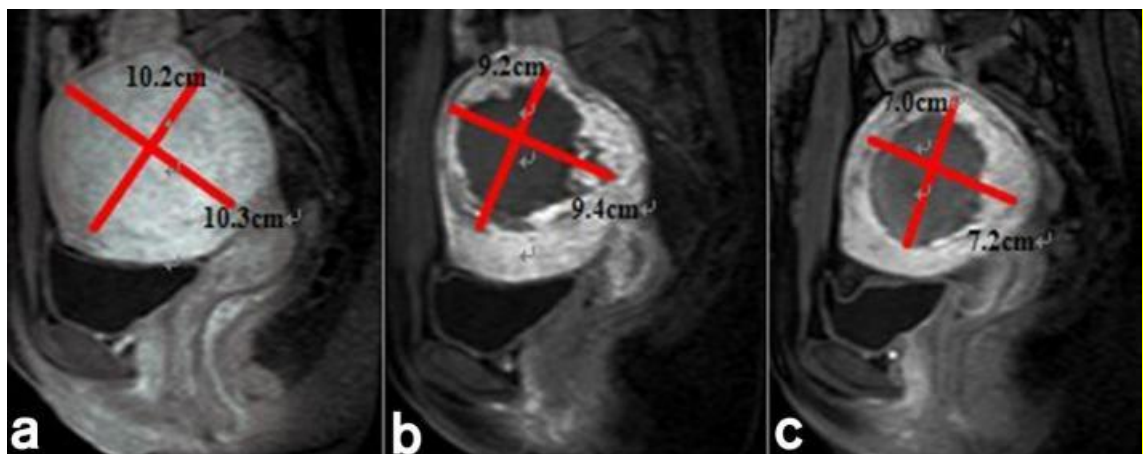


Рисунок № 9. Результат МРТ с введением контрастного вещества до и после ФУЗ - абляции: (а) накопление контрастного препарата до процедуры; (b) НПО сразу после процедуры; (c) уменьшение размера миомы матки через 6 месяцев.

В табл. № 8 и на рис. № 10 приведены обобщенные данные результатов ФУЗ-абляции узлов миомы. Установлено, что наиболее эффективный результат (объем без перфузии после проведенной процедуры составил 50% и более) наблюдался при абляции максимально до 3-х узлов при наличии многоузловой миомы матки. Абляция всех последующих узлов оказалась неэффективной.

Таблица № 8. Успешность лечения узлов миомы

Результаты лечения (успешность)	Номенклатура (порядковый номер) узла											
	1		2		3		4		5		6	
	п	%	п	%	п	%	п	%	N	%	п	%
неудовлетво рительный	39	21,6 7%	16	32,6 5%	7	33,3 3%	4	44,4 4%	2	40,0 0%	2	66,6 7%
удовлетвори тельный	46	25,5 6%	11	22,4 5%	3	14,2 9%	3	33,3 3%	0	0,00 %	0	0,00 %
отличный	95	52,7 8%	22	44,9 0%	11	52,3 8%	2	22,2 2%	3	60,0 0%	1	33,3 3%
Итого	180	100 %	49	100 %	21	100 %	9	100 %	5	100 %	3	100 %

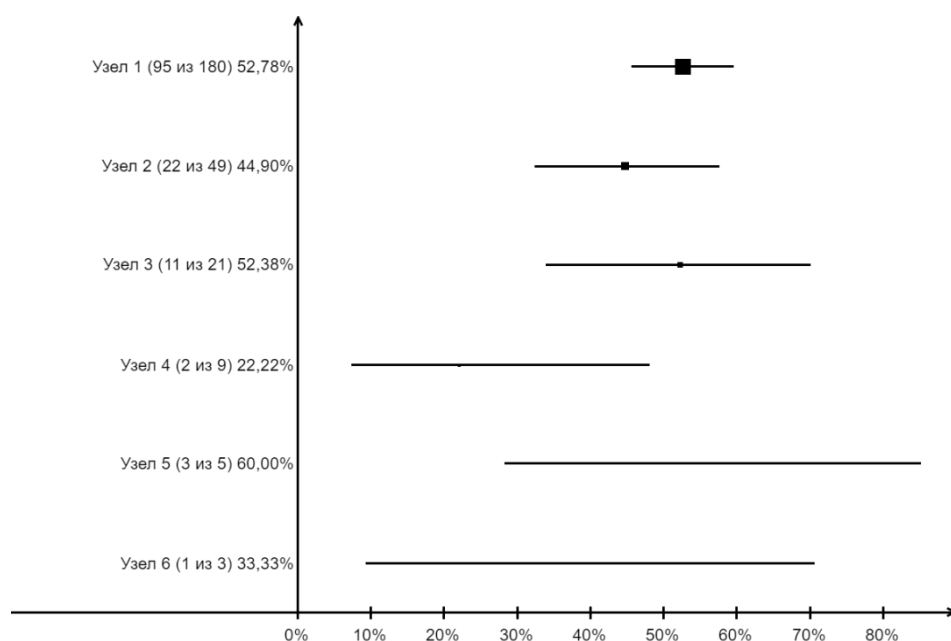


Рисунок № 10. Эффективность ФУЗ-абляции миомы матки в зависимости от количества узлов.

Из рис.10 следует, что чем больше узлов диагностировалось у каждой пациентки, тем менее эффективным был результат ФУЗ-абляции в связи с более интенсивным поглощением УЗ-волн узлами, располагающимися ближе к трансдюссеру. Кроме того, у 33,8% пациенток с многоузловой миомой матки имелось сочетание узлов разных МР-типов. Представляется сомнительной итоговая эффективность ФУЗ-МРТ-абляции как единственного варианта лечения таких миом.

При этом успешность лечения каждого узла по отдельности не зависит от общего количества узлов миомы у данной пациентки. При поиске связей успешности лечения узла с другими имеющимися данными была обнаружена только одна статистически достоверная связь с объемом без перфузии.

Учитывая предел возможностей фокусировки ультразвука в малом объеме направленная абляция миоматозных узлов менее 20 мм практически невозможна. Клинически не всегда целесообразна ФУЗ-МРТ-абляция узлов более 150 мм, при том, что технически она является выполнимой. Это объясняется тем, что в результате редко возможно достижение ФУЗ-деструкции более 1/3 объема узла, потому как из-за значительных объемов опухоли невозможно достигнуть средних и дальних его участков из-за превышения фокусного расстояния (наилучшее фокусное расстояние 8-10 см). Также присутствующие в этих узлах большие участки выраженных вторичных деструктивных изменений, как правило, либо не поглощают, либо отражают ФУЗ.

Согласно рекомендациям [36], размеры узлов измеряли в трех ортогональных плоскостях (длина – передне-задний размер – ширина) с последующим автоматическим вычислением объемов по формуле: $V = 0,52 \times L \times AP \times W$, где V - объем, см³; L - длина, см; AP - передне-задний размер, см; W - ширина, см; 0,52 – поправочный коэффициент для объектов овальной формы, в частности, миоматозных узлов. Согласно полученным нами результатам, объемы узлов до лечения находились в пределах от 0.11 см³ до 795.2 см³ (в среднем – 67.4 см³).

Учитывая неэффективность проведенной абляции у пациенток с количеством

узлов миомы более 4, нами был проведен анализ успешности лечения первых 4-х узлов миомы матки, что отражено в табл. № 9.

Таблица № 9. Средний объем узла до аблации в зависимости от успешности его лечения.

п/№	Эффективность лечения	M	N	Стд.Отклонение	m
Узел 1	Неудовлетворительный	7,51	39	11,509	1,843
	Удовлетворительный	35,22	46	7,76	1,144
	Отличный	68,51	95	13,656	1,401
	Итого	46,78	180	27,604	2,057
Узел 2	Неудовлетворительный	5,94	16	5,639	1,41
	Удовлетворительный	35,73	11	8,026	2,42
	Отличный	66,55	22	13,023	2,776
	Итого	39,84	49	28,486	4,069
Узел 3	Неудовлетворительный	5,14	7	4,776	1,805
	Удовлетворительный	33,33	3	11,372	6,566
	Отличный	71,91	11	14,188	4,278
	Итого	44,14	21	33,081	7,219
Узел 4	Неудовлетворительный	7,5	4	5,802	2,901
	Удовлетворительный	44,33	3	1,155	0,667
	Отличный	61	2	12,728	9
	Итого	31,67	9	24,505	8,168

При этом достоверность различий средних объемов в зависимости от успешности лечения $p < 0,01$ (для каждого из четырех узлов).

На последующих рис. № 11, 12, 13 и 14 отражены результаты лечения каждого из четырех первых узлов миомы матки в зависимости от его объема до аблации.

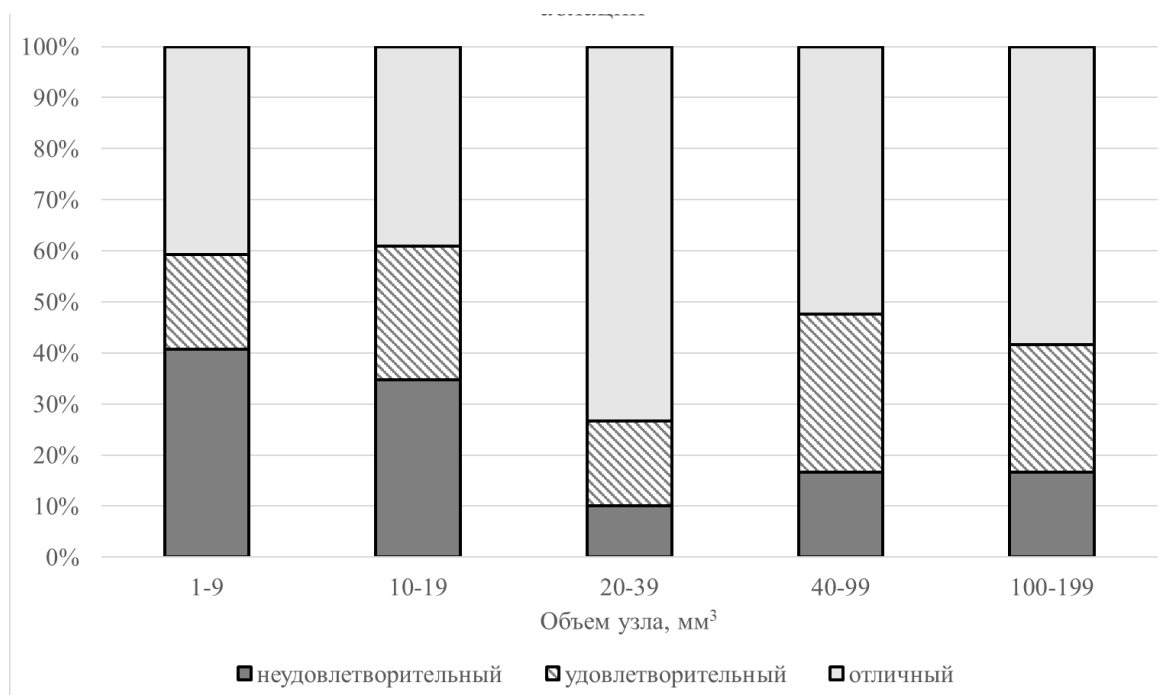


Рисунок № 11. Эффективность лечения первого узла в зависимости от его объема до аблации.

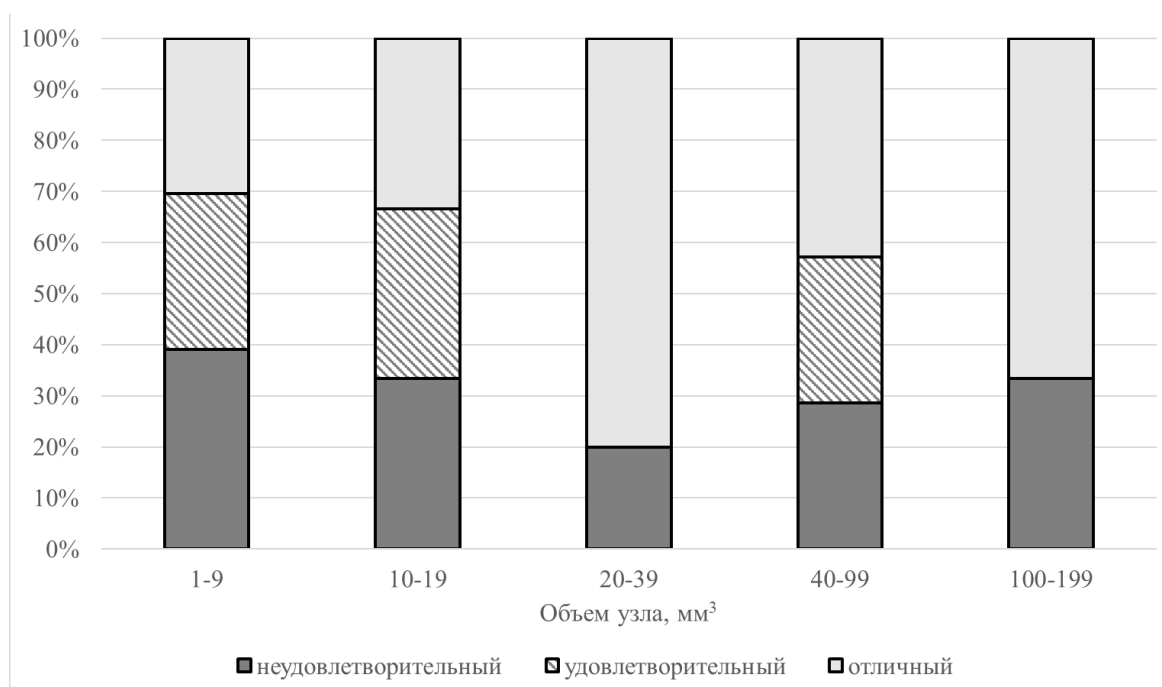


Рисунок № 12. Эффективность лечения второго узла в зависимости от его объема до аблации.

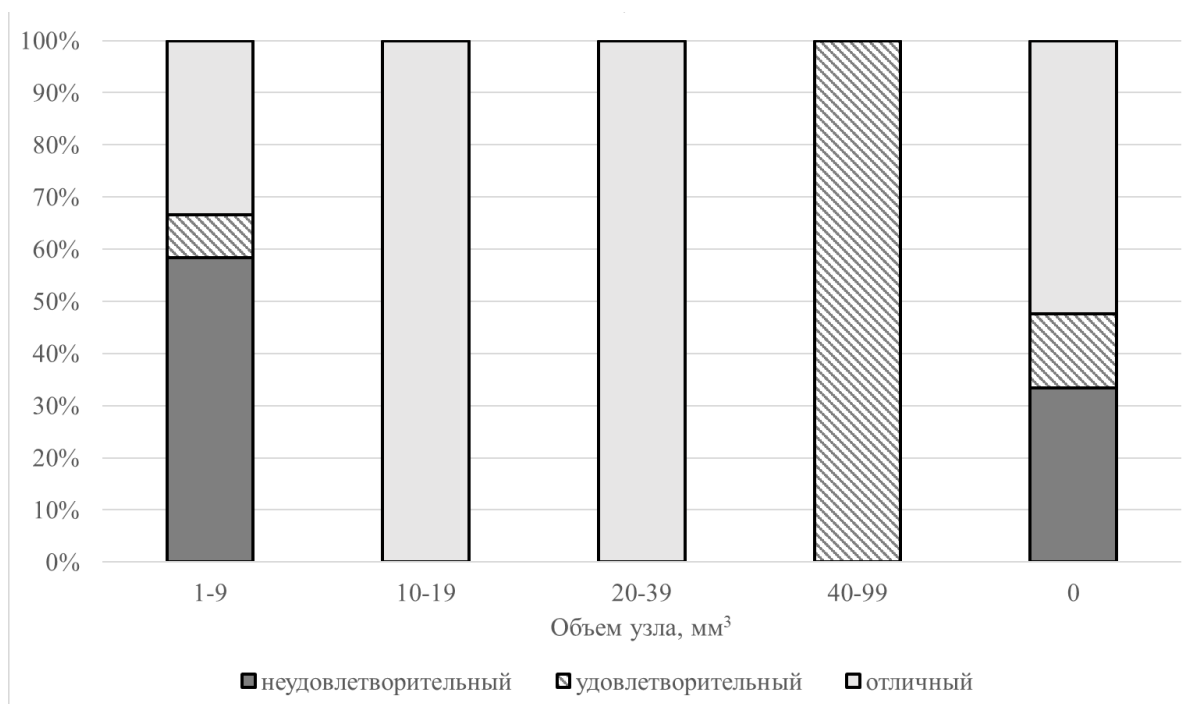


Рисунок № 13. Эффективность лечения третьего узла в зависимости от его объема до абляции.

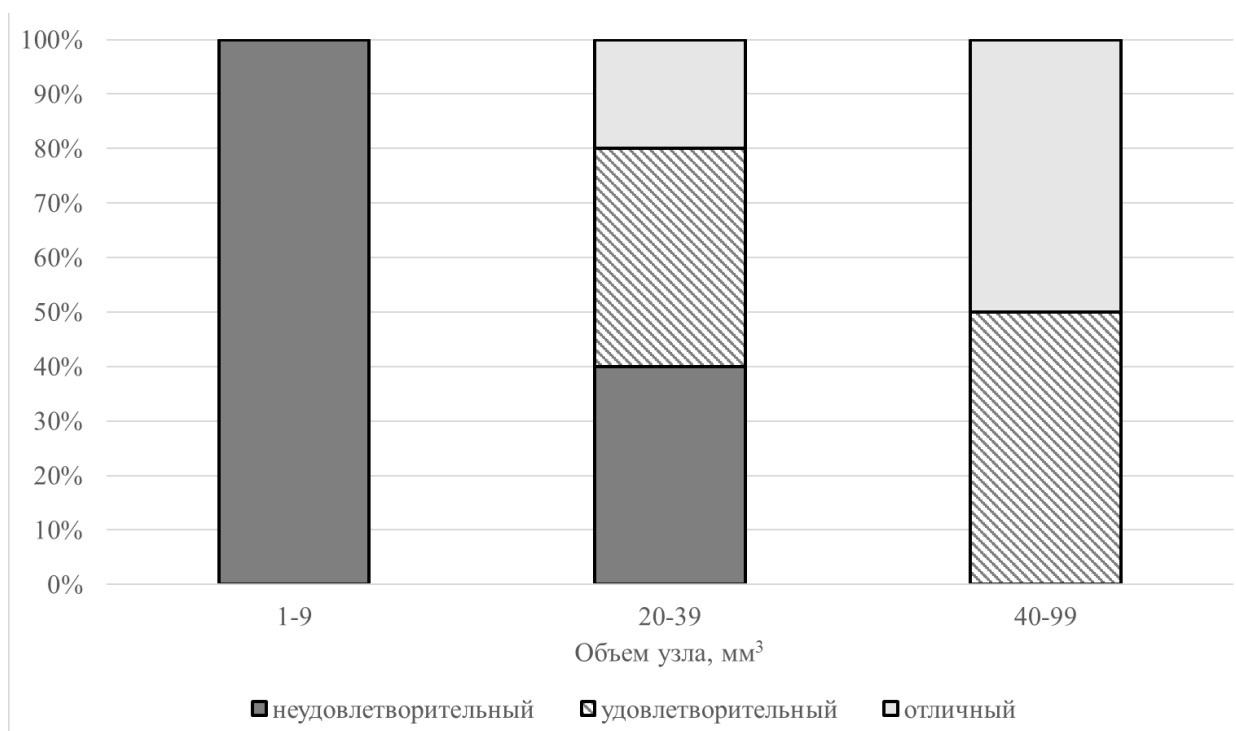


Рисунок № 14. Эффективность лечения четверного узла в зависимости от его объема до абляции

Из приведенных рисунков следует, что вероятность получения неудовлетворительного результата после ФУЗ-абляции повышалась с увеличением количества узлов миомы, а также при наличии объема узла менее 20 см³ или более 100 см³.

3.2. Реализация репродуктивной функции после проведенного лечения

Из 195 пациенток, обследованных ретроспективно в отдаленные сроки после проведения ФУЗ-абляции, беременность наступила у 38 (19,5%) пациенток. При этом непосредственно после ФУЗ-абляции без назначения дополнительного лечения беременность наступила у 7 пациенток, завершившись самопроизвольными родами у двух пациенток. У 24 пациенток беременность наступила после консервативной миомэктомии, проведенной после процедуры ФУЗ-абляции. При этом у 14 женщин произошли самопроизвольные роды, у четверых беременность завершилась своевременными оперативными родами путем операции кесарева сечения. У 7 пациенток беременность наступила после перенесенной гистерорезектоскопии после проведения ФУЗ-абляции.

В результате статистического анализа нам удалось оценить и спрогнозировать наступление беременности у пациенток с миомой матки в зависимости от времени наблюдения после проведенной процедуры ФУЗ-абляции (рис. 15 и 16).

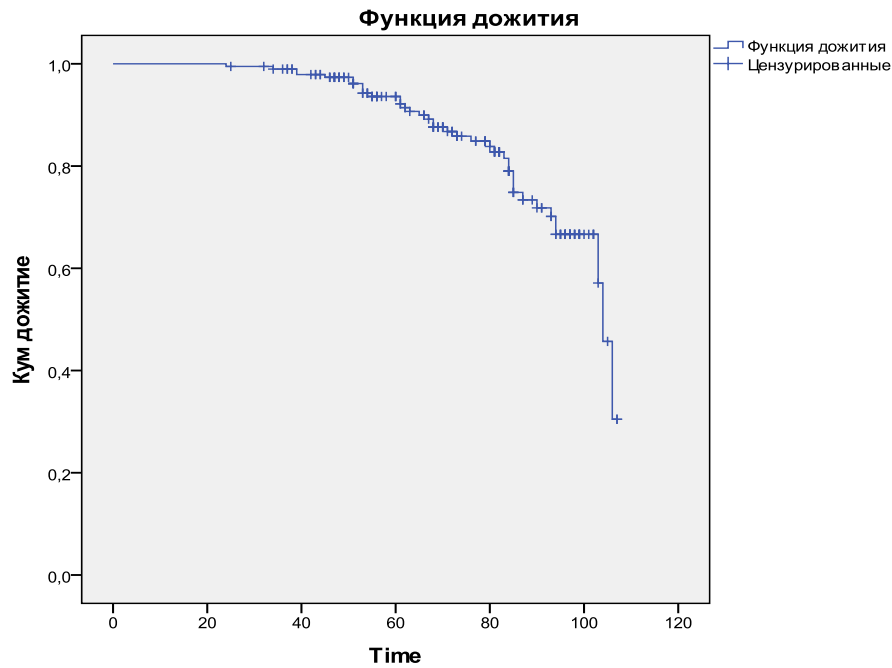


Рисунок № 15. Функция выживаемости по Каплан-Майер для наступления беременности.

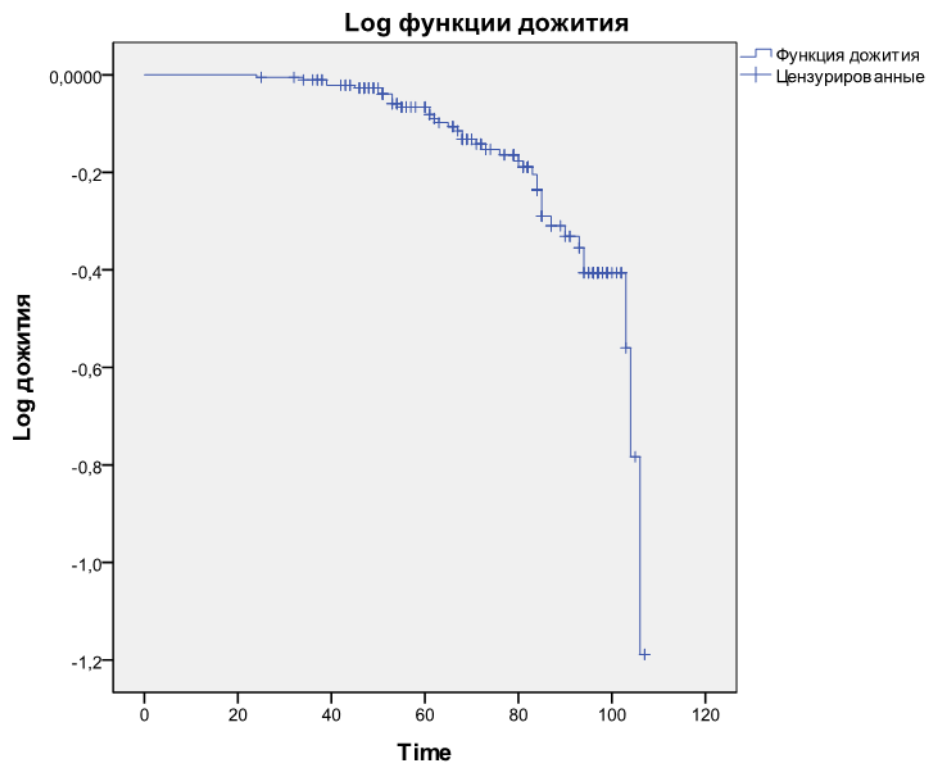


Рисунок № 16. Логарифм функции выживаемости по Каплан-Майер для наступления беременности.

Из рис. 15 и 16 следует, что вероятность наступления беременности для тех пациенток, у которых беременностей не было, повышается в зависимости от времени наблюдения после проведенной процедуры ФУЗ. Следовательно, вероятность наступления беременности повышается не столько от проведения исходной процедуры, сколько от проведения повторных процедур ФУЗ – абляции или дополнительных методов лечения миомы матки.

После лечения пациенток путем проведения ФУЗ-абляции дополнительное лечение миомы матки было назначено 162 пациенткам (83%). При этом повторная ФУЗ-абляция была проведена у 27/162 пациенткам (16,7%), гистерорезектоскопия – 23/162 пациенткам (14,2%), консервативная миомэктомия – 112/167 пациенткам (69%). Данные представлены на рис. 17 и 18.

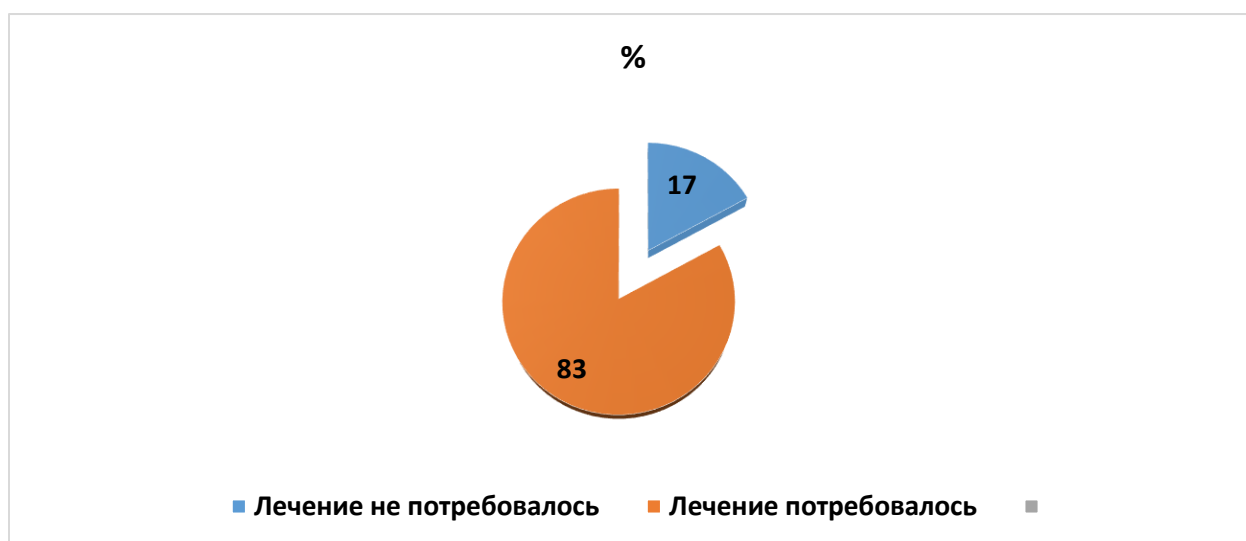


Рисунок №17. Применение дополнительных методов лечения у пациенток с миомой матки после первичной ФУЗ-абляции.

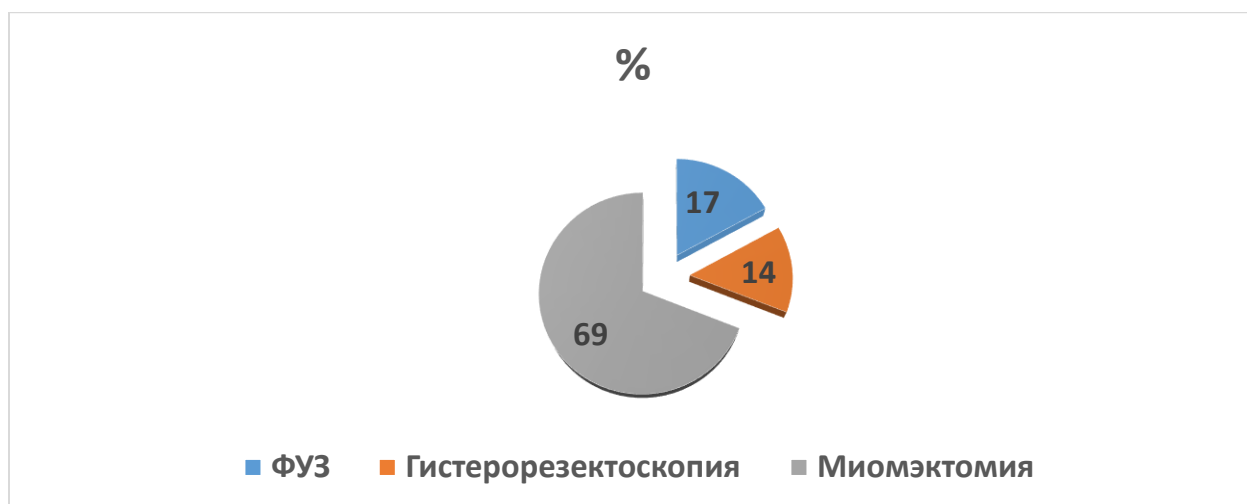


Рисунок № 18. Дополнительные методы лечения, использованные у пациенток с миомой матки после исходной ФУЗ-абляции.

Учитывая особую актуальность лечения миомы матки путем ФУЗ-абляции для пациенток, планирующих беременность и желающих избежать оперативных методов лечения, нами был проведен анализ наступления беременности в зависимости от проведенного дополнительного лечения, результаты которого отражены в рис. 19.

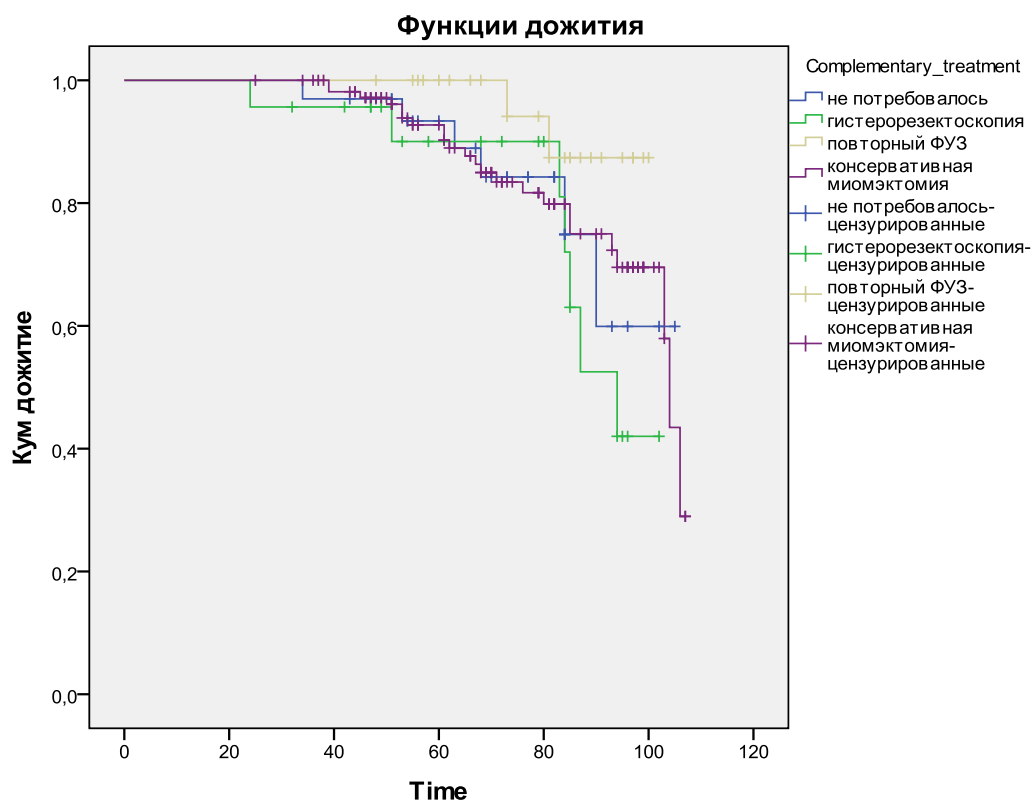


Рисунок № 19. Функция выживаемости по Каплан-Майер для наступления беременности в зависимости от проведенного дополнительного лечения.

Из рисунка следует, что достоверное различие между имеющимися вариантами лечения отсутствует. Среднее время наблюдения за пациентками после проведенной процедуры ФУЗ-абляции составило $6 \pm 1,7$ лет. При этом различия между вариантами лечения миомы матки оказались недостоверны, $p=0,707$. (табл. № 10)

Таблица № 10. Средняя продолжительность наблюдения в зависимости от дополнительного лечения.

Дополнительное лечение	Показатель			
	М	N	σ	m
не потребовалось	70,03	33	17,968	3,128
гистерорезектоскопия	69,87	23	22,77	4,748
повторный ФУЗ	75,56	27	18,779	3,614
консервативная миомэктомия	71,42	112	20,773	1,963
Итого	71,57	195	20,228	1,449

Следовательно, выбранный вариант лечения на время до наступления беременности достоверно не влияет.

Также на основании имеющихся данных, нами был анализ вариантов родоразрешения в зависимости от выбранного вида дополнительного лечения после проведенной процедуры ФУЗ-абляции. (табл. 11).

Таблица № 11. Исходы беременности в зависимости от вида проведенного дополнительного лечения.

Дополнительное лечение	Метод родоразрешения		Итого
	кесарево сечение	самопроизвольные роды	
не потребовалось	0	2	2
гистерорезектоскопия	0	3	3
повторный ФУЗ	1	1	2
консервативная миомэктомия	3	13	16
Итого	4	19	23

Различие между вариантами лечения и методом родоразрешения оказалось недостоверно, $p=0,466$, т.е. вероятность использования метода родоразрешения посредством кесарева сечения не зависит от варианта дополнительного лечения.

При этом ни один из исследуемых признаков (данные анамнеза, основные жалобы пациенток, сопутствующие гинекологические заболевания, паритет и т.д.) не дал достоверные корреляционные связи с наступлением беременности за 5 лет.

3.3 Характеристика гормонального профиля пациенток после проведенной ФУЗ – аблации миомы матки.

До выполнения ФУЗ - аблации и через полгода после этой манипуляции в целях выяснения состояния функции яичников у больных с миомой матки определяли содержание ЛГ, ФСГ, АМГ и E_2 в сыворотке крови (на 3—4-й день менструального цикла). Учитывая то, что продукция антимюллерова гормона (АМГ) не находится в зависимости от концентрации ФСГ и не подвергается изменениям на протяжении менструального цикла, основное внимание уделялось содержанию в крови именно этого гормона. Определение концентрации АМГ позволяет наиболее достоверно оценивать наиболее важный параметр женской фертильности как состояние овариального резерва.

Концентрации ЛГ, ФСГ, АМГ и E_2 у 32 пациенток до проведения ФУЗ-МРТ аблации миомы соответствовали значениям пролиферативной фазы менструального цикла для женщин репродуктивного возраста. Полученные результаты представлены в табл. 12.

Таблица № 12. Гормональный статус пациенток до и через 6 и 12 месяцев после ФУЗ-абляции.

Показатели	Исходное значение	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
ЛГ	9,9±0,9	9,5±0,7	10,2±0,9
ФСГ	10,1±1,3	9,8±1,9	9,6±1,5
E ₂	4±2,1	3,8±2,4	4,2±2,0
АМГ	3,3±0,8	2,9±0,9	3,1±0,9

На контрольное динамическое обследование через полгода после ФУЗ-абляции миомы матки явились 27 пациенток. Нарушений менструального цикла не было отмечено ни у одной пациентки. Функция соседних органов не страдала. Концентрации ЛГ, ФСГ, АМГ и E₂ через 6 месяцев после проведения ФУЗ-МРТ абляции миомы соответствовали значениям пролиферативной фазы менструального цикла для женщин репродуктивного возраста. Достоверных различий изучаемых параметров не выявлено.

3.4 Результаты интервьюирования

Для оценки степени удовлетворенности пациентками проведенной процедуры, а также реализации их репродуктивной функции спустя несколько лет после проведения лечения миомы матки с помощью ФУЗ-абляции, нами было проведено интервьюирование пациенток, истории болезней которых были включены в данное исследование. Интервьюирование проводилось посредством ответов на несколько вопросов анкеты, которые были высланы всем пациенткам по указанным адресам их пребывания в историях болезни. Кроме того, была предпринята попытка опроса части пациенток по телефону, который удалось провести у 25 из них. Резюмируя результаты данного опроса можно сказать, что 64% опрошенных

остались довольны проведенным методом лечения миомы матки. Среди тех, кто остался не удовлетворен, отмечались жалобы на продолжающиеся симптомы, обусловленные миомой матки спустя 6 и 12 месяцев после проведения процедуры: меноррагия у 45% опрошенных, симптомы сдавления у 12% и отсутствие наступления беременности у 43%. У 67% пациенток возникла необходимость в последующем назначении дополнительного оперативного лечения (консервативной миомэктомии, гистерорезетоскопии узла миомы). После проведенного лечения планировало беременность 72% опрошенных. Среди них наступление беременности было отмечено у 17,4 % пациенток непосредственно только после ФУЗ-абляции, у остальных 82,6% беременность наступила после проведения дополнительного оперативного лечения.

ГЛАВА IV.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Благодаря возможностям современной медицины для многих заболеваний окончательный способ лечения сместился от больших операций до минимально инвазивных способов лечения. Через такой же «переходный» лечебный период проходит и миома матки. Учитывая высокую распространенность этого заболевания среди женщин, а также наметившуюся тенденцию к рождению первого ребенка после 30-35 лет, активно ведутся поиски эффективного и безопасного метода лечения миомы матки, который смог бы стать достойной альтернативой имеющимся хирургическим вариантам лечения. ФУЗ – абляция под контролем МРТ является первым неинвазивным хирургическим способом лечения и новейшей техникой термической абляции для лечения миомы матки. Несмотря на то, что продолжают использоваться консервативные и хирургические методы лечения, эта минимально-инвазивная процедура проложила путь для новых возможностей в лечении миомы матки.

Традиционно, варианты лечения миомы матки ограничивались проведением хирургического лечения. Женщинам с симптомной миомой матки, не планирующим рождение детей, предлагалось проведение гистерэктомии. Однако гистерэктомия носит характер серьезного оперативного вмешательства, после которого у большинства пациенток может быть значительная утрата трудоспособности на протяжении 2 месяцев. Уровень смертности составляет 0.38-1 на 1000 пациенток, серьезные осложнения развиваются у 3% пациенток, а малые осложнения у 30% [90, 92, 118]. Отдаленные последствия могут включать в себя недержание мочи и преждевременную овариальную недостаточность [51, 123] в дополнение к возможным психологическим расстройствам, возникающих у пациенток, после удаления матки [52]. Миомэктомия проводилась женщинам, планирующим беременность в будущем. Эти процедуры, выполняемые

абдоминальным доступом, влекли за собой высокие расходы, длительное пребывание в стационаре и возможные осложнения, такие как инфицирование и кровопотеря в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, частота рецидивов после миомэктомий составляла от 15 до 51% в зависимости от количества узлов, что подразумевало необходимость поиска альтернативных методов [149]. Многие пациентки могут вообще отказаться от дальнейшего лечения, особенно, после реализации возможных осложнений или просто из-за собственной боязни. Следовательно, в течение многих лет пациентки могут продолжать страдать из-за неослабевающих симптомов миомы матки, включающих в себя меноррагию, боль, симптомы сдавления тазовых органов, и отрицательных эффектов, оказываемых на кишечник и мочевую систему.

Появление в 1980-х годах лапароскопической техники, используемой для удаления узлов миомы, позволило пациенткам воспользоваться минимально-инвазивной технологией которая, в то же время, уменьшала расходы на лечение. Введенная в 1995 году ЭМА, кроме остальных благоприятных эффектов, позволила устранить необходимость в общей анестезии и с тех пор получила широкое применение при лечении миомы матки [80, 139, 145]. Абсолютными противопоказаниями для проведения процедуры является беременность, активный инфекционный процесс, а также подозрение на озлокачествление (матки, шейки матки или придатков). Относительными противопоказаниями являются коагулопатии, серьезная аллергическая реакция на контрастное вещество или почечная недостаточность [56]. Процедура включает в себя катетеризацию бедренной артерии через которую осуществляется доступ в маточную артерию. Эмболизация достигается посредством двустороннего внутриартериального введения микрочастиц, вызывающих прекращение артериального кровотока в матке. Эффективность ЭМА высокая, в 80-90% случаев достигается улучшение симптоматики, а средняя продолжительность пребывания в стационаре и время восстановления короче по сравнению с гистерэктомией [65, 153]. Отмечается

низкая частота серьезных осложнений (1-4%) [90, 92, 153]. Частота гистерэктомий при серьезных осложнениях составляет 1.1-1.5% [92, 135]. Другими осложнениями после ЭМА является боль, недостаточность функции яичников и аллергическая реакция на вводимое вещество [79, 133, 134, 148, 157]. Воздействие фокусированного ультразвука не оказывает негативного влияния на функцию яичников. Однако необходимо помнить, что при ЭМА эмболы могут оказывать влияние на нормальный миометрий. Рандомизированные исследования, сравнивающие ЭМА с миомэктомией также говорят о том, что ЭМА может оказывать негативный эффект на исходы беременностей [116]

Термические методы лечения, при которых используется нагрев, холод или их комбинация для повреждения клеток, называются методами лечения с помощью термической абляции. Тепловое повреждение тканей также может быть вызвано с использованием электрических средств, таких как диатермия и прижигание.

Термическая абляция вызывает повреждение тканей посредством повышения температуры в определенной области более 55 °C. Разрушительный эффект напрямую связан с интенсивностью нагрева тканей и длительностью лечения. Окончательным эффектом на клеточном уровне является денатурация белков, клеточная гибель и коагуляционный некроз. Коагуляционный некроз возникает немедленно в отличие от ишемического некроза, возникающего отсрочено после таких методов лечения, как ЭМА [149].

Использование тепловой энергии в виде энергии микроволн, сходной по своим эффектам с ультразвуковой энергией, применялось при лечении миомы матки посредством миолиза. Миолиз был самым первым методом лечения с использованием термической абляции. Первоначально в нем использовались лазерные волокна для разрушения миомы, а позже начали использовать биполярные иглы [78]. Однако эта процедура перестала быть

популярной среди гинекологов и, кроме того, не был изучен вопрос относительно образования спаек после проведения данной процедуры [57].

Проведение чрескожной лазерной абляции для лечения миомы осуществлялось путем трансабдоминального проведения лазерных волокон под местной анестезией [106]. Эта амбулаторная процедура была возможна для проведения при расположении миом по передней стенке матки. МР-наблюдение во время процедуры позволяло точно измерять температуру. Результаты этого метода лечения были опубликованы через год и были многообещающими, показав сокращение менструальной кровопотери и эффективное уменьшение объема миомы [91]

Несмотря на то, что ультразвук, как правило, больше известен в качестве диагностического инструмента, первоначально он был использован в качестве лечебного средства, а не диагностики. Использование ультразвука в качестве абляции как метода медицинского лечения, было признано в 1920 году [96]. Однако терапевтические возможности ультразвука не использовались из-за отсутствия должного визуального контроля за его воздействием на ткани. С помощью МРТ стало возможным применять эту технологию для лечения широкого спектра различных клинических состояний. Обеспечиваемое МРТ превосходное разрешение позволяет точно распланировать мишень в мягких тканях. Могут быть получены снимки в разных плоскостях, а для точного планирования процедуры могут быть использованы 2 или 3 пространственных снимка. Параметры МРТ чутко реагируют на изменение температур, что используется во время процедуры для составления тепловых карт и оценки тканевого повреждения в режиме реального времени. Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук, так же известный, как ФУЗ, позволяет проводить концентрированное количество ультразвуковой энергии в глубокие слои тканей, не оказывая никаких термических эффектов на близлежащие структуры [97].

Однако главным недостатком новых методов лечения миомы матки, в том числе и ФУЗ-абляции под контролем МРТ, является отсутствие

долгосрочных данных об их безопасности и эффективности. Все органосохраняющие методы лечения не исключают дальнейший рост новых узлов миом в дополнение к уже существующим маленьким или незамеченным миомам а так же необходимость в назначении дополнительной терапии. Ключевым фактором для надлежащей консультации пациентов относительно способа лечения, является доказательство клинической эффективности лечения с использованием фокусированного ультразвука.

Цель нашего исследования заключалась в изучении отдаленных результатов лечения миомы матки путем фокусированной ультразвуковой абляции под контролем МРТ у женщин репродуктивного возраста. Особый интерес представляло изучение возможности использования этого метода в качестве монотерапии симптомной миомы матки у женщин, планирующих беременность без дополнительного назначения оперативного лечения.

Для выполнения поставленной задачи нами было изучено 195 историй болезней пациенток репродуктивного возраста от 23 до 39 лет, которым была проведена процедура ФУЗ-абляции миомы матки. Лечение для двух пациенток было завершено до начала соникаций в связи с наличием петель кишечника на пути прохождения УЗ-луча. Для других двоих пациенток лечение было досрочно прекращено из-за дискомфорта. Еще две процедуры были прекращены из-за возникновения технических сложностей в процессе процедуры. В среднем возраст обследованных пациенток составил $34,4 \pm 3,86$ лет.

Анализ анамнестических данных показал, что из 195 пациенток, участвующих в исследовании, только у 32% была реализована репродуктивная функция (в анамнезе была хотя бы одна беременность, завершившаяся родами). К моменту проведения процедуры нереализованной генеративная функция оказалась у 80/195 женщин средний возраст которых составил $32,8 \pm 4,4$ года, что находит отражение в работах других авторов и,

вероятно, объясняется тенденцией к более поздней реализации генеративной функции в современном обществе.

При ретроспективном обследовании пациенток репродуктивного возраста у 195 пациенток был выявлен 321 миоматозный узел, среди которых подверглись процедуре ФУЗ-абляции 270. При этом у подавляющего большинства пациенток были диагностированы единичные узлы миомы (68%). Максимальное количество узлов миомы, диагностированное у одной пациентки, достигало значения 7. В среднем, количество узлов миомы, диагностированное у одной пациентки, составило $1,65 \pm 1,2$ узла.

Итоговые данные, полученные нами в результате проведения данной работы, подтверждаются данными литературы, в соответствии с которыми наиболее эффективный результат (объем без перфузии после проведенной процедуры составил 50% и более) наблюдался при абляции максимально до 3-х узлов при наличии многоузловой миомы матки [95]. Абляция всех последующих узлов оказалась неэффективной. Чем больше узлов диагностировалось у каждой пациентки, тем менее эффективным был результат ФУЗ-абляции в связи с более интенсивным поглощением УЗ-волн узлами, располагающимися ближе к трансдюссеру. Кроме того, у 33,8% пациенток с многоузловой миомой матки имелось сочетание узлов разных МР-типов.

Учитывая предел возможностей фокусировки ультразвука в малом объеме направленная абляция миоматозных узлов менее 20 мм практически невозможна. Клинически не всегда целесообразна ФУЗ-МРТ-абляция узлов более 150 мм, при том, что технически она является выполнимой. Это объясняется тем, что в результате очень редко может быть разрушено более 1/3 объема узла, поскольку из-за значительных размеров опухоли средние и дальние его отделы являются недостижимыми для УЗ-луча из-за превышения фокусного расстояния (оптимальное фокусное расстояние 8-10 см). А также присутствующие в этих узлах значительные участки выраженных вторичных деструктивных изменений, как правило, либо не поглощают, либо отражают ФУЗ.

Согласно результатам исследования группы исследователей MPT – ФУЗ из США (Rabinovici J, David M, Fukunishi H, Morita Y, Gostout BS, Stewart EA; MRgFUS Study Group, 2010) [116], среди основных жалоб с которыми пациентки обращались за помощью, обильные менструации были наиболее частым симптомом, встречавшимся у 50% женщин, далее следовали симптомы внутрибрюшного сдавления и бесплодие, определяемое как неспособность забеременеть в течение более 12 месяцев по сообщению пациентки. Полученные нами данные согласуются с данными вышеуказанного исследования.

При анализе полученных результатов наибольший интерес для нас представляла вероятность наступления беременности у пациенток, прошедших процедуру ФУЗ-абляции в качестве единственного безоперационного метода лечения миомы матки.

Учитывая инновационный характер процедуры первоначальные исследования по применению ФУЗ-абляции под контролем МРТ проводились у пациенток, заявивших о завершении своей репродуктивной функции. Таким образом, первоначально она проводилась для женщин в пременопаузальном периоде, не планирующих беременность в будущем. Но поскольку ФУЗ является органосохраняющим методом лечения миомы, вопрос о его применении у женщин, планирующих рождение детей, оставался открытым.

По данным зарубежных авторов было опубликовано несколько клинических докладов о наступлении беременностей после ФУЗ-МРТ, каждая из которых закончилась своевременными самопроизвольными родами [77, 83, 124, 138]. Для проведения проспективного анализа в рамках данной исследовательской работы нами было обследовано 45 пациенток. Среднее время наблюдения за пациентками после проведенной процедуры ФУЗ-абляции составило $6 \pm 1,7$ лет. Согласно нашим данным при анализе частоты наступления беременности в отдаленные сроки непосредственно после ФУЗ-абляции без назначения дополнительного лечения беременность наступила у 7 пациенток,

завершившись самопроизвольными родами у двоих пациенток. У 31 пациентки беременность наступила после дополнительно проведенного оперативного лечения, проведенного после процедуры ФУЗ-аблации. При этом 24 пациенткам была проведена консервативная миомэктомия, семерым – гистерорезектоскопия. Таким образом, с течением времени после органосохраняющего лечения миомы матки путем ФУЗ-аблации могут потребоваться альтернативные или дополнительные методы лечения, а пациентки, выбравшие данный метод лечения, должны быть предупреждены о такой возможности.

При анализе полученных результатов на себя обращают внимание некоторые моменты. Прежде всего, это низкий процент наступления беременностей непосредственно только после проведенной процедуры ФУЗ-аблации. По-видимому, это было связано с недостаточно корректным отбором пациенток для данной процедуры («белые» и «серые» миомы по своей МР-характеристике, отсутствие предварительно проводимой дегидратационной терапии, очень крупные или, наоборот, мелкие размеры узлов), а также с тем, что при проведении проспективного исследования с обследованием пациенток спустя несколько лет после проведения ФУЗ-аблации, часть пациенток ушла из-под наблюдения.

Одним из важнейших и плохо исследованных моментов является диагностика изменений в матке, обусловленных воздействием фокусированного ультразвука на ее ткани, ввиду отсутствия данных об истинных процессах, возникающих в узле миомы прямо во время проведения ФУЗ-аблации и в различные сроки после. В процессе проведения данного исследования у нас была возможность изучить гистологический материал в нескольких клинических наблюдениях (когда после проведенной ФУЗ-аблации пациенткам была проведена консервативная миомэктомия или гистерорезектоскопия). Во время его проведения было подтверждено образование участков некроза, отека и фиброза стромы в миоме в результате фокусированного ультразвукового воздействия. Таким образом, данные,

полученные при исследовании, доказывают развитие активных некротических изменений в миоматозном узле после проведения ФУЗ-вмешательства, что в дальнейшем, вероятно, может оказывать свое влияние как на строение и функционирование миометрия, так и на полноценность и состоятельность рубца на матке после проведения консервативной миомэктомии в качестве дополнительного оперативного метода лечения в случае неэффективности проведенной до этого процедуры ФУЗ-абляции.

Проведенный нами анализ показал снижение симптомов, обусловленных миомой матки и улучшение качества жизни у 54,6% женщин, что полностью подтверждается данными литературы. Однако, несмотря на то, что у большей части пациенток после проведенной процедуры наблюдался положительный результат (зона без перфузии (NPV) составил 50% и более у 50% узлов миомы), в общей сложности, дополнительное лечение миомы матки было назначено 162 пациенткам (83%). При этом повторная ФУЗ-абляция была проведена у 27/162 пациенткам (16,7%), гистерорезектоскопия – 23/162 пациенткам (14,2%), консервативная миомэктомия – 112/167 пациенткам (69%). Отсутствие адекватного отбора пациенток, вероятно, объясняет необходимость назначения дополнительных методов лечения после проведения данной процедуры. В случае соблюдения критериев отбора пациенток, результаты после проведенной ФУЗ-абляции были удовлетворительными.

Важно отметить, что вероятность наступления беременности для тех пациенток, у которых беременностей не было, повышается в зависимости от времени наблюдения после проведенной процедуры ФУЗ. Следовательно, вероятность наступления беременности повышается не столько от проведения исходной процедуры, сколько от проведения повторных процедур ФУЗ – абляции или дополнительных методов лечения миомы матки.

Учитывая особую актуальность лечения миомы матки путем ФУЗ-абляции для пациенток, планирующих беременность и желающих избежать

оперативных методов лечения, нами был проведен анализ наступления беременности в зависимости от проведенного дополнительного лечения. Полученные нами результаты убедительно свидетельствуют о том, что различие между имеющимися вариантами лечения, после проведения которых вероятно наступление беременности, отсутствует.

Результаты нашего исследования демонстрируют, что неинвазивная целенаправленная тепловая абляция, производимая при помощи ФУЗ-МРТ приводит к улучшению симптоматики, обусловленной наличием миомы у большинства пролеченных женщин. У более, чем 2/3 женщин, включенных в исследование, было отмечено улучшение в клинической симптоматике в течение длительного времени после ФУЗ-МРТ. Уменьшение степени выраженности симптомов и объема узлов миомы после ФУЗ-МРТ положительно коррелирует со степенью объема без перфузии. Эти наблюдения соответствовали результатам других исследований, проведенных за пределами Российской Федерации. Короткий реабилитационный период и почти полное отсутствие побочных эффектов также говорят нам о том, что данный метод лечения приемлем в качестве неинвазивного метода лечения симптомной миомы матки. Кроме того, преимуществами МРТ-ФУЗ терапии является то, что процедура занимает один день, может быть проведена под седацией с сохранением сознания, в течение процедуры пациентка может общаться с лечащим врачом, может остановить лечение самостоятельно и вернуться к своей ежедневной активности на следующий день после процедуры. Однако учитывая высокую частоту проведения дополнительных оперативных методов лечения (консервативная миомэктомия, гистерорезектоскопия), а также дополнительных процедур ФУЗ-абляции, данный метод, несмотря на его высокую эффективность при лечении симптомной миомы, не может быть рекомендован нами в качестве единственного для лечения миомы матки у женщин, планирующих беременность.

Минимально-инвазивные способы лечения составляют важную часть среди вариантов лечения миомы матки, особенно среди молодых пациенток и тех, кто планирует беременность в будущем. Их поиск играет важную роль в связи с тем, что женщины все чаще ищут менее инвазивные альтернативы классическому хирургическому вмешательству и ищут лечение с последующим коротким реабилитационным периодом с возможностью сохранения способности забеременеть. Полученные нами результаты позволят оптимизировать подбор лечебной тактики для каждой пациентки с миомой матки, планирующей реализацию своей репродуктивной функции.

ВЫВОДЫ.

1. ФУЗ-абляция является эффективным безоперационным методом лечения симптомной миомы матки.
2. Эффективность лечения выше у пациенток с единичными узлами миомы.
3. Учитывая, что воздействие фокусированного ультразвука не затрагивает 100% ткани самого миоматозного узла, это приводит к рецидиву роста миомы в сроки от 6 до 12 месяцев у подавляющего большинства пациенток.
4. Необходимость проведения повторных процедур ФУЗ-абляции, а также оперативного лечения, свидетельствует о том, что женщинам репродуктивного возраста, заинтересованным в реализации репродуктивной функции, данный метод в качестве монотерапии миомы матки не показан.
5. Вероятность наступления беременности повышается не столько от проведения исходной процедуры, сколько от проведения повторных процедур ФУЗ – абляции или дополнительных методов лечения миомы матки.
6. Необходимо продолжать разрабатывать критерии отбора пациенток для проведения данной процедуры, а также усовершенствовать технику преодоления ограничений для проведения данной процедуры.
7. Воздействие фокусированного ультразвука не приводит к негативным последствиям для функции яичников.
8. При гистологическом анализе удаленных узлов миомы подтверждено формирование зон некроза, отека и фиброза стромы в миоме в результате фокусированного ультразвукового воздействия, что в дальнейшем, вероятно, может оказывать свое влияние как на строение и функционирование миометрия, так и на полноценность и состоятельность рубца на матке после проведения консервативной миомэктомии в качестве дополнительного

оперативного метода лечения в случае неэффективности проведенной до этого процедуры ФУЗ-абляции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. ФУЗ-абляция может быть рекомендована в качестве неинвазивного метода лечения миомы матки.
2. Персонализированный подход к отбору пациенток к ФУЗ-МРТ абляции миомы матки является ведущим этапом в достижении результата высокой эффективности. На подготовительном этапе необходимо тщательно диагностировать особенности и МР-типы наиболее доступных узлов, учитывать предпочтительную локализацию таковых по передней стенке матки и в дне, а также попутно выполнять дополнительные корригирующие манипуляции в виде наполнения физиологическим раствором мочевого пузыря, висцерального массажа и введения зонда Блэкмора в прямую кишку.
3. Пациентки, настаивающие на применении данного метода лечения миомы матки в качестве единственного, и категорически отказывающиеся от оперативных методик должны быть предупреждены, что данный метод лечения не является радикальным.
4. Процедура ФУЗ-абляции не должна использоваться у пациенток репродуктивного возраста, заинтересованным в реализации репродуктивной функции.
5. Данный метод лечения миомы матки может быть рекомендован в качестве монотерапии только пациенткам старших возрастных групп, имеющих противопоказания к хирургическому лечению и реализовавшим свою репродуктивную функцию
6. Применение метода ФУЗ-абляции не представляет возможности исключить онкологические заболевания эндо- и миометрия, что не позволяет рекомендовать его к использованию в широкой практике ввиду высоких рисков онкологических осложнений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

аГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг гормона

АМГ – антиюллеров гормон

E₂ - эстрадиол

ВОЗ- Всемирная Организация Здравоохранения.

ЛГ- лютеинизирующий гормон.

МПР - модуляторы прогестероновых рецепторов

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОМТ – органы малого таза

СМПР – селективные модуляторы прогестероновых рецепторов

T1ВИ – T1 – взвешенные изображения

T2ВИ – T2 – взвешенные изображения

УЗИ - ультразвуковое исследование

УПА – улипристала ацетат

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон.

ФУЗ – фокусированный ультразвук

ЭМА – эмболизация маточных артерий

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1) Адамян Л.В. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация: клинические рекомендации по ведению больных/ Л.В. Адамян. – М., 2015. – 95с
- 2) Адамян Л.В., Зарубиани З.Р., Киселев С.И. Лапароскопия и гистерорезектоскопия в хирургическом лечении миомы матки у женщин детородного возраста. Акуш и гин 1997; 3: 40—44.
- 3) Бабунашвили Е.Л. Репродуктивный прогноз при миоме матки: Автореф. дис. канд. мед. наук. М 2004; 24.
- 4) Бокерия Л.А., Алесян Б.Г. Рентгеноэндоваскулярная хирургия заболеваний магистральных сосудов. Под ред. Л.А. Бокерия, Б.Г. Алесяна, М. Анри. М 2008; 598.
- 5) Ботвин М.А. Современные аспекты реконструктивно-пластических операций у больных миомой матки репродуктивного возраста. Вопросы патогенеза, техника операции, система реабилитации, ближайшие и отдаленные результаты: Автореф. дис. Докт. мед. наук. М 1999; 51.
- 6) Бреусенко В.Г. Спорные вопросы эмболизации маточных артерий при миоме матки /В.Г. Бреусенко, И.А. Краснова, С.А. Капранов// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. –2005. –Т. 4. – № 4. – С. 44–48
- 7) Бреусенко В.Г. Некоторые дискуссионные вопросы ЭМА у больных с миомой матки/ В.Г. Бреусенко, С.А. Капранов, И.А. Краснова, Б.Ю. Бобров// тезисы докладов VIII Российского форума «Мать и дитя». – М., 2006. – С. 337–338.
- 8) Бреусенко В.Г. Некоторые дискуссионные вопросы эмболизации маточных артерий при лечении миомы матки /В.Г. Бреусенко, И.А. Краснова, С.А. Капранов // Акушерство и гинекология. – 2006. – №3. – С. 23–26

- 9) Вихляева Г.М., Паллади Г.А. Патогенез, клиника и лечение миомы матки / Кишинев: Штинница, 1982
- 10) Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. М: МЕДпресс-информ 2004; 400.
- 11) Гарькавцева Р.Ф., Гарькавцев И.В. Молекулярно-генетические аспекты злокачественных новообразований // Вестник РАМН. - 1999. - №2. - С.38-44.
- 12) Демьянова Т.Н. Эндоскопия в диагностике и лечении миомы матки/Т.Н. Демьянова, О.Н. Переделкина, Н.Л. Богданова, С.И. Елгина С.И.// материалы IX всероссийского форума «Мать и дитя». – М., 2007. – С. 383–384
- 13) Ибрагимова Д.М., Доброхотова Ю.Э. Спорные вопросы патогенеза миомы матки и лечения больных этим заболеванием. Российский вестник акушера-гинеколога 2011; 2; 37-43
- 14) Ищенко А.И., Ботвин М.А., Ланчинский В.И. Миома матки: этиология, патогенез, диагностика, лечение. М: Издательский дом Видар 2010; 6—9, 19—27.
- 15) Карева Е.Н. Мифепристон и миома матки. Актуальные обзоры// Фарматека. - 2010, №14. – С. 18-30.
- 16) Кокорева Н.И. Сравнительный анализ органосохраняющих методов лечения больных миомой матки: дис. канд. мед. наук:14.01.01/ Кокорева Наталья Ивановна – М. 2015 г. - 21-22
- 17) Коржуев С.И. Репродуктивная функция женщин после консервативной миомэктомии: дис. канд. мед. наук: 14.00.01/ Коржуев Сергей Игоревич – М., 2008. – 131 с.
- 18) Кулаков В.И. Лапароскопическая миомэктомия в комбинированном лечении бесплодия и миомы матки: эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки /В.И. Кулаков, М.Н. Шилова, Н.И. Волков Н.И.; под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М., 1997. – Том 1. – С. 210–211.

- 19) Кулаков В.И., Кира Е.Ф. Термическая абляция миоматозных узлов фокусированным ультразвуком – новый метод неинвазивной хирургии. *Акушерство и гинекология*. 2006; 5: 3–5.
- 20) Лядов К.В., Сидорова И.С. и соавт. Дистанционная неинвазивная абляция тканей фокусированным ультразвуком под контролем магнитно-резонансной томографии в лечении миомы матки; *Руководство для врачей*; М., 2008.
- 21) Макаров О.В., Сметник В.П., Доброхотова Ю.Э. Синдром постгистерэктомии. М. 2000.8.
- 22) Мампория Н. М. Сосуды матки. Тбилиси, 1958; с. 75-80.
- 23) Мухамедьянов И.Ф. Эндоваскулярная ЭМА в лечении миомы матки: дис. канд. мед. наук:14.01.17/Мухамедьянов Ильшат Фанисович. – Уфа, 2010. – 114с.
- 24) Новик А.А. и др. Оценка качества жизни больного в медицине [текст]// *Клин. мед.* - 2000. -№ 2. -с. 10 - 12.
- 25) Петракова С.А., Буянова С.Н., Мгелиашвили М.В. Возможности миомэктомии в коррекции репродуктивного здоровья женщин с миомой матки. *Российский вестник акушера-гинеколога* 2009; 1; 30-35
- 26) Политова А. К. Оптимизация хирургического лечения больных миомой матки: дис. докт. мед. наук: 14.01.01/ Политова Алла Константиновна. – М.,2012. – 251с.
- 27) Радзинский В.Е., Тотчиев Г.Ф. Миома матки: курс на органосохранение. Информационный бюллетень / В.Е. Радзинский, Г.Ф. Тотчиев. — М.: Редакция журнала Status Praesens, 2014. С. 15, 17
- 28) Рич Г. Лапароскопическая миомэктомия /Г. Рич; под ред. В.И. Кулаков, Л.В. Адамян// *Эндоскопия в диагностике и лечении патологии матки*. – М. – 1997. – том. 1. – С. 139–149.
- 29) Савельева Г.М. Современные подходы к ведению больных с миомой матки /Г.М. Савельева, И.А. Краснова, В.Г. Бреусенко//

- Международный медицинский журнал. – 2001. – № 4. – Т. 7. – С. 22–28.
- 30) Савицкий Г.А. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии / Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий – 3-е изд. – СПб.: «ЭЛБИ – СПб», 2003. – 236с.
 - 31) Савицкий Г.А. О хирургическом лечении миомы матки у женщин младшей возрастной группы. В сб.: Актуальные вопросы физиологии и патологии репродуктивной функции женщин. Ст-Петербург 1997; 160—161.
 - 32) Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии. - СПб., 2000. - 235 с
 - 33) Самойлова Т.Е. Неоперативные методы лечения миомы матки //Лечащий врач, 2010; 3: 53-60.
 - 34) Самойлова Т.Е. Оптимизация лечения больных лейомиомой матки у женщин репродуктивного возраста: дис. докт.мед.наук: 14.00.01/Самойлова Татьяна Евгеньевна – М., 2006. – 312с.
 - 35) Серова О.Ф. Современные возможности медикаментозной терапии миомы матки и эндометриоза // Рус. мед. журнал. – 2002. – Т. 10. - №7 – с. 368-370.
 - 36) Слабожанкина Е.А. Возможности ультразвуковой абляции (HIFU) миомы матки: дис. канд. мед. наук: 14.01.13/ Слабожанкина Екатерина Александровна– М. 2014 г. - 25-26
 - 37) Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М: МИА 2003; 559.
 - 38) Стрижаков А.Н. и др. Дискуссионные аспекты эмболизации маточных артерий при лечении больных миомой матки. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2004; 3 (5): 72
 - 39) Сычева Т.В., Сеницын В.Е., Мершина Е.А. Методика фокусированной ультразвуковой абляции для лечения миом матки. Диагностическая интервенционная радиология. 2009; 2; 77-87

- 40) Тихомиров А. Л. Миома матки /А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин. – М.: МИА, 2006. – 176 с.
- 41) Тихомиров А. Л. Миома матки /А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин. – М.: МИА, 2006. – 174 с.
- 42) Тихомиров А.Л. Органосохраняющее лечение миомы матки. Современные достижения. Трудный пациент 2007;5:9:4—6.
- 43) Фальконе Т. Репродуктивная медицина и хирургия /Т. Фальконе, В.В. Херд. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2013. – 948с.
- 44) Юзько А.М., Онищук О.Д., Юзько Т.А. Этиология, патогенез и новые возможности неоперативного лечения миомы матки. Акуш и гин 2008; 1: 10.
- 45) Andersen P., Lund N., Justesen P. et al. Uterine artery embolization of symptomatic uterine fibroids. Initial success and short-term results // ActaRadiol. 2001. - Vol.№42. - P. 234-238
- 46) Bernardi T.S., Radosa M.P., Weisheit A et al. Laparoscopic myomectomy: a 6-year follow-up single-center cohort analysis of fertility and obstetric outcome measures. Arch Gynecol Obstet. 2014; Jul290:87–91.
- 47) Bohlmann M.K, Hoellen F., Hunold P., David M. High-Intensity Focused Ultrasound Ablation of Uterine Fibroids – Potential Impact on Fertility and Pregnancy Outcome. Geburtshilfe Frauenheilkd. 2014 Feb;74(2):139-145
- 48) Bouwsma E.V., Gorny K.R., Hesley G.K. et al. Magnetic resonance guided focused ultrasound surgery for leiomyoma-associated infertility. Fertil Steril. 2011;96:e9–e12.
- 49) Bradley E.A. Transcatheter uterine artery embolisation to treat leg uterine fibroids / E.A. Bradley, J.F. Reidy, R.G. Forman, J.P. Jarosz, P.R. Braude // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1998. -Vol. 105, №2. - P. 235-240.
- 50) Broekmans F.J. GnRH agonists and uterine leiomyomas// Hum. Reprod. – 1996/ - Suppl. 3. – P. 3-25.

- 51) Brown J.S., Sawaya G., Thom D.H., Grady D. Hysterectomy and urinary incontinence: a systematic review. *Lancet*. 2000;356(9229):535–539.
- 52) Cabness J. The psychosocial dimensions of hysterectomy: private places and the inner spaces of women at midlife. *Soc Work Health Care*. 2010;49(3):211–226.
- 53) Claeys J., Hellendoorn I., Hamerlynck T. et al. The risk of uterine rupture after myomectomy a systematic review of the literature and meta-analysis. *Gynecol Surg*. 2014;11:197–206.
- 54) Cook C.L., Siow Y., Taylor S., Fallat M.E. Serum müllerian-inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. *Fertil Steril* 2000; 73: 859– 61.
- 55) Daido S., Kido A., Kataoka M. et al. MR imaging of uterine morphology and dynamic changes during lactation. *J Magn Reson Imaging*. 2017;45(2):617–23.
- 56) Dariushnia S.R., Nikolic B., Stokes L.S., Spies J.B. Quality improvement guidelines for uterine artery embolization for symptomatic leiomyomata. *J Vasc Interv Radiol*. 2014;25(11):1737–1747.
- 57) Day Baird D., Dunson D.B., Hill M.C., Cousins D., Schectman J.M. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(1):100–107
- 58) De Vet A., Laven J.S., de Jong F.H., Themmen A.P., Fauser B.C. Anti-müllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002; 77: 357– 62.
- 59) De Vivo A., Mancuso A., Giacobbe A., Savasta L.M., De Dominici R., Dugo N. et al. Uterine myomas during pregnancy: a longitudinal sonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:361–5.
- 60) Dittrich R., Sinduwina C., Maltaris T., Mueller A., Hoffmann I., Beckmann M.W. et al. The intrauterine to intra-arterial pressure ratio: a new

- parameter for the study of uterine contractility physiology. *Reprod Biomed Online* 2010;20:430–6.
- 61) Donnez J., Tatarchuk T.F., Bouchard P. et al. PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366 (5). P. 409–420.
 - 62) Donnez J., Tomaszewski J., Vázquez F. et al. PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366 (5). P. 421– 432.
 - 63) Donnez J., Vazquez F., Tomaszewski J. et al. Ernest Loumaye for the PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate // *Fertility and Sterility*. 2014. Vol. 101. №6. P. 0015–0282.
 - 64) Dubuisson J.B., Fauconnier A., Deffarges J.V. et al. Pregnancy outcome and deliveries following laparoscopic myomectomy. *Hum Reprod.* 2000;15:869–873.
 - 65) Edwards R.D., Moss J.G., Lumsden M.A. et al. Uterine-artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2007;356(4):360–370.
 - 66) Fagherazzi S., Borgato S., Bertin M. et al. Pregnancy outcome after laparoscopic myomectomy. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*. 2014;41:375–379.
 - 67) Fatemi H.M., Popovic-Todorovic B. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online* 2013;27:530–8
 - 68) Fauconnier A., Dubuisson J.B., Ancel P.Y., Chapron C. Prognostic factors of reproductive outcome after myomectomy in infertile patients. *Human Reprod* 2000; 15: 8: 1751—1757
 - 69) Fenishel P. Premature ovarian failure: an autoimmune disease [Text]/P. Fenishel, C Sosset et al. // *Hum. Reprod.* -2000. -P. 143-149.

- 70) Fennessy F.M., Tempany C.M. A review of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine fibroids. *Top. Magn. Reson. Imaging.* 2006; 17 (3): 173–179.
- 71) Fennessy F.M., Tempany C.M. MRI-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas. *Acad. Radiol.* 2005; 12 (9): 1158–1166.
- 72) Firouznia K., Ghanaati H., Sanaati M. et al. Pregnancy after uterine artery embolization for symptomatic fibroids: a series of 15 pregnancies. *Am J Roentgenol* 2009;192:6:1588—1592.
- 73) Fischer K., McDannold N, Tempany C.M. et al. Potential of minimally invasive procedures in the treatment of uterine fibroids: a focus on magnetic resonance-guided focused ultrasound therapy. *International Journal of Women's Health.* 2015;7 901–912
- 74) Fruehauf J.H., Back W., Eiermann A. et al. High-intensity focused ultrasound for the targeted destruction of uterine tissues: experiences from a pilot study using a mobile HIFU unit. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;277:143–150.
- 75) Funaki K., Fukunishi H., Funaki T. et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids: relationship between the therapeutic effects and signal intensity of preexisting T2-weighted magnetic resonance images. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 196 (2): 184
- 76) Gambacorti-Passerini Z., Gimovsky A.C., Locatelli A. et al. Trial of labor after myomectomy and uterine rupture: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95:724–734.
- 77) Gavrilova-Jordan L.P., Rose C.H., Traynor K.D., Brost B.C., Gostout B.S. Successful term pregnancy following MR-guided focused ultrasound treatment of uterine leiomyoma. *J Perinatol* 2007;27:59–61.
- 78) Goldfarb H.A. Laparoscopic coagulation of myoma (myolysis). *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22(4):807–819

- 79) Goodwin S.C., Spies J.B., Worthington-Kirsch R. et al. Uterine artery embolization for treatment of leiomyomata: long-term outcomes from the FIBROID Registry. *Obstet Gynecol.* 2008;111(1):22–33.
- 80) Goodwin S.C., Spies J.B. Uterine fibroid embolization. *N Engl J Med.* 2009;361(7):690–697.
- 81) Gorny K.R., Woodrum D.A., Brown D.L., Henrichsen T.L., Weaver A.L., Amrami K.K., Hangiandreou N.J. et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound of uterine leiomyomas: review of a 12-month outcome of 130 clinical patients. *J Vasc Interv Radiol.* 2011;22((6)):857–64.
- 82) Guo X. C., Segars J. H. The impact and management of fibroids for fertility: an evidence-based approach. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39:521–533.
- 83) Hanstede M.M., Tempny C.M., Stewart E.A. Focused ultrasound surgery of intramural leiomyomas may facilitate fertility: a case report. *Fertil Steril.* 2007; 88: 497:e5–497.
- 84) Hashimoto K., Azuma C., Kamiura S. et al. Clonal determination of uterine leiomyomas by analyzing differential inactivation of the X-chromosome-linked phosphoglycerokinase gene. *GynecObstet Invest* 1995; 40: 3: 204—208.
- 85) Healey S., Buzaglo K., Seti L. et al. Ovarian function after uterine artery embolization and hysterectomy. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 2004; 11 (3): 348–352.
- 86) Hehenkamp W.J., Volkers N.A., Broekmans F.J. et al. Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy. *Hum Reprod* 2007;22:7:1996—2005.
- 87) Hehenkamp W.J., Looman C.W., Themmen A.P., de Jong F.H., te Velde E.R., Broekmans F.J. Anti-müllerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4057– 63.

- 88) Helal A., Mashaly Ael M., Amer T. Uterine artery occlusion for treatment of symptomatic uterine myomas. *JSLs*. 2010;14(3):386-390
- 89) Hengst S.A., Ehrenstein T., Herzog H. et al. Magnetic resonance tomography guided focussed ultrasound surgery (MRgFUS) in tumor therapy – a new noninvasive therapy option. *Radiology*. 2004; 44 (4): 339–346.
- 90) Hill D.J. Complications of hysterectomy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1997;11(1):181–197.
- 91) Hindley J., Gedroyc W.M., Regan L. et al. MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: early results. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183(6):1713–1719
- 92) Hirst A., Dutton S., Wu O. et al. A multi-centre retrospective cohort study comparing the efficacy, safety and cost-effectiveness of hysterectomy and uterine artery embolisation for the treatment of symptomatic uterine fibroids. The HOPEFUL study. *Health Technol Assess*. 2008;12(5):1–248.
- 93) Honda I., Sato T., Adachi H. et al. Uterine artery embolization for leiomyoma: complications and effect on fertility. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 2003;63:294—302.
- 94) Hudson S.B., Stewart E.A. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery. *Clin. Obstet. Gynecol*. 2008; 51 (1):159–166.
- 95) John K.F. Chan. Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound (MRgFUS) Treatment of Uterine Fibroid. *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. April-June 2010;4(2):157-161
- 96) Jolesz F.A., Hynynen K. Magnetic resonance image-guided focused ultrasound surgery. *Cancer J* 2002;8(suppl 1):S100– S112
- 97) Jolesz F.A., Hynynen K.H. *MRI-Guided Focused Ultrasound Surgery*. New York, NY: Informa Healthcare; 2008
- 98) Keltz J., Levie M., Chudnoff S. Pregnancy outcomes following direct uterine fibroid thermal ablation: a review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:538–45.

- 99) Kido A., Ascher S.M., Hahn W. et al. 3 T MRI uterine peristalsis: Comparison of symptomatic fibroid patients versus controls. *Clin Radiol.* 2014;69(5):468–72.
- 100) Kido A., Togashi K. Uterine anatomy and function on cine magnetic resonance imaging. *Reprod Med Biol.* 2016;15(4):191–99.
- 101) Kim H.S., Baik J.H., Pham L.D., Jacobs M.A. MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine leiomyomata: long-term outcomes. *Acad Radiol.* 2011;18((8)):970–6.
- 102) Kim Y.S., Kim J.H., Rhim H., Lim H.K., Keserci B., Bae D.S. et al. Volumetric MR-guided high-intensity focused ultrasound ablation with a one-layer strategy to treat large uterine fibroids: initial clinical outcomes. *Radiology.* 2012;263((2)):600–9.
- 103) Kopelman D., Papa M. Magnetic resonance guided focused ultrasound surgery for the noninvasive curative ablation of tumors and palliative treatments: a review. *Ann. Surg. Oncol.* 2007; 14 (5): 1540–1550.
- 104) Kroon B., Johnson N., Chapman M., Yazdani A., Hart R. Fibroids in infertility—consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence). *Austral N Z J Obstet Gynaecol* 2011; 51: 289– 95.
- 105) Kumakiri J., Takeuchi H., Itoh S. et al. Prospective evaluation for the feasibility and safety of vaginal birth after laparoscopic myomectomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008;15:420–424.
- 106) Law P., Gedroyc W.M., Regan L. Magnetic-resonance-guided percutaneous laser ablation of uterine [letter]. *Lancet* 1999; 354(9195):2049–2050
- 107) Layman L.C. Molecular biology of leiomyomas and leiomyosarcomas //Myomectomy (eds. Bieber E.J., Maclin V.M.). - Omaha, 1998. - P.42-56.
- 108) Le Blang S.D., Hocter K., Steinberg F.L. Leiomyoma shrinkage after MRI-guided focused ultrasound treatment: report of 80 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194((1)):274–80.

- 109) Lee J.S., Hong G.Y., Lee K.H., Kim T.E. Changes in anti-mullerian hormone levels as a biomarker for ovarian reserve after ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment of adenomyosis and uterine fibroid. *BJOG*. 2017; 18-22
- 110) Lethaby A., Vollenhoven B. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). *BMJ Clin Evid* 2015; 2015: pii:0814.
- 111) Li J.S., Wang Y., Chen J.Y. et al. Pregnancy outcomes in nulliparous women after ultrasound ablation of uterine fibroids: A single-central retrospective study. *Sci Rep*. 2017;7:3977.
- 112) Ligon A.H, Morton C.C. Genetics of uterine leiomyomas // *Genes Chromosomes Cancer*. - 2000. - Vol.28, N3. - P.235-245
- 113) Liu S., Zhang Q., Yin C. et al. An optimised repetition time (TR) for cine imaging of uterine peristalsis on 3 T MRI. *Clin Radiol*. 2018;73(7):678.e7–e12.
- 114) Liu S., Zhang Q., Yin C. et al. Optimized approach to cine MRI of uterine peristalsis. *J Magn Reson Imaging*. 2016;44(6):1397–404.
- 115) Lynn J.G., Zwemer R.L., Chick A.J. et al. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology. *J GenPhysiol* 1942; 26:179 –193.
- 116) Mara M., Maskova J., Fucikova Z., Kuzel D., Belsan T., Sosna O. Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31:73–85.
- 117) Marciniak A., Szydlowska I., Brodowska A., Wisniewska B., Nawrocka-Rutkowska J., Starczewski A. New methods of uterine fibroids treatment. *Polski Merkuriusz Lekarski* 2016;41:303–5.
- 118) Maresh M.J., Metcalfe M.A., McPherson K. et al. The VALUE national hysterectomy study: description of the patients and their surgery. *BJOG*. 2002;109(3):302–312.

- 119) Maruo I.T., Ohara N., Wang J., Matsuo H. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 3: 207—220.
- 120) McLucas B., Adler L. Leiomyoma recurrence after uterine artery embolization. *J VascIntervRadiol.* 2003 Nov, 14(11):1395-9
- 121) McLucas B., Goodwin S., Adler L., Rappaport R. Reed, Perrella R. Pregnancy following uterine fibroid embolization Ind. *J of Gynecol&Obsiencs* 2003 Jul, 74(1) 1-7
- 122) McWilliams M.M., Chennathukuzhi V.M. Recent advances in uterine fibroid etiology. *Semin Reprod Med* 2017;35:181–9.
- 123) Moorman P.G., Myers E.R., Schildkraut J.M., Iversen E.S., Wang F., Warren N. Effect of hysterectomy with ovarian preservation on ovarian function. *Obstet Gynecol.* 2011;118(6):1271–1279.
- 124) Morita Y., Ito N., Ohashi H. Pregnancy following MR-guided focused ul-trasound surgery for a uterine fibroid. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99: 56–7.
- 125) Nakai A., Reinhold C., Noel P. et al. Optimizing cine MRI for uterine peristalsis: A comparison of three different single shot fast spin echo techniques. *J Magn Reson Imaging.* 2013;38(1):161–67.
- 126) Nakai A., Togashi K., Yamaoka T. et al. Uterine peristalsis shown on cine MR imaging using ultrafast sequence. *J Magn Reson Imaging.* 2003;18(6):726–33.
- 127) Nicolic B., Spies J.B. et al. Patient radiation dose associated with uterine artery embolization. *Radiology* 2000; 214:121-125.
- 128) Nilbert M., Heim S., Mandahl N. et al. Characteristic chromosome abnormalities, including rearrangements of 6p, del(7q), 12, and t(12; 14) in 44 uterine leiomyoma // *Hum. Genet.* - 1990. - Vol. 85. - P. 605-611
- 129) Nishino M., Togashi K., Nakai A. et al. Uterine contractions evaluated on cine MR imaging in patients with uterine leiomyomas. *Eur J Radiol.* 2005;53(1):142–46.

- 130) Orisaka M., Kurokawa T., Shukunami K. et al. A comparison of uterine peristalsis in women with normal uteri and uterine leiomyoma by cine magnetic resonance imaging. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;135(1):111–15.
- 131) Park H., Yoon S.W., Kim K.A., Jung Kim D., Jung S.G. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound treatment of pedunculated subserosal uterine fibroids: a preliminary report. *J Vasc Interv Radiol.* 2012;23((12)):1589–93.
- 132) Park M.J., Kim Y.S., Rhim H., Lim H.K. Safety and therapeutic efficacy of complete or near-complete ablation of symptomatic uterine fibroid tumors by MR imaging-guided high-intensity focused US therapy. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25((2)):231–9.
- 133) Pelage J.P., Le Dref O., Soyer P. et al. Fibroid-related menorrhagia: treatment with superselective embolization of the uterine arteries and midterm follow-up. *Radiology.* 2000;215(2):428–431.
- 134) Pinto I., Chimeno P., Romo A. et al. Uterine fibroids: uterine artery embolization versus abdominal hysterectomy for treatment – a prospective, randomized, and controlled clinical trial. *Radiology.* 2003;226(2): 425–431.
- 135) Pron G., Mocarski E., Cohen M. et al. Hysterectomy for complications after uterine artery embolization for leiomyoma: results of a Canadian multicenter clinical trial. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2003;10(1): 99–106.
- 136) Qin J., Chen J.Y., Zhao W.P. et al. Outcome of unintended pregnancy after ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;117: 273–277.
- 137) Rabinovici J., David M., Fukunishi H. et al. Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2010;Jan93:199–209.
- 138) Rabinovici J., Inbar Y., Eylon S.C., Schiff E., Hananel A., Freundlich D. Pregnancy and live birth after focused ultrasound surgery for

- symptomatic focal adenomyosis: a case report. *Hum Reprod* 2006;21:1255–9.
- 139) Ravina J.H., Herbreteau D., Ciraru-Vigneron N. et al. Arterial embolisation to treat uterine myomata. *Lancet*. 1995;346(8976):671–672.
 - 140) Ren X.L., Zhou X.D., Zhang J., He G.B. et al. Extracorporeal ablation of uterine fibroids with high-intensity focused ultrasound: imaging and histopathologic evaluation. *J. Ultrasound. Med.* 2007; 26 (2): 201–212.
 - 141) Rovio P.H., Heinonen P.K. Pregnancy outcomes after transvaginal myomectomy by colpotomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;161:130–133.
 - 142) Ryan G.L., Syrop C.H., Van Voorhis B.J. Role, epidemiology, and natural history of benign uterine mass lesions. *ClinObstetGynecol.* 2005;48: 312–324.
 - 143) Seracchioli R., Manuzzi L., Vianello F. et al. Obstetric and delivery outcome of pregnancies achieved after laparoscopic myomectomy. *Fertil Steril.* 2006;86:159–165.
 - 144) Shevchenko Yu., Karpov.O., Vetshev P., Bruslik S., Slabozhankina E. / Experience of HIFU technology in the leading federal medical institution of Russian Federation - The 1st Yangtze International Summit of Minimally-invasive and Noninvasive Medicine, China, Chongqing, 2013. – P. 72-73.
 - 145) Siskin G.P. Quality improvement guidelines for uterine artery embolization: an evolution in patient selection. *J Vasc Interv Radiol.* 2014; 25(11):1748–1749.
 - 146) Smart O.C., Hindley J.T., Regan L., Gedroyc W.G. Gonadotrophin-Releasing Hormone and Magnetic-Resonance-Guided Ultrasound Surgery for Uterine Leiomyomata. *Obstet. Gynecol.* 2006; 108 (1): 49–54
 - 147) Somigliana E., Vercellini P., Daguati R. et al. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Hum Reprod Update.* 2007;13:465–476.

- 148) Spies J.B. Current evidence on uterine embolization for fibroids. *Semin Intervent Radiol.* 2013;30(4):340–346.
- 149) Stewart E.A. *Uterine Fibroids: The Complete Guide*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 2007
- 150) Stovall D.W. Clinical symptomatology of uterine leiomyomas /D.W. Stovall // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2001. – Vol. 44. – P. 364–371
- 151) Szamatowicz M., Kotarski J. Selective progesterone receptor modulator (ulipristal acetate — a new option in the pharmacological treatment of uterine fibroids in women // *Ginekol. Pol.* 2013. Vol. 84 (3). P. 219–222.
- 152) Tempany C.M., Stewart E.A., McDannold N. et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas: a feasibility study. *Radiology.* 2003; 226 (3): 897–905
- 153) Toor S.S., Jaber A., Macdonald D.B., McInnes M.D., Schweitzer M.E., Rasuli P. Complication rates and effectiveness of uterine artery embolization in the treatment of symptomatic leiomyomas: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199(5):1153–1163.
- 154) Van der Kooij S.M., Ankum W.M., Hehenkamp W.J. Review of nonsurgical/minimally invasive treatments for uterine fibroids. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012;24:368–375.
- 155) Van Rooij I.A., Broekmans F.J., te Velde E.R., Fauser B.C., Bancsi L.F., de Jong F.H. et al. Serum anti-müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002; 17: 3065– 71.
- 156) Van Rooij I.A., Tonkelaar I., Broekmans F.J., Looman C.W., Scheffer G.J., de Jong F.H. et al. Anti-müllerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause* 2004; 11: 601– 6.
- 157) Walker W.J., Pelage J.P. Uterine artery embolisation for symptomatic fibroids: clinical results in 400 women with imaging follow up. *BJOG.* 2002;109(11):1262–1272.

- 158) Wallach E.E., Vlahos N.F. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management. *ObstetGynecol.* 2004;104: 393–406.
- 159) Wang W., Wang Y., Wang T. et al. Safety and efficacy of US-guided high-intensity focused ultrasound for treatment of submucosal fibroids. *Eur Radiol.* 2012;22:2553–2558.
- 160) Wang W., Wang Y., Wang T., Wang J., Wang L., Tang J. Safety and efficacy of US-guided high-intensity focused ultrasound for treatment of submucosal fibroids. *Eur Radiol.* 2012;22((11)):2553–8.
- 161) Yalin Qu, Zhibo Xiao, Liuheng Liu, Furong Lv et al. Uterine Peristalsis Before and After Ultrasound-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (USgHIFU) Treatment for Symptomatic Uterine Fibroids. *Med Sci Monit.* 2019; 25: 2553–2560
- 162) Yoon S.W., Kim K.A., Kim S.H. et al. Pregnancy and natural delivery following magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine myomas. *Yonsei Med J.* 2010;51:451.3
- 163) Yoshino O., Hayashi T., Osuga Y. et al. Decreased pregnancy rate is linked to abnormal uterine peristalsis caused by intramural fibroids. *Hum Reprod.* 2010;25(10):2475–2479.
- 164) Zaher S., Lyons D., Regan L. Uncomplicated term vaginal delivery following magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids. *Biomed Imaging Interv J.* 2010;6:e28.
- 165) Zepiridis L.I., Grimbizis G.F., Tarlatzis B.C. Infertility and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016;34:66–73.
- 166) Zou M., Chen L., Wu C. et al. Pregnancy outcomes in patients with uterine fibroids treated with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound. *BJOG: Int J Obstet Gy.* 2017;124: 30–35.