

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОСССКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

РОЩИНА ВИКТОРИЯ АНАТОЛЬЕВНА

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОТДАЛЕННЫХ
РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ МЕТОДОМ
ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ**

3.1.4 Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Гришин Игорь Игоревич

Доктор медицинских наук, доцент

Москва

2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ЭМБОЛИЗАЦИЯ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ: АКТУАЛЬНЫЙ ПОДХОД В СОВРЕМЕННЫХ РЕАЛИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	10
1.1. Иммуногистохимическая характеристика миомы матки. Современное состояние вопроса	10
1.2 Хирургические техники, направленные на лечение миомы матки	19
1.3 Сравнение клинической симптоматики после эмболизации маточных артерий и хирургических методов лечения	28
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1. Клиническая характеристика исследуемых групп	40
2.2 Методы исследования	43
2.2.1 Общеклиническое исследование	44
2.2.2 Специальные (инструментальные) методы	45
2.3 Статистическая обработка	49
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МИОМЫ МАТКИ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА	51
3.1. Данные объективного обследования пациенток изучаемых групп	51
3.2. Характеристика размеров матки и расположения миоматозных узлов	58
3.3 Гормональный статус пациенток изучаемых групп	61
3.4. Данные ультразвукового обследования органов малого таза пациенток изучаемых групп	62
3.5 Характеристика репродуктивной функции пациенток исследуемых групп	64
3.6. Отдаленные результаты лечения пациенток после эмболизации маточных артерий ..	66
3.7. Результаты иммуногистохимического исследования миоматозных узлов	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	84
ВЫВОДЫ	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	102
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	136
ПРИЛОЖЕНИЕ 2	137

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Миома матки (ММ) – одна из самых распространенных доброкачественных опухолей в гинекологии. Частота заболевания среди женщин репродуктивного возраста составляет до 70%. Варианты лечения пациенток с ММ включают хирургический подход и медикаментозную терапию [69; 56; 16; 58; 24]. Длительное время ММ была главной причиной проведения органосохраняющих операций в гинекологической практике и занимала третье место в мире по частоте хирургических вмешательств у пациенток репродуктивного периода [27; 75; 254]. Миомэктомия была единственной альтернативной хирургической тактикой лечения ММ, которая изначально проводилась путем проведения лапаротомии, а в последние десятилетия осуществляется методом лапароскопии или гистерорезектоскопии [13; 98; 42; 43; 67; 9].

Учитывая современные тенденции, направленные на реализацию органосохраняющей тактики ведения пациенток, в настоящее время наиболее актуальны высокоэффективные и малоинвазивные методы лечения, дающие возможность женщине не только сохранить орган, но и реализовать репродуктивную функцию [11; 65; 107].

Одним из таких методов является эмболизация маточных артерий (ЭМА), представляющая собой малоинвазивную органосохраняющую процедуру лечения ММ, которая предлагает альтернативу традиционному хирургическому удалению ММ [20; 54; 140; 31].

С целью оптимизации репродуктивного здоровья продолжают поиски подходов к лечению ММ с минимизацией рисков рецидивов [23; 213].

До настоящего времени отсутствуют данные об эффективности ЭМА и частоте рецидивов в 5–15-летний постэмболизационный период [140]. Это объясняется отсутствием чётких стандартизированных подходов к оценке качества жизни, а также недостаточным периодом наблюдения для анализа

отдаленных результатов лечения после применения ЭМА [5; 47; 184; 177].

ММ является многофакторным заболеванием и процесс развития происходит через различные патогенетические механизмы. Существует множество факторов роста, которые были выявлены в миометрии и лейомиоме [59; 293; 174]. Однако, о многих из них имеется только частичная информация [90].

Известны, немногочисленные данные исследований и обзоров при изучении причин развития ММ и возможных предпосылок рецидивов, различной экспрессии маркеров, таких как VEGF, CD-117, Desmin, Actin, Vimentin, Ki-67 после ЭМА, что может прогнозировать рецидив и диктует необходимость дальнейшего исследования данного вопроса для более эффективного лечения ММ [52; 223; 76].

Таким образом, представляется необходимым продолжать расширенные и углубленные исследования факторов роста, которые контролируют нормальную и патологическую клеточную биологию миометрия.

В связи с этим, актуальным вопросом является анализ результатов клинико-морфологических и иммуногистохимического методов исследования пациенток с ММ, подвергшихся ЭМА.

Степень разработанности темы исследования

Своевременная и ранняя диагностика, компетентная оценка степени выраженности клинических признаков миомы матки, их лечение позволит улучшить результаты терапии в отдаленных периодах [10; 86; 195]. Существует целый комплекс подходов к лечению миомы матки [3; 50; 250]. Однако, нет однозначного ответа о наилучшем плане лечения ММ с точки зрения диагностики иммуногистохимических показателей. Важным вопросом является поиск экспрессии маркеров экспульсии миоматозного узла, таких как VEGF, CD-117, Desmin, Actin, Vimentin, Ki-67 [192; 292]. В связи с этим, продолжаются поиски выявления универсальных факторов риска развития и прогрессирования симптомов ММ для разработки новых подходов и оптимизации вариантов клинического лечения данного заболевания [68; 34;

15; 8; 66; 70; 79]. Таким образом ЭМА становятся все более актуальными клиническим методом лечения в качестве альтернативы традиционным стратегиям.

Цель исследования

Оценить отдаленные клинико-морфологические результаты лечения миомы матки методом ЭМА.

Задачи исследования

1. Оценить клиническую эффективность эмболизации маточных артерий и миомэктомии у пациенток с миомой матки в отдаленные сроки.

2. Оценить динамику уменьшения лидирующего узла и объема матки, а также гормональный статус и доплерометрические показатели кровотока в яичниках в отдаленные сроки после лечения ЭМА и миомэктомии.

3. Изучить частоту рецидивов миомы матки после ЭМА и миомэктомии в отдаленный период.

4. На основании проведенного иммуногистохимического исследования изучить возможность прогнозирования экспульсии миоматозного узла у пациенток с миомой матки после ЭМА.

Научная новизна результатов исследования

Впервые в России проведен анализ клинико-морфологических результатов лечения пациенток с миомой матки в период 10-15 лет после ЭМА и хирургических методов лечения.

На основании данных исследований произведена детальная оценка клинической результативности у пациенток с миомой матки после ЭМА в различных возрастных группах.

Также впервые проанализирована динамика уменьшения как лидирующего узла, так и матки в целом в зависимости от размеров узлов и длительности постэмболизационного периода.

Впервые изучена частота рецидивирования миоматозных узлов в различные сроки после ЭМА (длительность наблюдения составила 15 лет).

На основе иммуногистохимического исследования впервые проведена детальная оценка экспрессии Ki-67, VEGF, Vimentin, Actin, Desmin, CD-117 маркеров у пациенток с миомой матки, перенесших ЭМА, для прогнозирования экспульсии миоматозных узлов (Патент РФ «Способ прогнозирования экспульсии миоматозного узла после эмболизации маточных артерий у пациентки с миомой матки № 2701210 от 04.02.2019»).

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании полученных клинико-инструментальных данных определена эффективность ЭМА; обоснована тактика ведения пациенток после ЭМА в отдаленные сроки. На большом клиническом материале проанализирована и обоснована целесообразность определения ИГХ маркеров в прогнозировании развития экспульсии миоматозных узлов у пациенток с миомой матки в постэмболизационный период, что повышает качество ведения пациенток после ЭМА. С учетом полученных данных разработан дифференцированный подход к ведению пациенток с миомой матки в зависимости от размера узла. Доказано, что лечение миомы матки методом ЭМА обеспечит возможность улучшить качество жизни, предоставить возможную альтернативу хирургическому вмешательству.

Методология и методы исследования

Методология научно-исследовательской работы основана на изучении клиническо-морфологического проявления миомы матки в отдаленные сроки после проведения ЭМА и хирургических методов лечения. Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор пациенток и статистическая обработка результатов). Работа выполнена в дизайне двухэтапного (проспективный и ретроспективный) исследования с использованием клинических, лабораторных, инструментальных методов исследования и статистических принципов обработки массива данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. ЭМА имеет стойкий клинический эффект в течение длительного времени наблюдения (до 15 лет), который сопоставим с результатами

хирургического лечения.

2.В постэмболизационном периоде отмечается прогрессивное уменьшение как лидирующего узла, так и общего объема матки; наилучшее уменьшение наблюдается в течение первых 5 лет – до 78,0%. Допплерометрические и гормональные показатели не имеют значительной разницы с пациентками после миомэктомии и контрольной группы.

3.Рецидивирование после ЭМА отмечается в 4,4 раза меньше по сравнению с миомэктомией. Наибольшая частота рецидивов наблюдается как после ЭМА, так и миомэктомии в течение первых 5 лет.

4.Повышенные уровни маркеров Ki-67 и VEGF при иммуногистохимическом исследовании субмукозных миоматозных узлов, проводимом перед ЭМА $\geq 3,11 \pm 0,72$ у.е. и $\geq 3,56 \pm 0,29$ у.е. прогнозируют экспульсию субмукозных миоматозных узлов с вероятностью 81,0% и 83,3% соответственно.

Степень достоверности результатов исследования

Степень достоверности проведенного исследования определяется репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов, применением объективных и современных методов исследования, сроками наблюдения и корректными методами статистики. Научные положения, рекомендации и выводы, сформулированные в диссертации, логически вытекают из системного анализа результатов выполненных исследований.

Апробация работы

Результаты исследований и основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: 3rd Congress of the Society of Endometriosis and Uterine Disorders (SEUD) [Singapore, Singapore 2017]; Научно-практической конференции «Актуальные вопросы женского здоровья» (Россия, Ялта, 2021).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета федерального государственного автономного

образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врачей 18-го гинекологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения городской клинической больницы № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы 6 апреля 2021 года, протокол № 9.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен поиск и анализ литературы по проблеме диссертации, сформулированы цель и задачи исследования. Лично производился отбор пациентов, отвечающих критериям включения и исключения из исследования. Автор лично участвовал в составлении анкет и ведения компьютерной баз данных, анализе протоколов обследования, выписок из истории болезни пациенток, журналов регистрации ультразвуковых исследований, оперативных и эндоваскулярных вмешательств, выписок из лабораторных журналов. Автором лично проведен отбор и клиническое обследование пациенток с миомой матки, анализ полученных результатов с применением статистических методов исследования. Автор принимал непосредственное участие в подготовке публикаций и патента по выполненной работе.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют формуле специальности: 3.1.4 – Акушерство и гинекология, конкретно пунктам 1, 3, 4 паспорта специальности.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Разработанные на основании полученных данных результаты внедрены в практическую деятельность гинекологического отделения ГКБ№1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы. Материалы диссертации используются для обучения студентов, ординаторов, а также аспирантов на кафедре акушерства и

гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликованы 3 печатные научные работы в журналах рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации, для публикации основных результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Получен патент Российской Федерации на изобретение: «Способ прогнозирования экспульсии миоматозного узла после эмболизации маточных артерий у пациентки с миомой матки» № 2019103040 от 25.09.2019.

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 137 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, библиографического указателя, содержащего 297 источников, из них 70 – российских авторов и 227 – зарубежных. Работа иллюстрирована 15 таблицами, 24 рисунками и 2 приложениями.

ГЛАВА 1. ЭМБОЛИЗАЦИЯ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ: АКТУАЛЬНЫЙ ПОДХОД В СОВРЕМЕННЫХ РЕАЛИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Иммуногистохимическая характеристика миомы матки.

Современное состояние вопроса

По данным мировой статистики, распространенность миомы матки колеблется в широких пределах и составляет до 15% женщин старше 30 лет, у 50% старше 35 лет и гораздо чаще в старших возрастных группах, до 70–80% случаях в предрасположенных группах женщин, но частота выявления зависит от выбранных методов диагностики [265; 75; 81; 141; 10]. На данный момент до сих пор причина возникновения миомы матки является вопросом дискуссий [217; 226; 83; 128; 174; 248; 252]. Существует мнение, что миома матки представляет собой доброкачественное новообразование, возникающее из мышечной ткани и имеющее в своем составе моноклональную теорию происхождения [155; 145]. Однако многие авторы представляют миому матки как моноклональный гормоночувствительный пролиферат, образующийся из фенотипически измененных гладкомышечных клеток миометрия [57; 137; 187; 128; 207; 108].

Как мы знаем, миома матки обладает значительной степенью полиморфизма, детерминированное морфологическим строением опухоли [245].

Существует множество представлений об этиологии и патогенезе развития миомы матки, но главные причины до сих пор малоизвестны и дискуссионны [3; 238]. Миома матки является многофакторным заболеванием и процесс развития происходит через различные патогенетические механизмы.

По нашему мнению, особого акцента из-за быстрого и множественного роста заслуживают простая и пролиферирующая миома [52; 6]. При рассмотрении простая миома матки представляет собой доброкачественное,

медленно растущее образование с наибольшим распространением соединительно-тканых элементов, фенотипической трансформацией миоцитов и сниженным кровотоком в миоме. Для пролиферирующей миомы характерна доброкачественность, множественность, быстрый рост, а также повышенный пролиферативный потенциал [52; 1]. Выделение двух вариантов миомы матки по характеристикам гистогенеза имеет важное практическое значение, особенно при выборе алгоритма тактики лечения [2].

В настоящее время доказана генетическая предрасположенность к развитию миомы матки посредством эпидемиологических и цитогенетических исследований, которые расширяют вероятность контроля над ростом опухоли и обеспечивают своевременное выявление ее в группах риска [224; 186]. В литературе описана мультифакторная наследственная теория, в основе которой прослеживается сочетание генных и средовых факторов [274; 26]. Так, гены 12q15 и бр 21 участвуют в развитии процесса дифференцировки и пролиферации в миоме матки [52]. Цитогенетические абберации 6, 7, 12 и 14 хромосом, ответственные за процессы деления, апоптоза и дифференцировки клеток, представляют собой основные аномалии при миоме матки. В связи с тем, что в 40% миомы матки обнаруживаются различные абберации, требуется дальнейшее изучение данной задачи [10; 162]. Это привело к открытию того, что дисрегуляция генов HMGIC и HMGIIY способствуют развитию этой опухоли путем воздействия на пролиферацию и опосредованно через регуляцию ангиогенеза [129; 188]. Такие гены, как RAD51L1, действуют как транслокационные партнеры HMGIC и приводят к нарушению структуры генов, что приводит к патогенезу миомы матки. Впрочем, цитогенетика создает бесконечную широту интересов на процесс формирования миомы матки, необходимый для дальнейшего анализа понимания этиопатогенеза миомы матки [174; 128; 265; 224].

Ключом к разгадке возможных факторов развития и распространения миомы матки являются ее факторы риска. Триггерами могут быть воспалительные и инфекционные заболевания половых органов,

травматические повреждение миометрия в родах, большое количество менструальных циклов в течение репродуктивного периода, создающие неблагоприятный фон [63]. Семейная предрасположенность и гипертония прогнозирует повышенный риск миомы матки предполагая, что эти факторы могут влиять на сосудистую дисфункцию и играть определенную роль в патогенезе миомы матки [265]. Кроме того, полиморфизмы в генах, регулирующие тонус сосудов и артериального кровотока, в том числе ангиотензин-превращающего фермента и ангиотензина рецептора имели отношение к миоме матки, указывая на возможную патологическую связь [169]. Доказано, что этническая принадлежность оказывает большое влияние на образование и клинические проявления миомы матки. Согласно результатам исследования, у афроамериканок встречаемость миомы матки значительно чаще, чем у белых американок, вне зависимости от социально-экономических и других факторов окружающей среды [81; 91]. У пациенток данной этнической принадлежности миома матки формируется в более раннем возрасте, отмечается более выраженный и быстрый рост узлов, что сопровождается более значимыми симптомами и осложнениями. Данные пациентки отмечают существенную изменчивость молекулярных маркеров и значительные нарушения экспрессии регуляторных белков, в результате чего происходит повышение выраженности влияния эстрогенов на гладкомышечные волокна, что приводит к росту миомы [81]. В то же время, большое внимание уделяется более частому возникновению миомы матки в молодом возрасте [234]. Важным компонентом при рассмотрении кариотипического анализа развития миомы матки является то, что в 40-50% наблюдений присутствуют хромосомные аномалии, специфические для данного заболевания [292; 166; 124; 228; 174]. Существуют несколько генетических синдромов, при которых развитие миомы матки характерно фенотипически, такие как синдром Альпорта, синдром Каудена, синдром Рида [225; 166; 124]. Также полагают, что при миомах больших размеров наиболее частые перестройки – транслокации происходят между 12 и 14 хромосомами,

с другой стороны при малых размерах лейомиомы отмечается делеция 7 хромосомы, что лежит в основе увеличения пролиферативной активности гладкомышечных клеток и перерождение их в лейоциты [139; 208; 108; 138; 196]. Согласно результатам данного исследования, ведущая роль принадлежит мутациям гладкомышечных клеток, которые способствуют образованию миомы, но все же, остается, не до конца определена природа данной аномалии, из-за того, что хромосомные отклонения не всегда выявляются в миоматозных узлах. В некоторых случаях наличие аллеля PL-AII гена GPHa исключает возможность возникновения миомы матки [45].

По результатам исследования, существуют клетки-предшественники миомы матки. На сегодняшний момент выделяют два представителя: недифференцированные клетки мезенхимы и гладкомышечные клетки. Первая группа проходит стадию пролиферации и преобразуется в гладкомышечные клетки с 12 по 31 неделю внутриутробного развития. Вторая трансформируется к 14 неделе антенатального развития. В результате, данные клетки подвергаются влиянию стероидов, фактора некроза опухоли, биологически активным веществам в организме женщины [192; 224; 108; 174].

Таким образом, обнаруженные клетки являются предшественниками миомы матки, которые во время полового созревания будут находиться под действием собственных гормонов [249; 207; 174]. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что множественные узлы в одной матке могут отличаться по хромосомным мутациям [192].

Таким образом, данные выводы приводят нас к мысли о том, что миоматозные узлы в одной матке могут появляться самостоятельно друг от друга. Но в то же время, существуют миоматозные узлы со схожими генетическими аномалиями, что говорит нам также в пользу общего происхождения из клетки-предшественницы, которая предоставляет свои признаки потомкам, при этом скорость развития различается у неклональных миоматозных узлов [155; 160]. Множество авторов склоняются к теории

спонтанной перестройки хромосом, в конечном итоге, приводящих к инициации и пролиферации миомы матки [224; 192; 108].

Можно утверждать, что миома матки является гормонально зависимой опухолью [93; 227; 100]. Множественные исследования говорят нам о том, что половые гормоны оказывают стимулирующее влияние на рост и развитие миомы [293; 210; 296; 185].

Функция половых гормонов в патогенезе миомы матки доказана множеством доводов, так, как эпизодические наблюдения миомы матки до периода полового созревания, рост при беременности, уменьшение или регресс миоматозных узлов в период менопаузы, также при терапии аналогами релизинг-гормонов происходит уменьшение миоматозного узла [265; 218; 287; 161].

Безусловно, важную роль в развитии и росте миомы матки представляют эстрогены. Как мы знаем, локальная гиперэстрогемия способствует приумножению и гипертрофии миометрия [41; 49]. Согласно результатам исследования, с одной стороны, происходит увеличение ароматазной активности, что приводит к увеличению скорости превращения тестостерона и андростендиона в эстрон [30], а с другой стороны – увеличение продукции эстрогенов в миометрии, за счет повышенного превращения эстрона в эстронсульфат, что приводит к усилению выработки катехолэстрогенортохинонов [286]. Однако, в последнее время появилось много последователей прогестероновой теории [295; 182]. Существует множество примеров ускорения роста миомы матки при использовании препаратов прогестерона. В проведенных исследованиях отмечается, что в клетках миометрия экспрессируются одинаковое число рецепторов типа А и В к прогестерону, однако, в 40 % случаев на периферии больше было выявлено рецепторов типа В, а как мы знаем, прогестерон в основном соединяется с рецепторами типа В [95; 21; 243]. Анализ ряда клинических и биохимических исследований доказывает ускорение развития миомы матки в лютеиновую фазу менструального цикла, а также усиление экспрессии Ki-67 и еще

множества факторов роста [100; 106; 276]. Проведенные иммуногистохимические исследования показали уменьшение миомы матки на фоне приема антипрогестогенового препарата мифепристон [161; 189].

В ряду других гормонов, принимающих участие в развитии миомы матки, можно выделить гормон роста и пролактин. Как мы знаем, пролактин способен увеличивать активность митоза в клетках миомы и миометрии, к тому же, он может образовываться в миометрии и миоме матки.

По данным ряда клинико-морфологических исследований отмечено, что медиаторами половых гормонов являются цитокины и факторы роста, которые действуют как гуморальные регуляторы, контролирующие функциональную активность клеток [174; 292; 224; 192; 207]. Неоангиогенез – главный момент в патогенезе миомы матки. Миома способна производить стимулирующие активаторы неоангиогенеза, при которых происходит перемещение из ткани эндотелиальных клеток и их репродукция в патологический очаг с прорастанием новых сосудов [188; 174; 271; 222; 105]. Как известно, при влиянии эстрогенов и прогестерона происходит распад базальной мембраны, эндотелий становится более проницаемым, запускается процесс миграции и пролиферации, происходит ремоделирование сосудов [72].

Известно, что преимущественно важную роль среди различных факторов роста, оказывающих влияние на пролиферацию и ангиогенез в миоме матки, представляют инсулиноподобный фактор 1 типа (IGF-1), эпидермальный (EGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), а также трансформирующий фактор роста (TGF- β). Согласно результатам исследования, нарушение процессов продукции факторов роста представляет собой один из многих молекулярных механизмов образования миомы матки [265; 61; 82; 174; 106; 207; 85].

Особенно значимым является сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), который отвечает за неоангиогенез в процессах пролиферации миомы матки. Установлено, что высокий уровень данного фактора роста присутствует во всех миоматозных узлах, независимо от их гистологического

типа в сравнении с миометрием, что говорит нам о топических нарушениях в миоматозных узлах [36; 159; 211]. Кроме того, отмечено, что в пролиферирующих миомах уровень экспрессии VEGF выше по сравнению с простыми миомами, что указывает на усиленный процесс ангиогенеза [28].

Другим не менее важным фактором является продукция EGF, при котором происходит увеличение митоза в лютеиновую фазу, что подтверждает значительную роль прогестерона на течение данного процесса [283; 249; 292]. Роль EGF в росте миомы матки также подтверждается тем фактом, что селективный блокатор EGR-R способен блокировать пролиферацию клеток лейомиомы. Другие важные данные представлены PDGF (тромбоцитарный фактор роста), модулирующим скорость клеточной пролиферации как в клетках миометрия, так и лейомиомы, усиливая взаимодействие иммунореактивности VEGF, TGF- β и EGF [104; 268; 94].

Также, огромную роль в патогенезе миомы играет TGF- β (трансформирующий фактор роста), ответственный за рост и клеточную дифференцировку в миоме матки [224; 174; 106; 192]. При анализе отмечается высокая концентрация данного фактора в миоме матки по сравнению с нормальным миометрием. Кроме того, TGF увеличивает неоангиогенез за счет экспрессии VEGF, в конечном итоге, приводя к увеличению пролиферативных проявлений в миоме матки [104; 94].

За последнее время значительное число исследований проведено по отношению к вопросу апоптоза, который считается одним из вероятных механизмов организации миомы матки [174; 72; 161; 222; 192; 104]. В конечном итоге происходит нарушение баланса процессов пролиферации и апоптоза в миометрии, в результате чего образуется локальная гиперплазия эндометрия. Доказательством может служить повышение содержания фактора торможения апоптоза (bcl-2) и Ki-67 в миоме матки [233; 38; 293]. При анализе данных отмечено, что уровень Ki-67 был выше в пролиферирующих миомах, чем в простых. Также обращало внимание на себя увеличение экспрессии CD-34 (маркер эндотелия) в участках пролиферации в околососудистой зоне

миомы матки, что косвенно говорит о вовлечении прогенеторных клеток сосудистой стенки. Кроме того, содержание CD-95 (проапоптотический фактор) было наименьшее в пролиферирующей миоме, что говорит о наименьшем стремлении к апоптозу, приводя к увеличению лейомиомы [53].

Некоторые исследователи предполагают, что изменение уровней лигандов, отвечающих за индукцию пролиферации (TRAIL) и апоптоз (APRIL), является одним из современных подходов к раскрытию механизмов миомы матки [62].

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что дисфункция MED12 (субъединица комплекса медиатора 12) и дисрегуляция экспрессии β -катенина (эффektor передачи сигналов) может выступать в качестве ключевой роли в образовании миомы матки [296; 74; 78; 192]. Установлено, что GRIA2 (транскрипционный фактор), наиболее значимый из генов в миоме матки, доказывает теорию о том, что ишемия является одной из главных причин в формировании лейомиомы [110; 279]. Другим возможным геном-активатором может служить HMGA2. В 20% случаев повышается активность именно этого гена с присущими ему транслокациями (g14-g15; g23-g24) [180; 249; 196; 138; 208; 207]. Без сомнения, рассматриваются и другие пути патогенеза миомы матки, связанные с генами p53, CD4 и другими [109; 25].

Исходя из вышеописанного, существует множество факторов роста, которые были выявлены в миометрии и лейомиоме [180; 214; 293; 174]. Однако о многих из них имеется только частичная информация [244; 160; 90; 223; 76]. Таким образом, мы считаем необходимым продолжать расширенные и углубленные исследования факторов роста, которые контролируют нормальную и патологическую клеточную биологию миометрия.

По данным других исследований, считается, что основным фактором развития миомы матки могут служить микроциркуляторные нарушения, приводящие к гипертрофии миометрия, что в свою очередь приводит к гипоксическому повреждению тканей и выделению вазоконстрикторов [223; 211; 105; 192; 174].

Кроме того, существует мнение, что возникновению миомы матки предшествуют негативные влияния, такие как внутриматочные вмешательства в анамнезе, инфекции, передаваемые половым путем, перенесенные воспалительные инфекции малого таза [33; 63; 73; 89; 112].

До сих пор ведутся дискуссии и не теряет своей актуальности изучение этапов патогенеза миомы матки. Учитывая многочисленные исследования, до сих пор не существует единого мнения возникновения миомы матки [79; 75; 292; 192; 207; 108; 186; 109; 174; 224].

Резюмируя полученные результаты, на данный момент патогенез миомы матки следует рассматривать, как мультифакторный комплекс, состоящий из взаимосвязанных звеньев, источником которых служит суммарный эффект генных факторов и факторов окружающей среды. Итогом последних исследований являются выводы о том, что миома матки является результатом соматических мутаций, происходящих в клетках миометрия, обусловленных генетическими, гормональным и иммунологическими факторами. Основными причинами, вероятно, в образовании миомы матки являются как особенности генома, так и факторы роста и ангиогенез, цитокины, взаимосвязь эстрогенов и прогестерона, иммунная система. Выявленные особенности пролиферации, апоптоза и неоангиогенеза устанавливают новую точку зрения для патогенетически обоснованной терапии миомы матки. Актуальность изучения иммуногистохимических механизмов развития патогенеза в современном мире открывает широкие возможности для лучшего понимания и прогнозирования развития миомы матки, такие как определение темпа ее роста, оценка эффективности консервативной терапии и заблаговременная коррекция тактики лечения для сохранения репродуктивной функции пациенток.

1.2 Хирургические техники, направленные на лечение миомы матки

При выборе метода лечения принимаются во внимание индивидуальные особенности, так и клиническое проявление заболевания и интересы каждой пациентки. Новейший комплекс мероприятий, в большинстве случаев, при учете всех особенностей позволяет сохранить матку как орган [107; 175; 281; 267; 140]. Длительное прогрессирование симптомов миомы, желание сохранить матку, а также реализация репродуктивной функции, отсутствие результатов от лекарственной терапии в большинстве случаев ожидаемо приводили к хирургическому лечению [222; 156; 177; 206].

Выделяют несколько подходов к хирургическому лечению, такие как радикальный – гистерэктомия и консервативно-пластический – миомэктомия [142; 7; 87; 98; 42; 284; 75; 254; 40]. Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки. За последнее десятилетие нам более широко используемым и повсеместным методом лечения является – миомэктомия. Вид операции во многом зависит от клинических симптомов, размера и локализации узла, количества и вида роста миомы, желания женщины сохранить матку [137; 281; 239; 98]. Также учитывается сочетание с другими видами заболеваний (гиперплазия эндометрия, полипы, аденомиоз) [281].

Наиболее общераспространенным симптомокомплексом миомы матки, оказывающим влияние на жизнь пациентки, являются аномальные маточные кровотечения (PALM-COEIN), сопровождающиеся высоким риском анемии, боли в малом тазу и спине, диспареуния, дисхезия, нарушение сексуальной активности, бесплодие, нарушение функции мочевыделительной системы, а также повышение риска инфекции мочевых путей [101; 181; 257; 133; 48; 287]. Любые клинические проявления миомы матки снижают качество жизни пациентки [178; 257; 133; 48; 287; 252]. Данные многочисленных исследований показали, что женщины, страдающие миомой матки, оценивают свое качество жизни ниже, чем женщины без данного заболевания и без связанных с ним проявлений [60; 133; 252]. В таком случае каждый анализ

клинических результатов требует включить в состав оценку результатов для пациентки, так как любые манипуляции влияют на проявление симптомов и связанного с ними качество жизни.

Однако, следует помнить, что у трети пациенток миома матки протекает без клинических проявлений. В связи с проявлениями миомы матки выполняются до 30 % оперативных интервенций в гинекологии [10; 230; 281].

Показанием к операции в репродуктивный период является интерстициальная миома с центрипетальным ростом, миома матки как причина бесплодия, либо планирование беременности в более поздние репродуктивные сроки [157; 294; 270; 51; 4; 232].

В современном мире развитие хирургических методик, включающих в себя сохранение менструальной и репродуктивной функции, прошло процессы от проведения лапаротомической резекции миоматозных узлов до лапароскопических и гистерэктомических миомэктомий. В связи с уменьшением интраоперационной травматичности, адекватным гемостазом, улучшением и сокращением послеоперационного периода в репродуктивном возрасте наиболее целесообразна лапароскопическая миомэктомия [98; 142; 87; 27].

При больших объемах миомы могут явиться причиной нарушения функции мочевого пузыря, а при субмукозном типе их расположения служат причиной маточных кровотечений и бесплодия [39; 269; 158]. В случае невозможности проведения лапароскопического вмешательства или ЭМА предпочтение отдается лапаротомической миомэктомии либо гистерэктомии [251]. Следует помнить, что в течение пяти лет высок риск рецидива миомы матки и повторного вмешательства в 23-51% клинических наблюдений. В связи с этим, миомэктомия проводится реже, чем гистерэктомия [194]. Риск рецидивирования выше при наличии множественных миом. При единичном узле риск увеличивается на 27%, при множественных до 59%, а вероятность повторной операции, связанная с рецидивом миомы матки выше соответственно на 11 и 26% [258; 3].

По данным FIGO (2011) миома матки является предполагаемой причиной аномальных маточных кровотечений, в классификации отдельное внимание направлено на факт присутствия/отсутствия субмукозного расположения узла миомы матки [158]. При лечении субмукозной миомы матки наиболее актуально использование гистерорезектоскопии [289]. Данная манипуляция, при сравнении с другими хирургическими методиками, демонстрирует минимальные послеоперационные осложнения и быструю реабилитацию пациенток [158; 289].

Взаимосвязь между миомой матки и бесплодием не определена. Однако результаты ряда исследований показали, что миоматозные узлы, контактирующие с полостью матки, могут быть причиной бесплодия [163].

Гистерэктомия по поводу лейомиомы матки является относительно безопасной и эффективной операцией, однако, существуют риски различных осложнений и неизбежно бесплодие [202]. Данная операция производится при неопластических заболеваниях матки, миоме гигантских размеров с множеством узлов различных размеров и локализации. Другим критерием выбора у пациенток с миомой матки является недопустимость применения других методов лечения. В современном мире гистерэктомия является одной из наиболее распространенной операцией, применяемой для лечения миомы матки [18; 29]. В России объем производимых гистерэктомий по поводу миомы матки приближается к 40-42 % от общего числа проведенных операций по удалению миомы матки [44]. В экономически развитых странах миома матки является причиной 1/3 от всех производимых гистерэктомий [131]. Установлено, что после гистерэктомии частота выпадения функции яичников составляла 62,6%, нейровегетативные изменения проявлялись у 65% пациенток, психоэмоциональные – у 30%, обменно-эндокринные – у 5%. По данным исследований до половины пациенток, перенесших гистерэктомию, страдают выраженным постгистерэктомическим синдромом, ухудшающим качество жизни и приводящим к потере детородной функции [146; 18; 99; 22; 12; 46].

Несмотря на высокую эффективность хирургического лечения, операции сопряжены с неизбежными осложнениями, как вследствие самого вмешательства (травмы мочевого пузыря, ранение мочеточников, сосудов, раневая инфекция, кровопотеря, спаечный процесс), так и общего обезболивания, особенно у пациенток с сочетанной соматической патологией [170; 241].

Гистерэктомия оказывает влияние на функцию тазовых органов, а также сексуальную функцию, что является источником дискуссий [123; 285]. По данным одних авторов, происходило ухудшение сексуальной функции после гистерэктомии, по другим – несмотря на большое число пациентов с вагинальной сухостью и диспареунией, показали отсутствие изменений в сексуальной функции, что было подтверждено позднее в другом исследовании, которое показало отсутствие изменений в сексуальной функции у пациенток после гистерэктомии по сравнению с этапом до операции [285; 168; 132].

В настоящее время все чаще используется высокотехнологичная операция у пациенток с миомой матки – эмболизация маточных артерий. На данный момент она является актуальным, высокоэффективным, миниинвазивным, органосохраняющим методом лечения.

ЭМА, как альтернатива гистерэктомии, подтвердила свою эффективность, малоинвазивность и низкий риск осложнений при лечении женщин с миомой матки. Однако, многие эффекты ЭМА либо недостаточно изучены, либо остаются спорные вопросы [266; 140; 130; 175]. У пациенток с миомой матки отраслевой стандарт применения ЭМА был объявлен в 2004 году комитетом общества интервенционной радиологии (Society of Interventional Radiology, SIR) и Европейским обществом сердечно-сосудистой и интервенционной радиологии (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe, CIRSE). Помимо общепринятого подхода через бедренную артерию используется доступ через плечевую либо лучевую артерию [153].

Достоинством этих нестандартных методов является возможность отказаться от иммобилизации пациентки в послеоперационном периоде.

По нашему мнению, подход к лечению каждой миомы матки методом ЭМА должен быть индивидуальным. Принимаются во внимание симптомы миомы матки, расположение и локализация узлов, кровоснабжение, заинтересованность пациентки в сохранении матки и желание наступления беременности [175; 281; 267; 140; 222; 177; 206].

Значительное число исследований показали, что направление изменений архитектоники сосудов матки при развитии миомы напрямую зависит от локализации узлов и их отношения к соответственным слоям стенки матки [105; 51; 179; 14].

ЭМА может быть рекомендована пациенткам юного и репродуктивного возраста, пациенткам с выраженной соматической патологией и высокой степенью операционного и анестезиологического риска как альтернатива реконструктивно-пластическим операциям и гистерэктомии [281; 261; 54; 117]. Таким образом, по мнению ряда авторов показания к процедуре эмболизации маточных артерий значительно шире показаний для хирургического лечения миомы матки, однако при этом эндоваскулярное вмешательство позволяет избежать общего наркоза, операционной травмы и серьезных осложнений раннего и отдаленного послеоперационного периодов [130; 117; 140; 267; 261; 205].

Однако, как и у любого метода, у ЭМА есть неудачи. Причинами могут стать: резкий изгиб сосуда в противоположном направлении; в близости от устья сосуда возможно отхождение маточной артерии в нетипичном месте; двусторонние и односторонние маточно-яичниковые анастомозы; изолированное кровоснабжение из яичниковой артерии; устойчивого спазма маточной артерии при болевом синдроме; перфорация маточных артерий, а также недостаточный опыт эндоваскулярного хирурга. В отдаленном постэмболизационном периоде возможна реканализация маточных артерий

[256; 175; 193; 19; 117]. Существенную роль играет адекватный выбор диаметра эмболов при проведении операции и техника их введения [175; 118].

Описание осложненных итогов данной операции представлены несущественным числом исследований в отечественной и зарубежной литературе [117; 267].

Так, в результате проведенной ЭМА могут быть: непреднамеренная эмболизация яичниковой артерии, некроз мочевого пузыря и кишечника, тромбоэмболия легочной артерии, некроз миоматозного узла, развитие пиометры и профузное кровотечение [201; 240; 130].

В общей сложности после эмболизации маточных артерий развитие осложнений не превышает 5% [175; 203; 117]. Для сравнения, частота развития осложнений после лапароскопической гистерэктомии составляет 9,8%, при использовании влагалищного доступа – 9,9%, абдоминального – до 25% [80]. По результатам исследования REST частота «больших» осложнений в первый год после ЭМА составляет 12% по сравнению с 20% при полостных хирургических операциях, а по данным EMMY показатель составил 1,3%, тогда как при хирургическом лечении – 14,5%. Подобные показатели получены в анализе HOPEFUL, где частота осложнений при ЭМА составила 4,5%, при хирургическом лечении – 14,8% [125; 151].

При расположении миоматозного узла «на ножке» возможно отхождение его в брюшную полость, либо при его субмукозном расположении частичное или полное «рождение», что часто воспринимается, как осложнение, хотя, по нашему мнению, является положительным результатом данного лечения [175; 126].

Миома матки больших размеров может стать причиной давления на мочевой пузырь, увеличивая частоту мочеиспусканий, может представлять собой косметические проблемы, а также, при субмукозном расположении миом и деформации ими полости матки может быть причиной кровотечений и бесплодия [79; 222; 117; 157; 224; 75].

Существует ограниченное число научной литературы, в которой проведен анализ особенностей миом (например, расположение и характер перфузии), которые могут повлиять на клинические исходы после ЭМА [195; 103; 193; 175; 96; 216].

Произвести ЭМА возможно при любом виде миомы матки, однако у данного метода существует ниша, обусловленная клинической целесообразностью [107; 175; 281; 267; 140; 222; 177; 206; 261; 54; 117; 130]. Так, процедура эмболизации не рекомендуется при миомах матки, соответствующим размерам 20 недель беременности и более, поскольку в этом случае эффект от эмболизации будет неудовлетворительным. Однако при отсутствии условий для выполнения реконструктивно-пластических операций, а также желании пациентки сохранить матку и реализовать репродуктивную функцию, возможно использование метода ЭМА, в том числе как первого этапа двухэтапного комплексного лечения [288; 220; 88; 206].

Мало данных, объясняющих, почему до 20%-25% пациентов имеют неоптимальный клинический результат, несмотря на эффективную процедуру эмболизации маточных артерий [291; 175; 119; 266; 191].

Оценивая неудачные клинические исходы после ЭМА, иногда во внимание принимался только один доминирующий узел, а не общий объем матки [275; 114; 96; 77; 216].

Также ряд исследователей считает нецелесообразным выполнять ЭМА у больных миомой матки при наличии единичных субсерозных узлов [143; 117], так как существует риск экспульсии таких узлов в брюшную полость. Другие авторы, напротив, сообщают об эффективности и безопасности ЭМА в данных клинических ситуациях [260; 175; 179; 71; 173], поскольку после процедуры эмболизации миоматозные узлы четче отграничиваются от миометрия и, даже в случае необходимости выполнения последующей миомэктомии, удаление их происходит с наименьшей кровопотерей. Относительно применения ЭМА при субмукозной миоме матки мнения

исследователей также различны, однако в этом случае речь идет о большей доступности и малотравматичности трансцервикальной миомэктомии как метода лечения миомы с узлами подобной локализации [152].

При оценке эффективности и безопасности после эмболизации маточных артерий у женщин с большими фиброзными опухолями матки выявили сопоставимость результатов после ЭМА при больших и небольших миомах, без повышенного риска серьезных осложнений. Также авторы отметили, что размер опухоли не может быть ключевым фактором в прогнозировании успешных результатов ЭМА [102; 216; 275; 114].

При изучении клинической эффективности уменьшения миоматозных узлов, было подтверждено, что эффективность ЭМА при лечении миомы матки составила 97,3%. Клинические проявления миомы матки нивелируются через 1-3 месяца после манипуляции. Объем лидирующего узла уменьшается на 38,4%-56,3% за 6 месяцев в зависимости от его размера, характера кровоснабжения и расположения. ЭМА может быть использована при любом размере и расположении узлов как альтернатива хирургическому методу лечения, так и в качестве одного из этапов лечения при больших размерах миоматозного узла до 12-15 см и/или субсерозном расположении узла на тонком основании [35; 111; 105; 51; 179; 288; 220; 275; 96].

Были сделаны интересные выводы о том, что размер узла и его кровоснабжение влияет на результат. При скудном кровоснабжении узлов, динамика уменьшения узлов недостаточна. Поэтому большие узлы с «бедным» кровотоком целесообразней использовать ЭМА в качестве предоперационной подготовки или отказаться от ЭМА и прибегнуть к хирургическому лечению [32; 216; 275; 114].

Ультразвуковыми прогностическими критериями высокой эффективности ЭМА может являться нормальная или пониженная эхогенность узла, его «богатая» васкуляризация с периферическим и центральным внутриопухолевым кровотоком [216; 275; 114; 134].

Часто встречается сочетание миомы матки и аденомиоза. По данным исследователей, при сочетании миомы матки и диффузного аденомиоза эффективность составляет 40%. Рецидив гиперплазии эндометрия в послеэмболизационном периоде наблюдался в 26%, поэтому необходимо проведение противорецидивного лечения [117; 175; 134; 275; 32; 122].

В ряде примеров у пациенток с миомой матки и гиперплазии эндометрия при наличии противопоказаний к гистерэктомии и отсутствии необходимости в сохранение репродуктивной функции производится абляция эндометрия различными видами энергии [280; 119; 107; 246].

В наше время для хирургического лечения миомы матки применяется миолиз, гипертермическая абляция лейомиомы лазером или радиоволновой энергией. Производится дистанционная абляция миоматозных узлов под контролем МРТ. При данном лечении происходит неинвазивная коагуляция или абляция клеток миомы внутри узла высокоинтенсивными сфокусированными импульсами ультразвука под контролем магнитно-резонансной томографии. Выбор метода обуславливается наличием клинической симптоматики миомы матки, а также с целью предоперационной подготовки к миомэктомии. Данная методика неинвазивна, не оказывает общеклинически значимого влияния на организм, не требует реабилитации. Необходимо учитывать, что существует ряд противопоказаний к применению данного метода, а именно: воспалительные процессы в гениталиях, беременность, онкологические заболевания, общая соматическая патология, грубые рубцы и липосакция передней брюшной стенки, пластика передней брюшной стенки полимерной сеткой в анамнезе. К недостаткам можно отнести действие только на один узел, преимущественно находящийся в центральной части матки, длительность процедуры и высокая затратность. При проведении данной манипуляции можно столкнуться с такими трудностями, как локальный ожог или локальный термический отек передней брюшной стенки, либо термические повреждения органов малого таза,

нейропатия седалищных нервов. Представленный способ лечения миомы матки требует изучения в длительной перспективе [267; 107; 281; 280; 297].

В современном мире дальнейшее исследование различных эффектов хирургического лечения позволит точнее определить наиболее подходящий метод лечения миомы матки.

1.3 Сравнение клинической симптоматики после эмболизации маточных артерий и хирургических методов лечения

Данные об отдаленных результатах эмболизации маточных артерий являются незначительными и неполными. Согласно обширным результатам исследований, опубликованы клинические показатели успеха эффективности эмболизации маточных артерий в отношении симптомов матки, которые составляют 78-100% [176; 290; 267; 275; 215; 114; 116; 216; 117; 175].

Показатели качества жизни в ранние этапы по данным Доброхотовой Ю.Э. (2005): в течение 1 месяца маточные кровотечения нивелировались у 97,9% пациенток, симптом сдавления смежных органов через 2-6 месяцев полностью был устранен в 88,6 % наблюдений, исчезновение диспареунии за 3-8 месяцев – в 100% случаев, что связано с уменьшением размеров миоматозных узлов в течение 6 месяцев на 71,1% [17]. По исследованию Ravina J.H. (2003) наиболее выраженные изменения отмечаются через 3-6 месяцев и составляют для объема матки – уменьшение на 25-60%, соответственно, что проявляется уменьшением выраженности клинических симптомов маточных кровотечений у 81-96%, тазовых болей – у 70-100% наблюдений [242]. По мнению Patetta M.A. et al. (2021) через 3 месяца происходило улучшение симптомов на 81,3% наблюдений [231], по результатам Czuczwar P. et al. (2014) уменьшение объема доминирующей миомы представляло около 50% [114]. По данным проспективного мультицентрового исследования Ontario через 3 месяца объем матки уменьшился на 35%, а объем миомы – на 42%, при этом значительное

уменьшение обильных маточных кровотечений отмечено у 83% пациенток, дисменореи – у 77%, дизурических явлений – у 86% обследованных, что свидетельствует о значительных улучшениях качества жизни [237]. Spies J.V. et al. (2005) отмечает, что через 12 месяцев 95% пациенток отметили облегчение симптомов и улучшение показателей качества жизни. В дальнейшем в течение 3-х летнего периода 14,4% пациенток получили дальнейшее лечение: 9,8% – повторные ЭМА, 2,8% – миомэктомии, 1,8% – гистерэктомии [263].

По результатам Kovacsik H.V. et al. (2017) через один год показатели качества жизни улучшились у 90,2% наблюдений, а тяжесть симптомов у 84,9% пациенток [176].

По данным Voogt M.J. et al. (2009) через 3 месяца 68% пациенток наблюдали улучшение психологического состояния и сексуальной функции после эмболизации маточных артерий [282]. Через один год после ЭМА по исследованию Kovacsik H.V. et al. (2017) было отмечено улучшение показателей сексуальной функции у 78,8% пациенток [176]. Lohle P.N. et al. (2008) при анализе отдалённых результатов после процедуры ЭМА у пациенток с миомой матки отметили полное соответствие ожиданиям от проведенного лечения у 87-90% обследованных [190].

Kim H.S. et al. (2008), Ananthakrishnan G. et al. (2013), Czuczwar P. et al. (2014) доказывают, что эффект дальнейшего сокращения миоматозных узлов происходит в 95-99% случаев через 3-6 месяцев после ЭМА в дальнейшем продолжаясь, но с меньшей эффективностью [171; 77; 114]. Ukybassova T. et al. (2019) отмечает лучшее уменьшение объема матки в течение 3 месяцев, с аналогичным наибольшим уменьшением объема миомы матки в течение 6 месяцев. Через один год успешный результат регрессии составлял для объемов матки у 97,4% пациенток и миоматозного узла у 67,9% пациенток [275]. Naguib N.N. et al. (2010), Ananthakrishnan G. et al. (2013) отмечают, что исход уменьшения миоматозных узлов в меньшей степени зависит от объема миоматозного узла, чем от его локализации [219; 77]. По результатам

Насыровой С.Ф. (2012), Motamedfar A. et al. (2019), Czuczwar P. et al. (2014) самая выраженная регрессия миоматозных узлов наблюдалась при межмышечном их расположении, что вероятно, связано с наилучшим кровоснабжением. При доплерометрическом контроле наибольшая регрессия произошла в миоматозных узлах с выраженным кровотоком, наименьшая – в узлах со слабым кровотоком [35; 216; 114]. В исследовании Kim M.D. et al. (2010) показано, что после ЭМА 40% миом матки полностью отсутствуют при длительном наблюдении [172]. В общем, по мнению Ukybassova T. (2019), регресс миоматозных узлов происходил на 50%, однако время окончательного уменьшения было разнообразно – от 6 месяцев до 1 года [275].

По данным Kim M.D. et al. (2010) проявления миомы матки после эмболизации маточных артерий сохраняются у 13% пациенток [172]. Martín-Merino E. et al. (2015), Davis, M. R. et al. (2018) говорят, о том, что в 7–14% наблюдений потребовалась повторная процедура ЭМА в течение 12 месяцев [204; 119], Martín-Merino E. et al. (2015) утверждает, что востребованность хирургического лечения в разные отдаленные периоды после ЭМА возникает в 31% случаев [204]. По другим результатам Borah B.J. (2017) – в течение 40 месяцев после ЭМА симптоматика рецидива развивается у 17% пациенток [92]. В своем большинстве отрицательные результаты возникали после 2 лет контроля [130]. По мнению Laughlin-Tommaso S.K. et al. (2018) потребность в гистерэктомии после ЭМА составляет от 1% до 10% [183]. При исследовании Fonseca M.C.M. et al. (2017), по сравнению с хирургическим лечением, ЭМА имела более низкие показатели серьезных осложнений с повышенным риском повторного вмешательства в течение 2 и 5 лет после первой манипуляции. Риск развития яичниковой недостаточности был сопоставим с хирургическими вмешательствами, вероятность рекомендации повторной процедуры – схожа. При сравнении миомэктомии и гистерэктомии было выявлено, что эти две операции аналогичны в проведенных результатах [130].

Анализируя полученные данные Хаитовой Д.Т. (2013), хочется отметить, что полный регресс миоматозных узлов в течение первого года после ЭМА по некоторым исследованиям составлял $49,1 \pm 5,8\%$, а у $78,3 \pm 4,8\%$ пациенток регресс миоматозных узлов был частичным. Реализация репродуктивной функции у $78,3 \pm 4,8\%$ пациенток наступила в течение первого года после проведения ЭМА при рекомендациях соблюдения контрацепции 1 год после процедуры [64].

При анализе литературы у 1,2% пациенток может не наблюдаться положительная динамика уменьшения миоматозных узлов. К этому могут приводить различные причины, такие как несовершенство выполнения методики ЭМА, либо особенности кровоснабжения с присутствием маточно-яичниковых анастомозов [275; 96; 191; 105].

В настоящее время проведено несколько проспективных рандомизированных исследований Hehenkamp W.J. et al. (2008), Edwards R.D. et al. (2007), Ruuskanen A. et al. (2010), по сравнению ЭМА и гистерэктомии [150; 127; 247].

Goodwin S.C. et al. (2008) указывает на то, что ЭМА является широко принятой альтернативой гистерэктомии и миомэктомии, выполняемой ежегодно по всему миру, в количестве до 25.000 операций. Общая частота повторных хирургических вмешательств (гистерэктомия, миомэктомия или повторное ЭМА) среди пациентов с миомой матки составляет 14,4% ближайшие 3 года [144]. Проспективное исследование Barclay L. et al. (2008) показывает нам, что при сравнении результатов лечения через 24 месяца после эмболизации маточных артерий и гистерэктомии выявлено значительное улучшение и отсутствие разницы в качестве жизни между исследуемыми группами [84]. В противоположном исследовании Borah V.J. et al. (2017) обнаружено, что по сравнению с пациентками, перенесшими миомэктомию, в группе ЭМА был более высокий риск повторного вмешательства, меньший риск последующих осложнений, но аналогичный показатель неблагоприятных репродуктивных исходов [92]. Katsumori T. et al. (2017) обращает внимание на

тот факт, что повторная эмболизация маточных артерий через 1 год была менее эффективна по сравнению с первичной по данным МРТ и имела более низкий показатель сокращения объема матки [167].

В рамках исследования van der Koopj S.M. et al. (2010) пациенты были довольны хирургическими вмешательствами в течение 2-х лет. Данные показатели оставались стабильными, без существенных различий между двумя группами в течение 5 лет [278].

По результатам Laughlin-Tommaso S.K. et al. (2018) происходило аналогичное улучшение качества жизни после ЭМА по сравнению с гистерэктомией [183]. В противоположном исследовании Navryliuk Y. et al. (2017) было установлено наибольшее улучшение качества жизни и тяжести симптомов при проведении гистерэктомии [147].

По мнению Dawood N.S. et al. (2009), Hirst A. et al. (2008), Mints M. et al. (2007) главной причиной предпочтения ЭМА вместо гистерэктомии остается отрицательное влияние на сексуальную функцию [120; 154; 209]. Так, полученные данные Hehenkamp W.J. et al. (2007) свидетельствуют о том, что через 6 месяцев происходило снижение сексуального дискомфорта и улучшение удовлетворения пациенток после ЭМА с отсутствием разницы к 2 годам между исследуемыми группами [149].

В проведенном многоцентровом проспективном исследовании Spies J.V. et al. (2010) при сравнении влияния гистерэктомии, миомэктомии и эмболизации маточных артерий на качество жизни пациенток показано, что все три метода эффективны для лечения миомы матки, однако наибольшее улучшение продемонстрировала гистерэктомия [262]. Однако, van der Koopj S.M. (2011) показал в мета-анализе четырех рандомизированных научных исследований на 515 пациентах, сравнивающих ЭМА и гистерэктомию, что значительно лучшие краткосрочные преимущества с аналогичным долгосрочным измерением качества жизни, однако происходило увеличение процента долгосрочной реинтервенции [277].

Daniels, J. et al. (2022), Davis, M.R. et al. (2018), доказывают, что миомэктомия является хирургической альтернативной методикой сохранения матки. Как и при других щадящих матку хирургических операциях существует риск рецидива миомы матки. Используя лапароскопический или абдоминальный доступ, установлено, что рецидив миомы составляет от 13% до 19% [116; 119].

Согласно результатам исследования Jun F. et al. (2012) при сравнении ЭМА и миомэктомии, установлено, что после ЭМА снижался восстановительный период и число нежелательных явлений, а клинический эффект оставался аналогичным [164]. Так, Спиридоновой Н.В. (2015), при изучении качества жизни по данным опросников UQOLS (Utian Quality of Life Scale) и SF-36 (Social Functioning) также отмечалась более выраженная положительная динамика в группе пациенток с ЭМА по сравнению с миомэктомией [55]. Полученные данные результатов исследования Narayan A. et al. (2010), свидетельствуют, о том, что ЭМА, по сравнению с миомэктомией, показала более высокую степень улучшения клинических симптомов, но достоверной разницы в показателях не было. В исследовании, проведенном в течение 1 года, не было выявлено различий в клинических исходах, однако частота повторного вмешательства при ЭМА составила 36% по сравнению с 5% при миомэктомии [221]. В проспективном нерандомизированном исследовании Siskin G.P. et al. (2006) доказал, что эмболизация маточных артерий до 24 месяцев после интервенции устойчиво снижала клиническую симптоматику с меньшим количеством осложнений по сравнению с миомэктомией [259]. Tinelli A. et al. (2012) в проспективном исследовании 235 пациенток, перенесших лапароскопическую миомэктомию при клинически выраженных симптомах миомы матки, через 3 года предполагает возможность в 1,2% случаях повторных лапароскопических вмешательств в связи с рецидивом миомы матки [272]. Malek-Mellouli M. et al. (2012) провел ретроспективный анализ 105 пациентов, перенесших гистероскопическую миомэктомию при субмукозной миоме матки, данные свидетельствовали об

отсутствии кровотечения в 90% случаев, а в средний период наблюдения составил 17 месяцев [197]. По мнению Namkung J. et al. (2019), оценивая безопасность и эффективность гистероскопической миомэктомии после ЭМА через 3-15 месяцев, было установлено, что уменьшение подслизистой миомы матки составило 83,3% с последующей операцией без осложнений и отсутствием рецидива через 1 год. У одной пациентки наступила самопроизвольная беременность, закончившаяся своевременными родами [220].

Однако, по данным Moos J.G. et al. (2011) при сравнении эмболизации маточных артерий и хирургических методов лечения миомы матки в течение 5 лет частота незначительных осложнений была выше в группе ЭМА [212].

Еще одним щадящим вариантом лечения миомы матки является ФУЗ-МРТ-абляция. На данный момент имеется недостаточно информации об эффективности данного метода. Немногочисленные исследования, например Funaki K. et al. (2009) доказал, что значительное улучшение клинической симптоматики происходит через 6 месяцев после ФУЗ-МРТ-абляции, далее в течение 24 месяцев происходит уменьшение объема матки на 40% [136]. Froeling V. et al. (2013) сравнил ФУЗ-МРТ-абляцию и ЭМА согласно результатам которых, представлено значительно более высокий коэффициент реинтервенции: 67% против 12% соответственно, в дальнейшем после ФУЗ-МРТ-абляции наблюдалось более низкое качество жизни пациенток [135]. ФУЗ-МРТ-абляция как альтернатива, подходящая для пациентов, которым по состоянию здоровья невозможно сделать или отказывающихся проводить седацию и анестезию, по-прежнему не имеет исследованных долгосрочных данных и результатов.

При анализе результатов группы исследований в кратко- и среднесрочных периоды у ЭМА до 5 лет обнаружена очевидная положительная динамика на качество жизни в более поздние сроки [277].

В 5-летнем наблюдении Overhagen van Hans et al. (2015) качество жизни было без различий основных осложнений. Ожидаемая, через 5 лет после

успешной эмболизации маточных артерий, профилактика гистерэктомии составляет 75-80% согласно данным рандомизированных исследований, 15-20% гистерэктомий были проведены в последующие сроки наблюдения. Риски развития дисфункции яичников после ЭМА, по-видимому, переоценены у пациенток старше 40 лет [229].

По результатам более детального обследования Нуруллина Р.Ф. и соавт. (2009) было выявлено, что в первый год произошло прогрессивное уменьшение миоматозных узлов с 299 см³ до 91,04 см³, а в более отдаленном периоде через 3 года до 20,39 см³. Параллельно уменьшению размеров миомы матки имело место сокращение объема матки с 927 см³ до 268 см³ через 1 год и до 255 см³ через 3 года. Обращает на себя внимание зависимость уменьшения миоматозных узлов. Чем больше узел, тем меньше регресс узлов в течение 1 года. Так, при «малых» миомах (до 300 мм³) динамика уменьшения через 1 год составила 31,5%, через 3 года – до 14%. При миомах от 300 до 600 мм³ происходили менее выраженные изменения – до 38% и 17% от первоначальных размеров. При «гигантских» миомах дегенерация через 1 год составила 42% и спустя 3 года после ЭМА – всего лишь 20%. Рецидивов у данных пациенток не наблюдалось. Эффективность ЭМА при симптомах сдавления смежных органов составила 95,5%. Подвергая анализу степень выраженности урологических нарушений у данных пациенток, выявлена наибольшая степень генитоуринарных расстройств после гистерэктомии при прошествии 3 лет, наименьшее проявление диагностировано после ЭМА через 1 год. Также было отмечено то, что в большей степени гистерэктомия, чем ЭМА приводит к некоторому увеличению частоты случаев опущения стенок влагалища с образованием цистоцеле [37].

В исследовании Ахбишева Б.Х. (2014) имеются данные о наблюдении 160 пациенток после ЭМА с последующим контролем УЗИ и МРТ в течение 24 месяцев. Сравнительные данные свидетельствуют об уменьшении объема миомы матки через 1 месяц по УЗИ – до 21%, по МРТ – до 18%, через 3 месяца – до 32% и 27%, через 6 месяцев – до 47% и 42% соответственно. При

дальнейшем наблюдении в течение 1 года регресс размеров миоматозных узлов составлял по УЗИ 72%, по данным МРТ – 65%. Спустя 24 месяца после проведенной процедуры ЭМА уменьшение объема миоматозных узлов было менее значительно, по УЗИ – до 77%, по МРТ – до 72%. Исследование маточного кровотока показало, что его показатели через 3 месяца после операции восстанавливаются до исходного уровня и в последующем остаются в пределах нормы [5].

По результатам Yoon J.K. et al. (2018) было проведено обследование клинических исходов и повторных случаев заболевания в течение 5 лет. Анализ данных показал 98,5% положительной динамики, частота повторных вмешательств составила 10,4%. Таким образом, ЭМА обеспечивает устойчивое уменьшение выраженности симптомов миомы матки с низким риском повторного вмешательства в течение 5 лет [290].

В проспективном когортном исследовании Davis M.R. et al. (2018) при сравнении было выявлено, что миомэктомия имела самую низкую 12-месячную частоту повторного вмешательства (4,2%), за ней следовала эмболизация маточных артерий (7%), затем абляция эндометрия (12,4%). Оценка 5-летней эффективности повторных операций составила 19%, 24% и 33% соответственно [119].

Rorovic M. et al. (2009), оценивая эффективность ЭМА, рассмотрел результаты качества жизни в течение 7-летнего периода наблюдения. В нем 82% пациенток были удовлетворены полученными результатами [235]. В дальнейшем Vilos J.A. et al. (2015) пришел к выводу, подтвержденному и в других исследованиях о долгосрочных результатах, что ЭМА приводит к устойчивому улучшению качества жизни [281].

Лишь немногие исследования были посвящены удовлетворенности лечением в долгосрочной перспективе. Poulsen B. et al. (2011) были исследованы 92 пациентки с диапазоном размера диаметра миомы матки 20-170 мм и было обнаружено, что у 53% произошло полное исчезновение симптомов и у 36% незначительные клинические проявления миомы матки

после 9 лет (диапазон 8-9,4 года). В целом 25% пациенток говорили о необходимости дальнейшего лечения. Частота гистерэктомии в дальнейшем составляла 22% [236].

По результатам D'hoogea T. et al. (2020) в течение 6 лет ЭМА обеспечивает устойчивые долгосрочные клинические результаты [115].

Согласно другим результатам, в исследовании Tropeano G. et al. (2012) показано, что клинические неудачи и риски реинтервенции при ЭМА стабильно увеличиваются с течением времени. Клиническая неудача и риск повторного вмешательства составил 3% и отсутствие в 1 год, 7% и 3% - 3 года, 14% и 7% - 5 лет, 18 % и 15% в течение 7 лет соответственно [273].

Существуют оцениваемые 10-летние результаты рандомизированного исследования de Bruijn A.M. et al. (2016) эмболизации маточных артерий и гистерэктомии. По итогам, через 10 лет после лечения качество жизни, связанное с общим здоровьем, оставалось стабильным, без различий между обеими группами. Примерно у двух третей пациентов, получавших ЭМА, гистерэктомии удалось избежать. Большинство пациенток были удовлетворены полученным лечением: 78% в группе ЭМА против 87% в группе гистерэктомии [121].

В научном мире влияние ЭМА на репродуктивную функцию у пациенток с миомой матки вызывает множество дискуссий с противоположными точками зрения. Данные споры основаны на влиянии ЭМА на функцию яичников и эндометрия.

В исследованиях Patetta M.A. et al. (2021), Costa, K.R. et al. (2020) описываются риски развития аменореи после ЭМА в течение 1 года, которые составляют до 22% и прямо коррелируют с возрастом пациентки [231; 111]. По ряду выводов Sheikh, G.T. et al. (2020), Kohi, M. P. et al. (2018), Navryliuk, Y. et al. (2017), Choi, H.J. et al. (2013) причиной данной проблемы может служить нарушение кровоснабжения и функции яичников, а также атрофическая трансформация эндометрия после ЭМА [256; 175; 147; 102]. Так, Nehenkamp W.J. et al. (2007), указывал, что эмболизация маточных артерий так

же, как гистерэктомия, могут оказывать влияние на овариальный резерв, в результате происходило повышение ФСГ и антимюллерова гормона после вмешательства [148]. Однако, по противоположному мнению, Shamy T.E. et al. (2020) через 12 месяцев нет разницы в уровне ФСГ и АМГ после проведения ЭМА [255]. Также, Mclucas B. et al. (2018) оценил овариальный запас по уровню АМГ, который не имел значительного колебания перед и после процедуры ЭМА [206]. Как мы знаем, уровень АМГ снижается с возрастом. Было установлено, что эффект ЭМА не оказывает отрицательного влияния на естественное снижение уровня АМГ [206].

Karlsen K. et al. (2018) указывал на нецелесообразность использования ЭМА из-за отсутствия достаточного количества данных о ее воздействии на беременность и роды [165]. Однако, автор обращал внимание на малочисленные доказательства того, что миомэктомия может превосходить ЭМА у пациенток, планирующих беременность, и необходимы более качественные исследования [165].

В исследовании Steiner A.Z. et al. (2016) отмечено, что происходит увеличение случаев бесплодия в старшем репродуктивном возрасте [264]. По мнению Margueritte F. et al. (2021) беременность после миомэктомии может наступить в 77,9% случаях [200].

Проведено несколько исследований, сравнивающих влияние ЭМА и миомэктомии на фертильность. Так, по одним данным, был повышенный риск преждевременных родов и тазового предлежания. Согласно рандомизированному контролируемому исследованию Mara M. et al. (2008) в течение 2 лет выявлено преимущество лапароскопической миомэктомии над ЭМА (беременность наступила в 77,5% против 50%) [198].

Однако, в настоящее время по данным Serres-Cousine, O. et al. (2021), D'hoorea, T. et al. (2020), Karlsen, K. et al. (2018) описаны случаи беременности после ЭМА, большинство из них закончились родами [253; 115; 165]. Согласно данным Mara M. et al. (2012) представлены случаи удачной беременности и родов без осложнений после ЭМА [199].

По наблюдению, Kim H.S. et al. (2008), выявлено, что 9 пациенток (27,1%) после ЭМА хотели осуществить репродуктивные планы, у 12 наблюдаемых было 15 беременностей, при этом 6 беременностей были доношенными [171].

По результатам Serres-Cousine, O. et al. (2021) в 5-ти летний период после ЭМА у 148 пациенток была беременность, из них 109 закончились родами, в 74 случаях беременности были доношенными [253].

В исследовании D'hoorea, T. et al. (2020) в 6-ти летний период репродуктивные планы хотели осуществить 23 пациентки (39,13%), из них в 9 случаях произошла беременность одним или более ребенком [115].

Следует отметить, что среди исследователей отсутствует единый взгляд по аспектам фертильности после ЭМА. Однако, большинство авторов сходится во мнении о том, что необходимо дальнейшее подробное изучение данного вопроса с последующим наблюдением течения беременности и профилактикой возможных осложнений.

Таким образом, на сегодняшний день ЭМА уверенно заняла свое место в лечении миомы матки. Эффективность, малоинвазивность, улучшение качества жизни пациенток, предоставление возможности реализовать репродуктивную функцию, являются несомненными преимуществами данного метода.

Однако, до настоящего времени остаются нерешенными вопросы, касающихся отдаленных результатов эмболизации маточных артерий. На основании вышеизложенного является актуальным более подробное изучение клинико-морфологических проявлений и рецидивов миомы матки у пациенток с ЭМА в отдаленные сроки после лечения, для выработки и улучшения тактики ведения и наблюдения пациенток с миомой матки.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика исследуемых групп

Учитывая поставленные задачи при проведении научной работы за период с 2003 по 2019 гг. на кафедре акушерства и гинекологии Московского, а затем лечебного факультета (заведующая кафедрой – д.м.н., профессор, Доброхотова Ю.Э.) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, на базе гинекологических отделений ГБУЗ городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ (гл. врач – Хайруллин И.И.) и ГБУЗ городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ г. Москвы (гл. врач – Маркаров А.Э.), нами был проведен комплексный ретроспективный и проспективный клинико-лабораторный анализ обследования и лечения 1503 пациенток с миомой матки, которым была проведена эмболизация маточных артерий.

Из них выбрано 216 пациенток, которые составили первую – основную группу, от 22 до 55 лет (средний возраст – $36,6 \pm 6,4$ лет), наблюдение составило от 1 года до 15 лет, после проведения ЭМА по поводу миомы матки.

Вторая – группа сравнения включала 90 пациенток, (средний возраст $40,0 \pm 4,8$ лет), без проведения ЭМА, но включавшие оперативные вмешательства (лапароскопическая и/или лапаротомическая миомэктомия, гистерорезектоскопия).

Группа контроля составила 30 пациенток с миомой матки (в среднем – $39,4 \pm 4,4$ года), которым проводилось динамическое наблюдение и которые отказались от оперативного лечения. Отказ от оперативного лечения был мотивирован беспокойством по поводу хирургического вмешательства и нежеланием потери органа. Данным пациенткам проводилась симптоматическая, гемостатическая терапия. Контрольное наблюдение проводилось через 1 год после первичного поступления.

Все женщины дали информативное согласие на участие в исследовании и были ознакомлены с целью и дизайном работы.

Критерии включения пациентов в исследование:

- ✓ возраст пациенток от 22 до 55 лет;
- ✓ интерстициальные миоматозные узлы, диаметром больше 4 см;
- ✓ субсерозные миоматозные узлы 1-2 типа;
- ✓ субмукозные миоматозные узлы 1 типа, 2 типа или 3 типа;
- ✓ информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- ✓ онкологические заболевания;
- ✓ острые воспалительные заболевания матки и придатков;
- ✓ тяжелая соматическая патология в стадии суб- и декомпенсации;
- ✓ период беременности и лактации;
- ✓ наличие кровотечения неясной этиологии из влагалища;
- ✓ проводимая гормональная терапия;
- ✓ гиперплазия эндометрия;
- ✓ полипы эндометрия;
- ✓ аденомиоз;
- ✓ непереносимость рентгеноконтрастного вещества;
- ✓ отказ от проведения исследования.

Статистических различий между возрастными параметрами в I и II, III групп не было выявлено.

Проводился тщательный анализ экстрагенитальной патологии исследуемых групп, более подробные данные приведены в главе III.

Так же нами была проведена оценка в исследуемых группах пациенток с миомой матки гинекологического анамнеза и репродуктивной функции.

Выполнена оценка структуры доброкачественной гинекологической патологии. У родственниц по материнской линии миома матки составляла в I группе – 136 (62,9%), в группе II – 59 (65,6%), что достоверно не отличалось от группы III – 17 (56,7%).

При анализе менструальной функции установлено, что наступление менархе в I группе происходило от 10 до 16 лет, среднее $13,0 \pm 0,7$ лет. В группах II – $13,2 \pm 0,7$ лет, в III группе составило $13,2 \pm 1,2$ лет, что говорит о сравнимости пациенток по возрастному критерию. Статистически достоверных различий между данными результатами не выявлено.

При изучении менструального цикла установлено, что регулярность наступления менструации в I группе сразу после менархе преимущественно у 152 (70,3%) пациенток, в группах II – 56 (62,2%), III – 18 (60,0%). В исследуемых группах менструальный цикл установился сразу.

Длительность менструации до ЭМА в I группе составила $6,0 \pm 1,9$ дней, во II группе до ЭМА $6,1 \pm 0,8$ дней, в III группе $5,5 \pm 0,9$ дней.

Продолжительность менструального цикла до ЭМА в I группе составляла $27,3 \pm 2,2$ дней, во II группе до ЭМА $27,6 \pm 2,3$ дней, в III группе $27,2 \pm 2,2$ дня.

Длительность существования миомы матки в I группе составила $3,9 \pm 1,4$ лет, во II группе $3,3 \pm 1,3$ года, в III группе $2,7 \pm 1,8$ лет.

Данные показатели, говорят о том, что нет достоверных различий между сравниваемыми группами.

Нерегулярность цикла до ЭМА отметили в I группе 173 пациентки (80,0%), до ЭМА во II группе – 63 (70,0%) пациентки, в III группе 22 (73,3%) пациентки, что достоверно не отличалось между всеми исследуемыми группами. Болезненность во время менструации отмечали в I группе до ЭМА 153 (70,8%) пациенток, до ЭМА во II группе – 58 (64,4%) пациенток, в III группе – 25 (83,3%) пациенток. Обильные менструации до ЭМА были выявлены в I группе 196 (90,7%) и во II группе – 74 (82,2%) пациенток соответственно, что достоверно не отличалось от данного показателя III группы – 28 (93,3%) пациенток в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика менструального цикла исследуемых пациенток

Показатель	I группа (n=216)	II группа (n=90)	III группа (n=30)	p
Менархе, лет	13,0±0,7	13,2±0,7	13,2±1,2	0,12
Продолжительность менструального цикла, дней	27,3±2,2	27,6±2,3	27,2±2,2	0,64
Длительность менструации, дней	6,0±1,9	6,1±0,8	5,5±0,9	0,06
Регулярность наступления менструации, %	70,3%	62,2%	60,0%	0,25
Болезненность во время менструации, %	70,8%	64,4%	83,3%	0,13
Обильные менструации, %	90,7%	82,2%	93,3%	0,07

Репродуктивная функция исследуемых групп подробно рассмотрена в главе III.

Пациенткам II группы было произведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование макропрепаратов миомы матки на предмет содержания фактора пролиферации Ki-67, сократительных белков цитоскелета Vimentin, Actin, Desmin, рецепторов к прогестерону (PgR) и эстрадиолу (EgR), CD-117 (C-kit), маркеру неоангиогенеза VEGF.

Более подробная характеристика групп исследования представлена в III главе.

2.2 Методы исследования

Алгоритм сравнительного клинического исследования групп пациенток включал анализ состояния пациенток и клинических проявлений миомы, общий клинический осмотр, гинекологический осмотр, лабораторные методы исследования, специальные (инструментальные) методы исследования.

2.2.1 Общеклиническое исследование

Общеклиническое исследование включало в себя изучение наследственного анамнеза, перенесенных заболеваний, соматической патологии, перенесенных хирургических вмешательств. Произведена антропометрия, ИМТ. Проанализирована наиболее часто встречающаяся соматическая патология. Подробно рассмотрены жалобы, длительность, интенсивность симптомов и давность наличия миомы матки, способы лечения и исход вмешательства. Были исследованы особенности менструальной и репродуктивной функции, наличие в анамнезе родов, самопроизвольных абортов, неразвивающихся беременностей. Проводилось анализ ранее перенесенных воспалительных и инфекционных заболеваний женской половой сферы, методы и исходы лечения.

Особое внимание было уделено становлению менструации, характер выделений до и после ЭМА, изменение клинической картины после перенесенной ЭМА. Пациенткам с клинической картиной обильных и ациклических маточных кровотечений до ЭМА было произведено отдельное диагностическое выскабливание слизистой цервикального канала и стенок полости матки под контролем гистероскопии либо аспирационная биопсия с гистологическим исследованием полученного материала.

Уделялось внимание желанию пациенток реализовать свои репродуктивные планы.

Пациенткам была произведена стандартная методика обследования, включающая в себя изучение группы крови и фенотипов, резус-фактора, анализ крови на RW, ВИЧ, гепатиты, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмму, общий анализ мочи, рентгенографию/флюорографию органов грудной клетки, электрокардиограмму. Характеристика бактериоскопического отделяемого из влагалища и цервикального канала. Все пациентки были консультированы терапевтом, анестезиологом. При необходимости была произведена

консультация дополнительными специалистами – кардиологом, эндокринологом, гематологом, неврологом.

Исследуемым пациенткам основной группы было предложено оперативное лечение, от которого они категорически отказались, как альтернативный метод была предложена эмболизация маточных артерий.

Гинекологический осмотр заключался в осмотре наружных половых органов, осмотре при помощи зеркал, проводилась оценка состояния влагалища, шейки, наличие и характер выделений, производилось двуручное исследование (влагалищно-абдоминальное и ректо-абдоминальное) матки и придатков.

2.2.2 Специальные (инструментальные) методы

Из инструментальных методов исследования было произведено УЗИ органов и сосудов малого таза для оценки расположения матки, ее объемов, величины М-ЭХО, яичников. Выполнен анализ объема миоматозных узлов, количества, типа и их структуры, кровоснабжения. Определялась скорость кровотока по маточным и интраовариальным артериям (Таблица 2, Таблица 3). Данное исследования произведены при помощи продольных и поперечных сечений ультразвуковым многофункциональным сканером Esaote MyLab 70, фирма «Esaote» (Италия), с модулем CFM (цветового доплеровского картирования с режимами энергетического и направленного энергетического кадрирования). Аппарат оснащен конвексным электронным датчиком, высокочастотным трансвагинальным ЕС-1123 7 МГц (диапазон 3-9 МГц), низкочастотным трансабдоминальным СА-631 3,5 МГц (3,5 МГц). Дополнительно производилось ультразвуковое триплексное ангиосканирование маточных и интраовариальных артерий, доплерография, цветное доплеровское картирование кровотока, среди показателей кровотока преимущественно использовали ИР (индексы резистентности). Помимо этого, оценивался фолликулярный аппарат или его отсутствие в исследуемых

группах. Производился анализ объема яичников, количество фолликулов, размера доминантного фолликула.

В репродуктивном возрасте объем яичника $7,8 \pm 2,6 \text{ см}^3$, овулирующего яичника $3,0-10,0 \text{ см}^3$, в перименопаузе – $4,5 \pm 0,9 \text{ см}^3$, после 2-5 лет менопаузы – $3,5 \pm 0,8 \text{ см}^3$, 6-10 лет – $2,5 \pm 0,8 \text{ см}^3$, >10 лет – $1,5 \pm 0,7 \text{ см}^3$ (И.А. Озерская, 2005г.)

УЗИ малого таза проводилось до ЭМА, после ЭМА: через 1 год, 5 лет, 10 лет и 15 лет.

Таблица 2 – Допплерометрические показатели нормального маточного кровотока, RI, (M±SD) (И.А. Озерская, 2005г; М.Н. Буланов 2017г.)

День менструального цикла	Маточная артерия
5-7-й	$0,88 \pm 0,2$
8-10-й	$0,89 \pm 0,2$
11-14-й	$0,87 \pm 0,2$
15-18-й	$0,85 \pm 0,1$
19-23-й	$0,83 \pm 0,2$
24-28-й	$0,85 \pm 0,2$

Таблица 3 – Допплерометрические показатели нормального интраовариального кровотока, RI, (M±SD) (Озерская И.А., 2005г; М.Н. Буланов 2017г.)

День менструального цикла	Овулирующий яичник	Неовулирующий яичник
5-7-й	$0,49 \pm 0,01$	$0,54 \pm 0,01$
8-10-й	$0,51 \pm 0,02$	$0,52 \pm 0,02$
11-14-й	$0,49 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,02$
15-18-й	$0,43 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,03$
19-23-й	$0,41 \pm 0,02$	$0,52 \pm 0,03$
24-28-й	$0,46 \pm 0,01$	$0,50 \pm 0,01$

Буланов 2017г.)

Проводилось исследование эстрадиола, прогестерона при помощи иммунохемилюминесцентного метода на микрочастицах, на аппарате (Immulite 2000 XPi), фирмы Siemens (Германия); определение уровня АМГ иммуноферментным методом на микрочастицах, ручными тест-системами

АМГ-ИФА, фирмы ХЕМА (Россия) в клинико-диагностической лаборатории ГКБ№1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы до ЭМА, через 1 год, 5 лет, 10 лет, 15 лет. Забор сыворотки крови для определения содержания эстрадиола производился в утренние часы натощак на 5-7 день менструального цикла, АМГ на 5-7 день менструального цикла. Исследование прогестерона проводилось в лютеиновую фазу менструального цикла. Нормативные показатели для эстрадиола – 0,1-160 пг/мл, прогестерона – 0,95-21 нг/мл, АМГ – 0,2-12,6 нг/мл.

Гистероскопия, биполярная гистерорезектоскопия производились с помощью эндоскопического оборудования фирмы Karl Storz (Германия). Для этого использован видеоэндоскопический центр с светодиодной оптикой со стеклянными линзами, дающее 30 кратное увеличение на мониторе. В дальнейшем использовались расширяющие полость матки среды (0,9 % раствор натрия хлорида, 5% раствор глюкозы). Манипуляция производилась под внутривенным наркозом. Для лапароскопии так же использовалось эндоскопическое оборудование фирмы Karl Storz (Германия), в брюшную полость был введен газ CO₂, для анестезии использовался общий наркоз.

Патоморфологическое исследование материала проводилось в патологоанатомическом отделении городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы (зав. отделением д.м.н., проф. Ракша А.П.). Материал из полости матки после аспирационной биопсии или отдельного диагностического выскабливания фиксировали в течение суток в 10% растворе нейтрального формалина. Затем, после фиксации в парафин готовили срезы толщиной 5-6 мкм и производили их окрашивание гематоксилином и эозином.

На месте перед ЭМА в рентгеноперационной проводилась двусторонняя селективная и суперселективная ангиография сосудов бассейна внутренней подвздошной артерии. Для этих целей использовались ангиокардиографические аппараты PHILIPS INTEGRIS ALLURA 9000

(PHILIPS, Голландия) и ОЕС-9800 (GENERAL ELECTRIC, США) с последующим введением контрастного вещества «Урографин». Эмболизация маточных артерий проводилась частицами ПВА (поливинилалкоголя) диаметром 300-500 нм и 500-710 нм производства фирм Cordis (Trufill) и Cook (PVA), Bead Block 700 нм (Terumo), (Япония), Contour 1000 (BSC), (США) и частицами Embozene 250, 500-700, 700-900 нм (Celonova) (США). Данные лечебные вмешательства производились в отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГКБ №1 имени Н.И. Пирогова г. Москвы. Эмболизация маточных артерий проходила в несколько этапов: проведение чрескожного артериального доступа (плечевая или общая бедренная артерия), установление верхушки катетера поочередно в правой и левой маточных артериях, выполнение артериографии маточных артерий, затем проведение эмболизации указанных сосудов. При контрольной артериографии перифиброидное сплетение не контрастировалось. В заключение проводили гемостаз в месте доступа.

Отбор и подготовка пациенток к ЭМА, наблюдение и лечение в условиях стационара проводилась совместно акушерами-гинекологами и рентгеноангиохирургами.

Иммуногистохимическое исследование проводилось в патологоанатомическом отделении ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы. После депарафинизации и регидратации парафиновых срезов проводили ИГХ-исследование по стандартному протоколу в автоматическом режиме в иммуногистостейнере BenchMark XT (Ventana, «Roche», Швейцария) с использованием панели детекции DAB Universal Ultra View для визуализации выбранных диагностических маркеров в тканях опухоли. В исследовании использовались моноклональные антитела к Ki-67 (rabbit monoclonal antibody antigen), (30-9, Ventana, RTU), Vimentin (rabbit monoclonal antibody), (V9, Ventana, RTU), Actin (rabbit monoclonal antibody alpha smooth muscle), (1A4, Ventana, RTU), Desmin (rabbit monoclonal antibody), (D33, Cell Marque, RTU), PgR (rabbit monoclonal antibody), (SP1, Ventana, RTU), EgR (rabbit monoclonal

antibody), (1E2, Ventana, RTU), CD117 (mouse monoclonal antibody c-kit oncoprotein), (YR145, Cell Marque, RTU), VEGF (mouse monoclonal antibody), (VG1, 1:100, Thermo Fisher Scientific).

Для каждого маркера выполнялись контрольные исследования с целью исключения псевдоположительных и псевдонегативных результатов. Титр для антитела VEGF подбирали с использованием раствора для разведения антител (antibody diluents). Срез на стекле – по два. Ядра клеток докрашивали гематоксилином Mayer; промывали под проточной водой; дегидратировали (спирт 96%) 2 раза по 10 минут; срезы заключали в гель «Aquatex»® (aqueous mounting agent, «Andwin Science», Франция).

Цифровые изображения микропрепаратов при увеличении $\times 100$ были получены в виде файлов TIF, которые были обработаны в программе для морфометрии AxioVision 4.6.3 (Carl Zeiss) с последующим автоматическим определением показателей площади и оптической плотности для каждого из вышеперечисленных в таблице маркеров, а также интенсивности окрашивания с применением визуально-аналоговой шкалы. Подсчет и интерпретация результатов осуществлялись в пределах сохраненных структурных элементов опухолевой ткани без некротических и дистрофических изменений, а также дисциркуляторных расстройств. Экспрессия маркеров в областях дистрофических изменений ткани и некрозах не подлежала оценке.

2.3 Статистическая обработка

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета программ IBM Statistica 10 и SAS JMP 11 (США). Для описания числовых шкал применялись среднее значение и стандартное отклонение в формате « $M \pm S$ ». Сопоставления двух групп по числовым показателям осуществлялись с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, трех и более групп – при помощи непараметрического критерия Краскела-Уоллеса. Статистическая достоверность различий групп для бинарных и номинальных шкал

осуществлялась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона в случае независимых групп, и на основе метода МакНеймера в случае зависимых групп. Анализ динамики показателей для сравнения двух периодов осуществлялся на основе непараметрического теста Уилкоксона, в случае сравнения трех и более измерений – на основе непараметрического критерия Фридмана. Различия в группах считались достоверными при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МИОМЫ МАТКИ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА

3.1. Данные объективного обследования пациенток изучаемых групп

В соответствии с задачами исследования нами был выполнен сравнительный анализ клинической картины, произведена оценка гормонального статуса, проведено ультразвуковое и доплерографическое исследование, произведена иммуногистохимическая оценка матки и миоматозных узлов у пациенток с миомой матки. Проводился анализ соматической патологии исследуемых групп, данные приведены в Таблице 4.

Таблица 4 – Распределение соматической патологии в исследуемых группах

Характеристика заболевания	I группа (n=216)		II группа (n=90)		III группа (n=30)		p
	Абс (n)	Отн (%)	Абс (n)	Отн (%)	Абс (n)	Отн (%)	
Заболевания зрительной системы	82	37,9	36	40,0	8	26,6	0,41
Заболевания ЛОР-органов	13	6,0	5	5,5	4	13,3	0,28
Заболевания сердечно-сосудистой системы	98	45,3	42	46,6	8	26,6	0,13
Заболевания дыхательной системы	89	41,2	39	43,3	7	23,3	0,13
Заболевания эндокринной системы	76	35,1	32	35,5	7	23,3	0,41
Заболевания пищеварительной системы	106	49,0	45	50,0	11	36,6	0,41
Заболевания мочевыводящей системы	26	12,0	10	11,1	7	23,3	0,18
Операции (без ЭМА)	44	20,3	21	23,3	5	16,6	0,71

При изучении соматической патологии у групп пациенток с миомой матки, было выявлено, что в патологии сердечно-сосудистой системы превалировала варикозная болезнь нижних конечностей у 46 (21,2%)

пациенток основной группы, во II группе 27 (30%) и в III группе несколько меньше – 4 (13,3%). Статистически достоверных различий между группами не выявлено.

При сравнении исследуемых групп заболевания эндокринной системы в большей части занимала патология щитовидной железы, представленная гипотиреозом в основной группе – у 48 (22,2%) пациенток, группы II – у 26 (28,8%) и в группе контроля – у 5 (16,6%). С данным диагнозом все пациентки получали гормонозамещающую терапию.

При рассмотрении отягощенного анамнеза заболеваний пищеварительной системы выявлялось большое разнообразие, но наиболее часто встречался хронический гастрит. В основной группе пациенток он составил – 62 (28,7%), в группе II 34 (37,7%) и в III группе – 6 (20%).

В структуре заболеваний мочевыводящей системы самым распространенным являлся хронический цистит. В основной группе отмечалось 15 (6,9%) пациенток, в группе II – 7 (7,7%), и в группе III – 5 (16,6%).

Нами проведен анализ хирургического лечения, исключая ЭМА. В анамнезе аппендэктомия была у 24 пациенток (11,1%), во II – 9 (10%) и в III группе – у 1 (3,3%) пациентки; холецистэктомию перенесли 13 пациенток (6,0%), 7 (7,7%) и 2 (6,6%) пациентки изучаемых групп; лазерная коррекция зрения по поводу миопии средней степени составила 7 пациенток (3,2%), 4 (4,4%), 2 (6,6%) в I, II и III группе, соответственно. При сравнении показателей в данных группах значимые различия отсутствовали.

Проведенный сопоставимый статистический анализ пациенток в сравниваемых группах показал отсутствие достоверных различий по основным факторам анамнеза и экстрагенитальной патологии. Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что пациентки сопоставимы между собой по особенностям анамнеза, возрасту, соматической патологии.

На основании анализа клинических и биохимических анализов крови у всех пациенток исследуемых групп была выявлена анемия. По результатам исследования уровень гемоглобина в среднем составлял в I группе $96,5 \pm 20,9$ г/л, во II – $100,1 \pm 18,6$ г/л, в III – $116,2 \pm 11,9$ г/л. Статистически достоверных различий между данными исследования в I и II группах нет, но есть в сравнении с III группой ($p < 0,05$). В исследовании была применена классификация степени тяжести анемии (ВОЗ, 2011 г).

Большинство пациенток предъявляли жалобы на обильные и продолжительные, межменструальные маточные кровотечения, приводящие к анемии, нерегулярность менструального цикла, быстрый рост миоматозных узлов, болезненность при половом контакте, чувство тяжести в нижних отделах живота, нарушение функций соседних органов. Нарушение менструальной функции являлось главной жалобой при поступлении в стационар.

Сопровождающими побочными жалобами являлись снижение трудоспособности, слабость, быстрая утомляемость у каждой третьей пациентки в основной группе и каждой четвертой – в группе сравнения, что было намного меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

По данным нашей работы в характеристике менструальной функции на дооперационном этапе доминировали в I группе у 174 (80,6%) пациенток ациклические маточные кровотечения, во II – у 68 (75,6%) и III – у 20 (66,7%) пациенток, а также болевой синдром у 64,4%, у 56,7% и 46,7% соответственно. Следует подчеркнуть, что анализируемые пациентки не имели статистических различий между группами (Таблица 5).

Таблица 5 – Основные симптомы у пациенток с миомой матки

Жалобы	I группа (n=216)		II группа (n=90)		III группа (n=30)		p
	Абс (n)	Отн (%)	Абс (n)	Отн (%)	Абс (n)	Отн (%)	
Аномальные маточные кровотечения	174	80,6	68	75,6	20	66,7	0,32 ¹ 0,08 ² 0,34 ³
Болевой синдром	139	64,4	51	56,7	14	46,7	0,21 ¹ 0,06 ² 0,34 ³
Рост опухоли	39	18,1	23	25,6	4	13,3	0,13 ¹ 0,52 ² 0,16 ³
Дизурия	45	20,8	17	18,9	5	16,7	0,69 ¹ 0,59 ² 0,78 ³
Диспареуния	56	25,9	25	27,8	6	20,0	0,73 ¹ 0,48 ² 0,39 ³
Чувство тяжести в нижних отделах живота	59	27,3	29	32,2	12	40,0	0,38 ¹ 0,15 ² 0,43 ³
Нарушение функции соседних органов	55	25,5	21	23,3	4	13,3	0,69 ¹ 0,14 ² 0,24 ³

Примечание: ¹ – сравнение I и II группы, ² – I и III группы, ³ – II и III группы

При этих нарушениях пациенткам было произведено отдельное диагностическое выскабливание слизистой цервикального канала и стенок полости матки под контролем гистероскопии. По результатам гистологического исследования частота встречаемости полипа эндометрия являлась доминирующей и составила в I группе – 114 наблюдений (52,7%), во II – 39 (43,3%), в III – 12 (40,0%). На втором месте по частоте встречаемости наблюдалась простая гиперплазия эндометрия: в 43 (19,9%), 26 (28,8%) и 5 (16,6%) случаев, соответственно. Следующим по частоте встречаемости в исследуемых группах отмечался полип цервикального канала: в I группе – у 36 (16,6%), во II – у 14 (15,5%) и в III – у 7 (23,3%) пациенток. Наименьшие

проявления обнаружены у эктопии шейки матки. Перечисленные патологии не выявили статистически значимых различий (Рисунок 1).

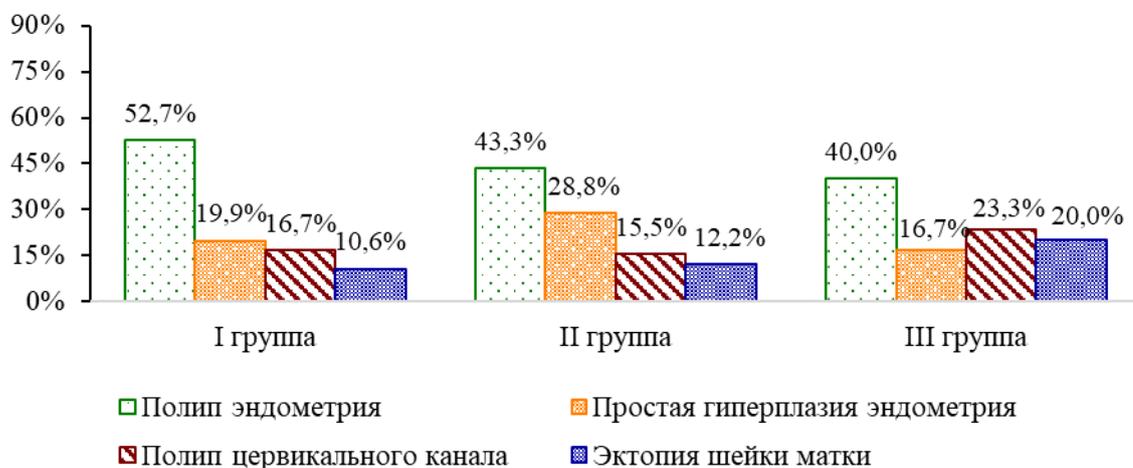


Рисунок 1 – Результаты гистологического исследования в исследуемых группах

Отдельного внимания заслуживает анализ гинекологической заболеваемости исследуемых групп пациенток с миомой матки. Так, в I группе ранее проходили лечение амбулаторно или в условиях стационара 162 (75,0%) пациентки, во II группе – 62 (68,8 %), в III группе – 18 (60,0%) пациенток. Среди исследуемых в основном встречались: доброкачественная дисплазия молочной железы, дисфункция яичников, патология шейки матки, патология эндометрия, в меньшем количестве – воспалительные и инфекционные заболевания женской половой сферы, опухоли яичников.

При исследовании встречаемости доброкачественных заболеваний состояния молочных желез у большинства обследованных пациенток отмечалась диффузная кистозная мастопатия. Данное заболевание составило 94 (43,5%) и 49 (54,4%) в I и II группах, в III – 13 (43,3%). Перечисленная симптоматика встречалась с одинаковой частотой в исследуемых группах.

По данным анамнеза в I группе наибольшая встречаемость была при дисфункции яичников – у 122 (56,4%) пациенток, из них 48 (39,3%) женщин использовали гормональную контрацепцию (КОК). Второе место занимала

патология шейки матки – у 76 (35,1%), из них ДЭК произведена 61 (80,3%) пациенток, криодеструкция – у 15 (19,7%). Патология эндометрия встречалась у 50 (23,1%) пациенток, из них использовали гормональную терапию в качестве лечения 26 (52%) пациенток. Наличие воспалительных заболеваний придатков матки было выявлено у 38 (17,5%), из них получили консервативное лечение 25 (65,8%) пациенток, оперативное – 13 (34,2%) пациенток. Инфекционные заболевания встречались у 48 (22,2%) пациенток, из них кандидоз – в 20 (41,7%) случаев, у 17 (35,4%) пациенток – хламидиоз, у 11 (22,9%) – микоплазмоз. Доброкачественные опухоли яичников встречались в 27 (12,5%) случаев.

По данным пациенток II группы чаще всего так же встречалась дисфункция яичников – у 41 (45,5%), из них гормональное лечение получили 21 (52,1%) пациенток. На втором месте по распространению также была патология шейки матки – в 32 (35,5%) случаях, из них ДЭК проведена – 25 (78,1%), криодеструкция – 7 (21,8%) пациенткам. На третьем месте была патология эндометрия – в 30 (33,3%) случаях, из них гормональное лечение получили 22 (73,3%) пациенток. Воспалительные заболевания придатков матки встречались у 24 (26,6%), консервативное лечение проведено – у 13 (54,2%), хирургическое – у 11 (45,8%). Наличие инфекционных заболеваний: у 29 (32,2%) пациенток, из них хламидия – у 16 (55,2%), кандидоз – у 9 (31%), микоплазмоз – у 4 (13,8%). Доброкачественные опухоли яичников диагностированы у 18 (20,0%) пациенток.

При исследовании гинекологического анамнеза III группы выявлена дисфункция яичников у 14 (46,6%) пациенток, из них прием КОК с лечебной целью осуществляли – 5 (35,7%). Патология эндометрия составляла 10 (33,3%), гормональное лечение получали 7 (70,0%) пациенток. Патология шейки матки обнаружена у 9 (30,0%) наблюдений, из них ДЭК проведена – у 6 (66,7%), криодеструкция – 3 (33,3%). Частота воспалительных заболеваний придатков матки составила 7 (23,3%) случаев, консервативное лечение было проведено у 5 (71,4%), оперативное – у 2 (28,6%) пациенток. Анализ

инфекционных заболеваний – всего 9 (30,0%) случаев, хламидиоз – 5 (55,6%), кандидоз – 3 (33,3%), микоплазмоз – 1 (11,1%). Доброкачественные опухоли яичника составили – 4 (13,3%) наблюдаемых.

Статистически значимых различий у пациенток исследуемых групп выявлено не было (Рисунок 2, Рисунок 3, Рисунок 4, Рисунок 5, Рисунок 6, Рисунок 7).



Рисунок 2 – Дисфункция яичников

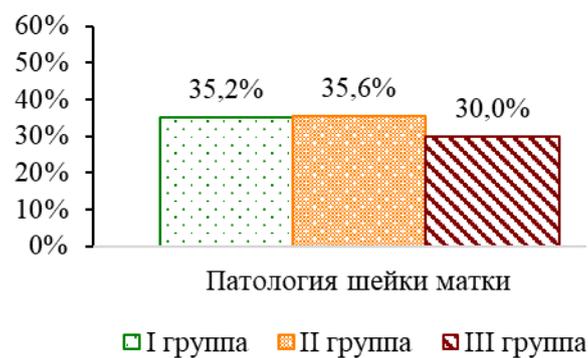


Рисунок 3 – Патология шейки матки

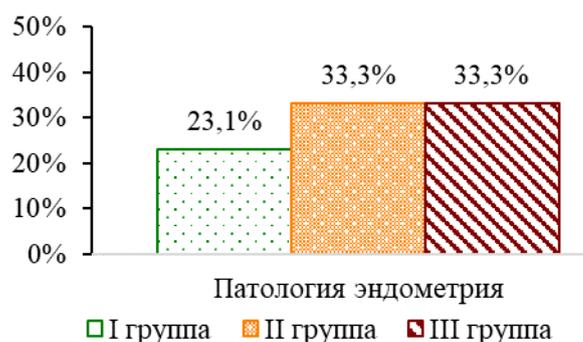


Рисунок 4 – Патология эндометрия

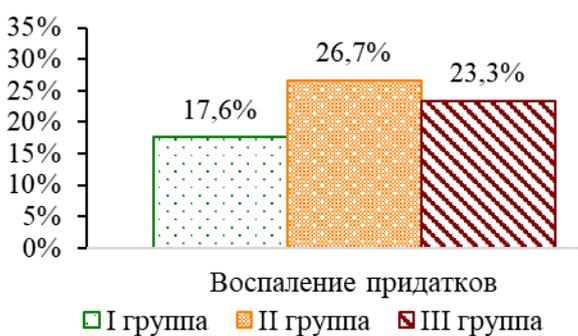


Рисунок 5 – Воспаление придатков

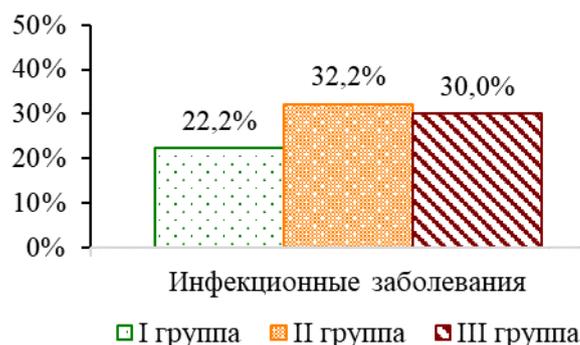


Рисунок 6 – Инфекционные заболевания

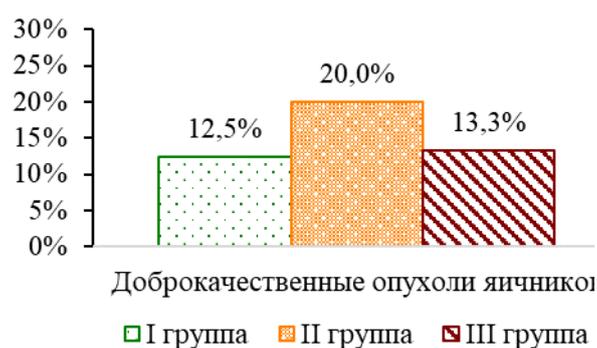


Рисунок 7 – Доброкачественные опухоли яичников

3.2. Характеристика размеров матки и расположения миоматозных узлов

При исследовании гинекологического статуса пациенток патологии наружных половых органов выявлено не было. Уретра, парауретральные ходы, протоки больших желез преддверия влагалища на момент осмотра без отклонения от нормы были у пациенток с миомой матки. По результатам бимануального и ректоабдоминального исследования тело матки располагалось в *anteflexio* в I группе у 178 (82,4%), во II – у 69 (76,7%), в III – у 22 (73,3%) пациенток. В *retroflexio* матка была у 38 (17,6%), 21 (23,3%) и 8 (26,7%) пациенток соответственно.

При гинекологическом исследовании было выявлено, что размеры матки были увеличены во всех исследуемых группах. Обнаруженные размеры матки варьировали от 8-10 до 21 недель условной беременности. Наиболее часто у пациенток исследуемых групп размеры матки соответствовали 8-9 неделям беременности (Рисунок 8).

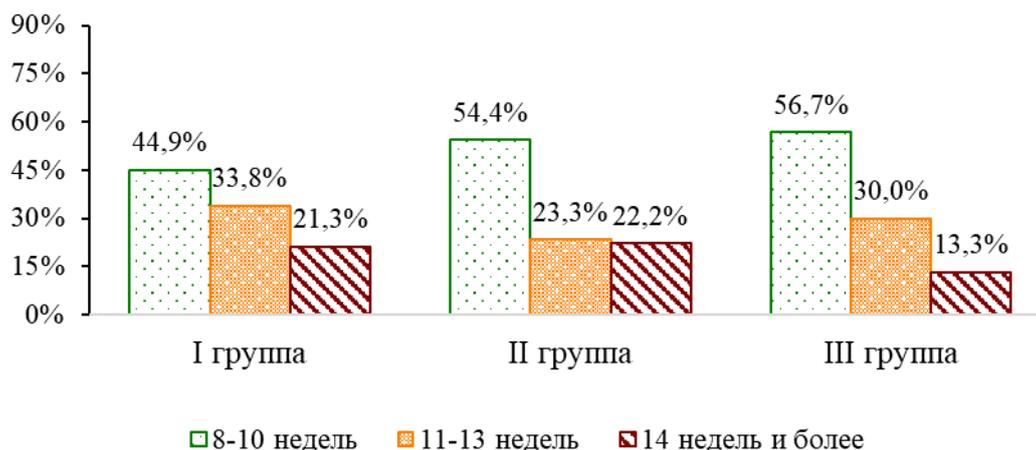


Рисунок 8 – Размеры матки у пациенток при гинекологическом осмотре

Следует отметить, что незначительная болезненность при пальпации матки отмечалась чаще в основной группе – 89 (41,2%) пациенток, в группе сравнения – у 43 пациенток (47,8%), и в контрольной группе у 9 (30,0%). Довольно часто при пальпации диагностировалась деформация и изменение формы тела матки в I и II группе – у 56 (25,9%) и 29 (32,2%) пациенток, в III – у 4 (13,3%). Так же в некоторых случаях встречалось ограничение в подвижности матки: в I в группе – у 30 (13,9%), во II – у 17 (18,9%), в III – у 2 (6,7%). Данные различия между исследуемыми группами не являлись статистически достоверными. При бимануальном исследовании увеличения, болезненности, а также патологических образований в области придатков матки не было выявлено.

По данным трансвагинального и трансабдоминального ультразвукового исследования у всех пациенток была диагностирована миома матки, в дальнейшем подтвержденная гистологическим исследованием. Данное исследование проводилось в первую фазу менструального цикла.

При исследовании одиночная миома матки была выявлена у 75 (34,7%) наблюдаемой в I группе, у 26 (28,8%) и 12 (40,0%) – во II-й и III группах пациенток соответственно. Распространенность множественной миомы матки составила: 141 (62,5%) у пациенток I группы, 64 (71,1%) – во II группе и в 18

(60,0%) случаях в III группе (Таблица 6). По данным ультразвукового исследования количество миоматозных узлов составляло от 2 до 9 в одном сечении. При исследовании единичные и множественные узлы во всех группах встречались примерно с одинаковой частотой.

Таблица 6 – Характеристика встречаемости миоматозных узлов

Характеристика	I группа (n=216)		II группа (n=90)		III группа (n=30)		p
	Абс (n)	Отн (%)	Абс (n)	Отн (%)	Абс (n)	Отн (%)	
Одиночная	75	34,7%	26	28,8%	12	40,0%	0,32 ¹ 0,57 ² 0,25 ³
Множественная	141	62,5%	64	71,1%	18	60,0%	0,32 ¹ 0,57 ² 0,25 ³

Примечание: ¹ – сравнение I и II группы, ² – I и III группы, ³ – II и III группы

По локализации (FIGO, 2011г.) в группе единичных миоматозных узлов интерстициальные миоматозные узлы получили наибольшее распространение. В случае множественной миомы матки в I-й группе также было выявлено превалирование интерстициальных миоматозных узлов 3-5 типа, во II-й группе отмечено наибольшее значение как интерстициальных узлов 4 типа, так и субмукозных миоматозных узлов 2 типа, в III-й группе пациенток – миоматозных узлов с интерстициальным 3-5 типом расположения (Рисунок 9, Рисунок 10, Рисунок 11).

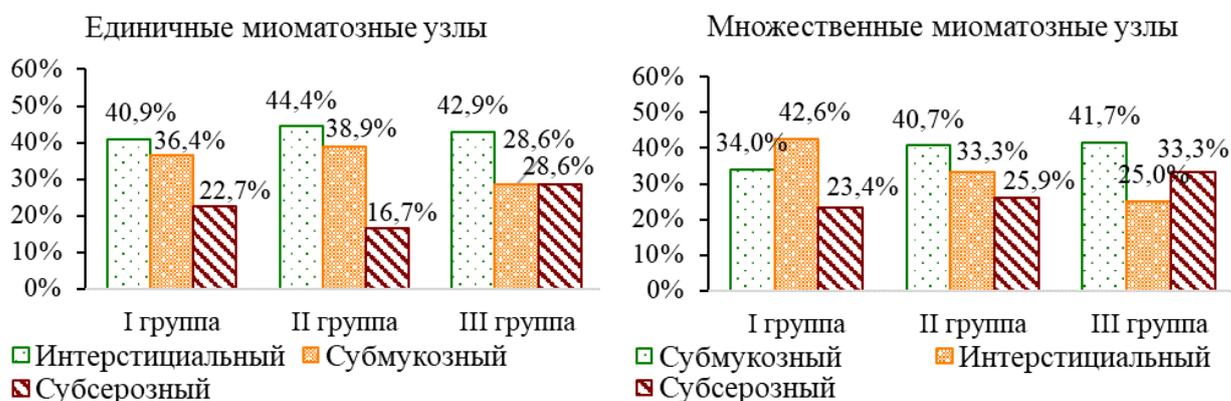


Рисунок 9 – Частота визуализации миоматозных узлов в теле матки

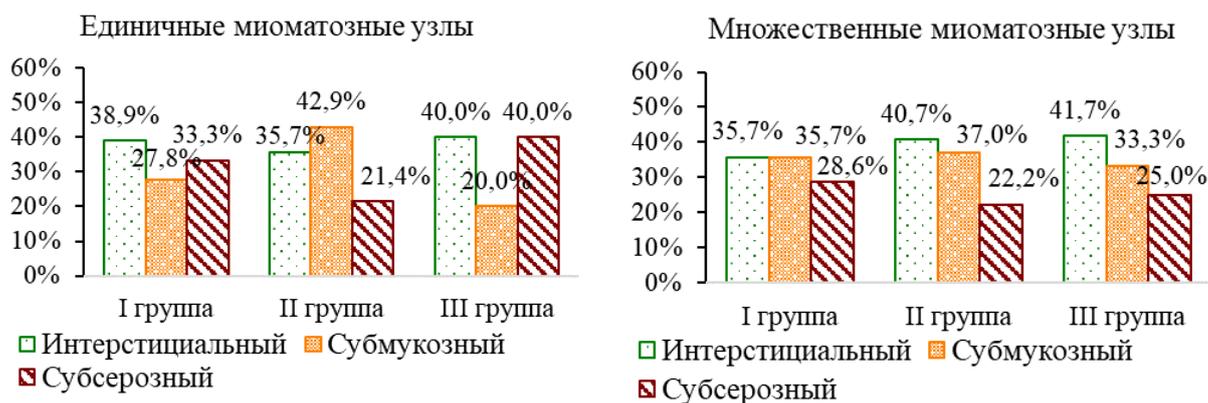


Рисунок 10 – Частота визуализации миоматозных узлов в дне матки



Рисунок 11 – Частота визуализации миоматозных узлов в перешейке матки

3.3 Гормональный статус пациенток изучаемых групп

После сравнительного анализа гормонального статуса пациенток было выявлено, что значения АМГ, эстрадиола и прогестерона не отличались от референсных значений, характерных для контрольной группы (Таблица 7).

Нижеприведенные показатели половых гормонов сыворотки крови у пациенток исследуемых групп не выявили статистически достоверных различий между значениями.

Таблица 7 – Гормональный статус пациенток репродуктивного возраста в исследуемых группах, М±S

Показатель	I группа (n=60)	II группа (n=30)	III группа (n=30)	p
Эстрадиол, пг/мл	146,10±7,73	143,02±7,60	142,19±6,39	0,77 ¹ 0,69 ² 0,93 ³
Прогестерон, нг/мл	9,13±1,52	8,76±1,32	9,35±1,62	0,85 ¹ 0,92 ² 0,77 ³
АМГ, нг/мл	7,57±0,36	7,51±0,60	7,86±0,70	0,93 ¹ 0,71 ² 0,70 ³

Примечание: ¹ – сравнение I и II группы, ² – I и III группы, ³ – II и III группы

3.4. Данные ультразвукового обследования органов малого таза пациенток изучаемых групп

Анализируя параметры тела матки, было проведено трансабдоминальное и трасвагинальное ультразвуковое исследование, а именно, определение величины и объема тела матки, произведен анализ объема миоматозных узлов, количества, типа и их структуры, кровоснабжения. Определялась скорость кровотока по маточным и яичниковым артериям. Производился анализ объема яичников, количество фолликулов, размера доминантного фолликула, оценивался фолликулярный аппарат или его отсутствие в исследуемых группах. Все исследования проводились в пролиферативную фазу менструального цикла, либо при жалобах на обильные кровяные выделения – прямо перед отдельным диагностическим выскабливанием.

Средняя величина объема матки и миоматозных узлов у пациенток достоверно не отличалась в исследуемых группах. В I-й группе объем матки составили 291,9±39,2 см³, объем лидирующего миоматозного узла – 171,4±17,8 см³, во II-й группе объем матки определялся 293,7±38,0 см³,

объем лидирующего миоматозного узла – $164,7 \pm 18,4 \text{ см}^3$, в III-й группе объем матки находился в пределах $286,7 \pm 36,7 \text{ см}^3$, объем лидирующего миоматозного узла – $168,9 \pm 18,2 \text{ см}^3$.

Нами была проведена ультразвуковая оценка объема яичников, размера фолликулов, количества фолликулов. В результате исследования достоверных различий между изучаемыми группами выявлено не было (Таблица 8).

Таблица 8 – Ультразвуковые показатели у пациенток репродуктивного возраста в исследуемых группах, $M \pm S$

Показатель	I группа (n=60)	II группа (n=30)	III группа (n=30)	p
Объем яичника, см^3	$9,19 \pm 1,51$	$8,75 \pm 1,67$	$8,99 \pm 1,56$	$0,79^1$ $0,89^2$ $0,98^3$

Примечание: ¹ – сравнение I группы и II группы, ² – сравнение I группы и III группы, ³ – сравнение II и III группы

При исследовании фолликулы в яичнике определялись до 4-6 мм в диаметре с количеством до 6-8.

При анализе доплерометрических показателей индекса резистентности маточных и интраовариальных артерий не отличались в исследуемых группах (Рисунок 12, Рисунок 13).

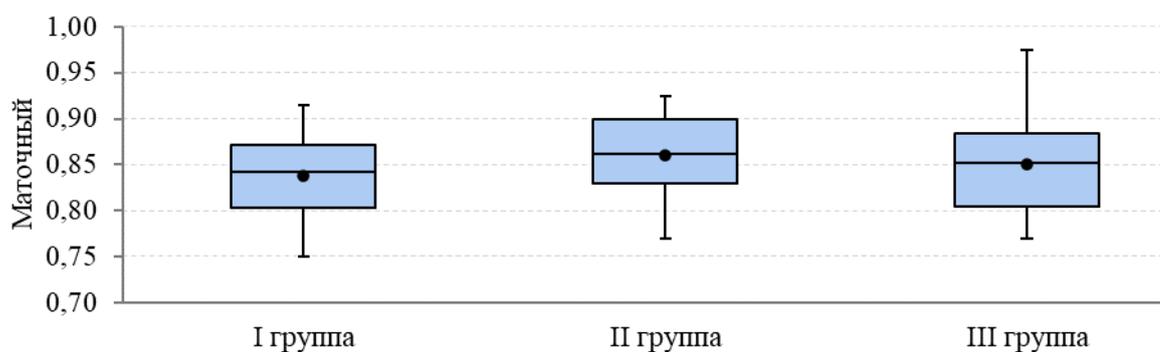


Рисунок 12 – Допплерометрические показатели маточного кровотока у пациенток репродуктивного возраста, $M \pm S$

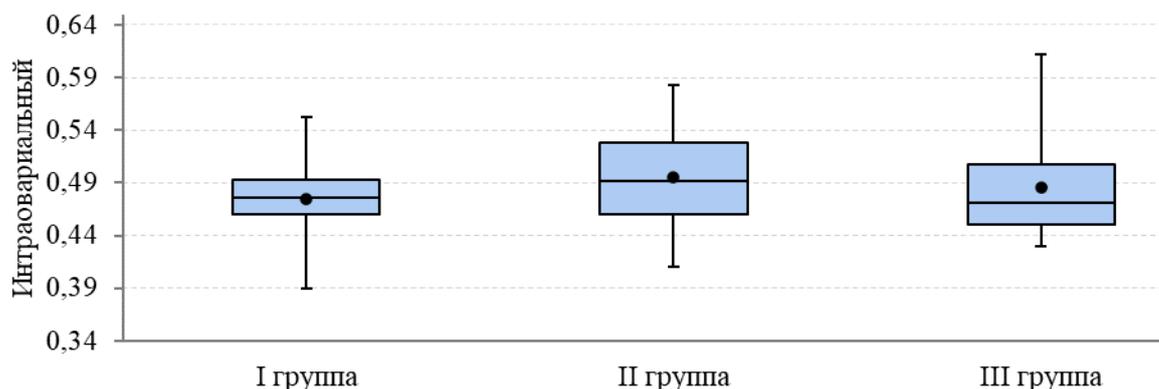


Рисунок 13 – Допплерометрические показатели интраовариального кровотока у пациенток репродуктивного возраста, $M \pm S$

3.5 Характеристика репродуктивной функции пациенток исследуемых групп

Пациентки, включенные в исследование, желали сохранить репродуктивную функцию. Данная функция была реализована практически во всех группах пациенток. Средний возраст начала половой жизни составил в I-й группе $19,8 \pm 3,7$ лет, во II-й группе – $18,4 \pm 2,9$ лет, в III-й группе – $17,8 \pm 2,3$ лет, соответственно. Средний возраст наступления первой спонтанной беременности составил в I-й группе – $24,3 \pm 5,3$, II-й группе – $22,5 \pm 3,9$, III-й группе – $21,6 \pm 2,7$ лет.

При изучении репродуктивной функции в I-й группе пациенток с миомой матки выяснено, что в анамнезе имелись беременности у 146 (67,5%). Из них родами закончились беременности у 87 (59,5%) пациенток, сочетание родов и абортов было у 33 (22,6%), а в 10 (6,8%) наблюдениях произошло самопроизвольное прерывание беременности в различные сроки, неразвивающаяся беременность была у 16 (10,9%) пациенток. Беременность в анамнезе отсутствовала у 56 пациенток (25,9%). Диагноз первичного бесплодия был установлен в 14 (20,0%) случаях, 43 пациентки применяли различные средства контрацепции.

Во II-й группе – 52 (57,7%) пациенток имели беременность в анамнезе. Из них роды произошли у 37 (71,5%) пациенток, сочетание аборта и родов имели 7 (13,4%), у 3 (5,7%) – произошло самопроизвольное прерывание беременности в различные сроки, неразвивающаяся беременность у 5 (9,6%). Отсутствие беременности наблюдалось у 28 (31,1%) пациенток. Диагноз первичного бесплодия был у 10 (26,3%), противозачаточные средства использовали 30 пациенток.

При анализе III-й группы пациенток установлено, что в анамнезе беременность имели 16 (53,3%). Из них роды произошли у 10 (62,5%) пациенток, сочетание аборта и родов – у 3 (18,7%) наблюдаемых, у 2 (12,5%) – произошло самопроизвольное прерывание беременности, неразвивающаяся беременность была в 1 (6,2%) случае. Отсутствие беременности в III-й группе наблюдалось у 12 (40,0%) пациенток. Диагноз первичного бесплодия был у 2 (14,2%) пациенток, 13 использовали контрацептивные средства (Рисунок 14). Достоверных различий между беременностями и родами в группах не выявлено.

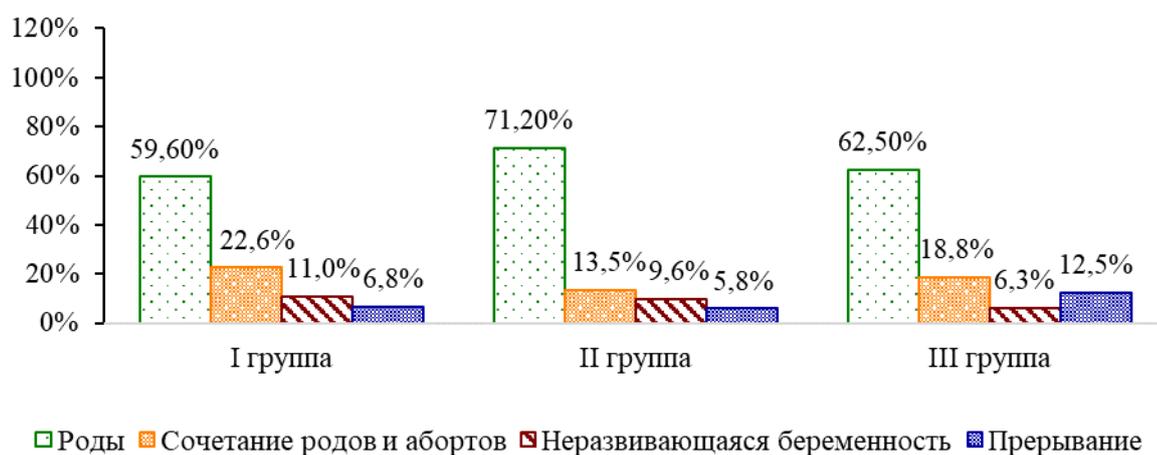


Рисунок 14 – Оценка репродуктивной функции у пациенток исследуемых групп

Таким образом, пациентки всех групп равноценны по паритету. Однородность групп позволила исключить ошибку выборки при статистической обработке исследуемых данных.

3.6. Отдаленные результаты лечения пациенток после эмболизации маточных артерий

По результатам проведенного лечения контрольный осмотр производился через 1 год, 5 лет, 10 лет и 15 лет. Отдаленные результаты в обеих группах оценивались на основании клинических симптомов, лабораторных показателей, по факту существования или отсутствию рецидива у пациенток с миомой матки по данным ультразвуковой диагностики.

Показаниями к ЭМА являлись аномальные маточные кровотечения, болевой синдром, дизурия, диспареуния, чувство тяжести в нижних отделах живота, нарушение функции соседних органов, сохранение матки как органа для реализации репродуктивных планов и отказ от хирургического лечения.

При оценке динамики клинической симптоматики в 1-й год после ЭМА у пациенток I-й группы и II-й группы после миомэктомии, было обнаружено, что жалобы на аномальные маточные кровотечения остались в первой группе – у 4,6%, болевой синдром – у 4,2% и во второй группе АМК – у 10,0%, болевой синдром – у 8,9% (Таблица 9). Статистические различия между I группой и II группой выявлены по росту опухоли, дизурии, диспареунии, чувстве тяжести в нижних отделах живота, нарушении функции соседних органов. Таким образом, через 1 год в целом клинические проявления миомы матки купировались или уменьшились на 95,5% после ЭМА. При наблюдении выявлено, что у 4,5% пациенток I группы было отсутствие уменьшения миомы, продолжающиеся обильные кровяные выделения, что побудило нас считать ЭМА неэффективной процедурой, данным пациенткам была проведена повторная ЭМА; у 1,9% пациенток проведена впоследствии гистерэктомия. Субмукозный миоматозный узел 2-3 типа был у 78 пациенток,

что составило 36,1%. В течение 3-6 месяцев после ЭМА у 31 пациентки – 14,4% (39,7% – в группе субмукозных миом) произошла экспульсия миоматозного узла. У остальных 47 пациенток – 21,8% (60,3% – в группе субмукозных миом) произошло размягчение узлов и появление клинических признаков рождения миоматозных узлов – кровяных выделений, схваткообразных болей, что потребовало экстренной госпитализации и проведения трансвагинального удаления узлов. Манипуляция проводилась при обычном расширении цервикального канала. Мы рассматриваем такой исход как вариант нормального течения постэмболизационного периода, так как впоследствии у таких пациенток диагностировались матки нормальных размеров, т.е. происходило «выздоровление».

Таблица 9 – Клинические проявления миомы матки 1 год

Жалобы	I группа (n=216)		II группа (n=90)		P
	Абс (n)	Отн (%)	Абс (n)	Отн (%)	
Аномальные маточные кровотечения	10	4,6	9	10,0	0,07
Болевой синдром	9	4,2	8	8,9	0,10
Рост опухоли	0	0	2	2,2	0,02*
Дизурия	4	1,9	6	6,7	0,03*
Диспареуния	4	1,9	7	7,8	0,01*
Чувство тяжести в нижних отделах живота	6	2,8	9	10,0	0,01*
Нарушение функции соседних органов	3	1,4	8	8,9	0,01*

Примечание: * $p < 0,05$ -статистическая разница между I и II группой

В дальнейшем проводился анализ данных в I и II-й группах в отдаленные сроки после проведенного лечения. Подробному анализу подверглись 128 пациенток после ЭМА. В течение 5-ти летнего периода наблюдения после ЭМА большинство пациенток с ММ указывали на улучшение общего состояния, снижение менструальной кровопотери, выраженное сокращение болевого синдрома.

В связи с уменьшением объемов матки и миоматозного узла в течение 5 лет после эмболизации маточных артерий, в дальнейшем происходило

уменьшение таких симптомов как дизурия, диспареуния, чувство тяжести в нижних отделах живота. Таким образом, после проведения ЭМА у пациенток с миомой матки отмечалась общая тенденция к улучшению показателей качества жизни. При более детальном анализе нами выявлено, что динамика уменьшения клинических признаков ММ, таких как аномальные маточные кровотечения, после ЭМА у 7,0% пациенток I группы сохранялись в течение пятилетнего периода и отличались от II группы – частота составила 22,2% пациенток; болевой синдром в I группе – 5,4% и II группе – 20,0%; рост опухоли – 3,9% и 13,3%; чувство тяжести в нижних отделах живота 1,6% и 8,9%; нарушение функции соседних органов 1,6% и 7,8% в соответствующих группах (Таблица 10).

Таблица 10 – Клинические проявления миомы матки 5 лет

Жалобы	I группа (n=128)		II группа (n=90)		p
	Абс (n)	Отн (%)	Абс (n)	Отн (%)	
Аномальные маточные кровотечения	9	7,0	20	22,2	0,01*
Болевой синдром	7	5,4	18	20,0	0,01*
Рост опухоли	5	3,9	12	13,3	0,01*
Дизурия	4	3,1	6	6,7	0,21
Диспареуния	3	2,3	6	6,7	0,10
Чувство тяжести в нижних отделах живота	2	1,6	8	8,9	0,01*
Нарушение функции соседних органов	2	1,6	7	7,8	0,02*

Примечание: * p<0,05-статистическая разница между I и II группой

В течение от 1 года до 5 лет после ЭМА менструальная функция достоверных колебаний не претерпевала. Произведено 9 гистерэктомий (7,0%), 11 миомэктомий (8,5%) и 5 повторных эмболизации маточных артерий (3,9%). Необходимость удаления матки была обусловлена ростом миомы с сопутствующими рецидивирующими гиперпластическими процессами, а также миомэктомия являлась вторым этапом лечения. Данные повторные ЭМА были проведены для коррекции первой операции в связи с маточно-

яичниковыми анастомозами. Для II-й группы пациенток перечисленные операции составили: 5 (5,6%) и 7 (7,8%) соответственно, а повторные оперативные вмешательства были выполнены – у 6 (6,7%) пациенток.

При более детальном анализе нами выявлено, что динамика уменьшения клинических признаков миомы матки, таких как аномальные маточные кровотечения, после ЭМА у 9 (7,0%) пациенток I-й группы сохранялась в течение пятилетнего периода и отличалась от группы сравнения – встречалась у 20 (22,2%) пациенток [$p<0,01$]; болевого синдрома в I-й группе 7 (5,4%) и II-й группе 18 (20,0%), [$p<0,01$]; роста опухоли 5 (3,9%) и 12 (13,3%), [$p<0,01$]; чувство тяжести в нижних отделах живота 2 (1,6%) и 8 (8,9%), [$p<0,01$]; нарушение функции соседних органов 2 (1,6%) и 7 (7,8%), [$p<0,02$], по сравнению с остальными симптомами. Установлено, что опухоли рост в течение 5-летнего периода оставался более выраженным во II-й группе ($p<0,01$).

В дальнейшем, был произведен сравнительный анализ клинической симптоматики в отдаленные периоды (Таблица 11, Таблица 12).

Таблица 11 – Клинические проявления миомы матки 10 лет

Жалобы	I группа (n=128)		II группа (n=90)		P
	Абс (n)	Отн (%)	Абс (n)	Отн (%)	
Аномальные маточные кровотечения	9	7,0	11	12,2	0,19
Болевой синдром	9	7,0	6	6,7	0,91
Рост опухоли	2	1,6	10	11,1	0,01*
Дизурия	4	3,1	2	2,2	0,68
Диспареуния	3	2,3	5	5,6	0,21
Чувство тяжести в нижних отделах живота	1	0,9	6	6,7	0,01*
Нарушение функции соседних органов	1	0,9	5	5,6	0,03*

Примечание: * $p<0,05$ -статистическая разница между I и II группой

При рассмотрении 10-летнего периода обращает на себя внимание то, что рост опухоли в I-й группе после ЭМА составил 2 (1,6%) пациентки по

сравнению со II-й группой 10 (11,1%), ($p<0,01$), что говорит о сохранении эффекта ЭМА в отдаленные периоды. В 15-летний период значительной разницы между наблюдаемыми группами не было, однако, чувство тяжести в нижних отделах живота в I-й группе сохранялась у 1 (0,9%) и II-й группе у 5 (5,6%) пациенток, а также нарушение функции соседних органов у 1 (0,9%) и у 6 (6,7%) соответственно ($p<0,01$).

Таблица 12 – Клинические проявления миомы матки 15 лет

Жалобы	I группа (n=128)		II группа (n=90)		p
	Абс (n)	Отн (%)	Абс (n)	Отн (%)	
Аномальные маточные кровотечения	8	6,3	11	12,2	0,12
Болевой синдром	6	4,8	6	6,7	0,52
Рост опухоли	2	1,6	4	4,4	0,20
Дизурия	2	1,6	2	2,2	0,72
Диспареуния	2	1,6	5	5,6	0,10
Чувство тяжести в нижних отделах живота	1	0,9	5	5,6	0,03*
Нарушение функции соседних органов	1	0,9	6	6,7	0,01*

Примечание: * $p<0,05$ -статистическая разница между I и II группой

Так же в нашем исследовании установлено, что при клиническом анализе крови пациенток исследуемых групп через 1 год анемия была установлена в I группе – в 25 (11,5%) случаях, во II – в 10 (11,1%), в III – в 8 (26,6%) наблюдениях. Проведенный анализ показал, что статистически достоверных различий между результатами исследования I и II группами нет, но есть различия между I, II и III группой ($p<0,05$). В период наблюдения за исследуемыми группами отклонений от средних показателей клинического анализа крови не установлено.

С целью оценки динамики уменьшения объемов матки у пациенток репродуктивного возраста нами был использован ультразвуковой метод диагностики через 1 год, 5 лет, 10 лет и 15 лет постэмболизационного периода.

При анализе размеров матки и лидирующего узла у пациенток после ЭМА было обнаружено значительное уменьшение последних через 1 год (Рисунок 15).

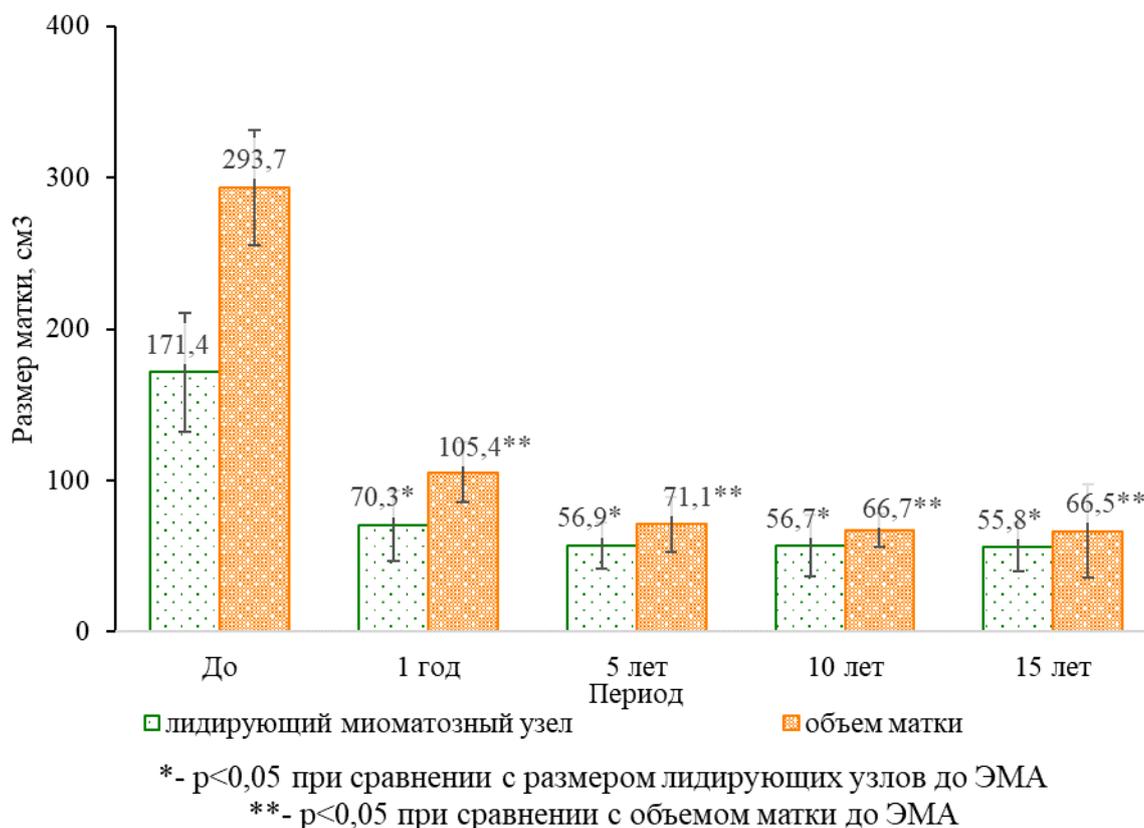


Рисунок 15 – Динамика изменения объемов матки после ЭМА

Установлено, что происходило выраженное уменьшение размеров матки у пациенток репродуктивного возраста, в среднем объем лидирующего миоматозного узла через 1 год уменьшился на 59,0%, объем матки на – 64,1%. Наиболее существенное уменьшение размеров матки после ЭМА отмечалось при одиночных миоматозных узлах, чем при множественной миоме матки. Появление новых миоматозных узлов к концу первого года в I группе не наблюдались, во II группе в – 2,2% случаев. В целом далее в группе ЭМА происходило постепенное уменьшение всех узлов, однако, чем больше был миоматозный узел (более 7 см), тем хуже был результат. Через 2-3 года процесс редукции протекал без значительных изменений (Рисунок 16).

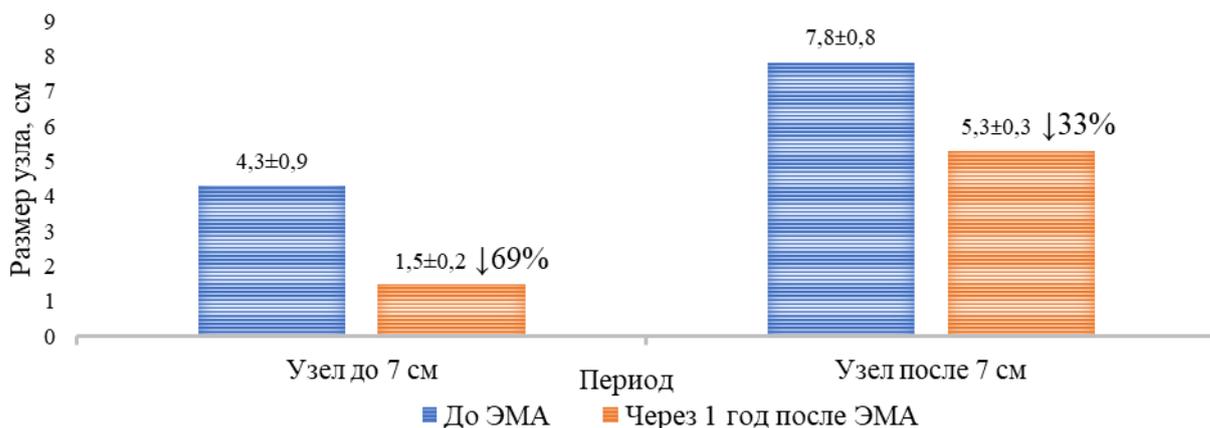


Рисунок 16 – Динамика уменьшения узлов в зависимости от их размера

В дальнейшем через 5 лет у пациенток после ЭМА наблюдалось последующее уменьшение объема лидирующего узла на 19,0% по сравнению с 1 годом и уменьшение размеров матки, которое составило 11,7% по сравнению с 1 годом.

Наибольшему регрессу подверглись одиночные ММ с интерстициальным расположением миоматозного узла, либо с субмукозным узлом 2 типа. Также происходило изменение топографии миоматозных узлов: при интерстициальном расположении узла наблюдалась миграция вглубь миометрия, в остальных случаях установлено перемещение субмукозного узла 2 типа в сторону полости матки с формированием узла 1 типа, субсерозные узлы подвергались наименьшей степени миграции. У 3,9% пациенток в I группе после ЭМА отмечалось появление новых миоматозных узлов, что было значительно меньше, чем в II группе сравнения – у 13,3% пациенток. ЭМА обеспечивает устойчивое уменьшение лидирующего узла и объемов матки на 78,0% и 75,8% в течение 5 лет.

Через 10 лет после ЭМА наблюдалось незначительное уменьшение объема лидирующего узла – на 0,4%, уменьшение размера матки – на 1,5%, при этом количество рецидивов составило 1,6% по сравнению со II группой – 11,1%. В последующем, через 15 лет после ЭМА, было отмечено уменьшение размера лидирующего узла на 1,5%, уменьшение размера матки – на 0,2%,

количество рецидивов – 1,6%. Во II группе сравнения через 15 лет уменьшение количества рецидивов выявлено у 4,4% пациенток (Рисунок 17).

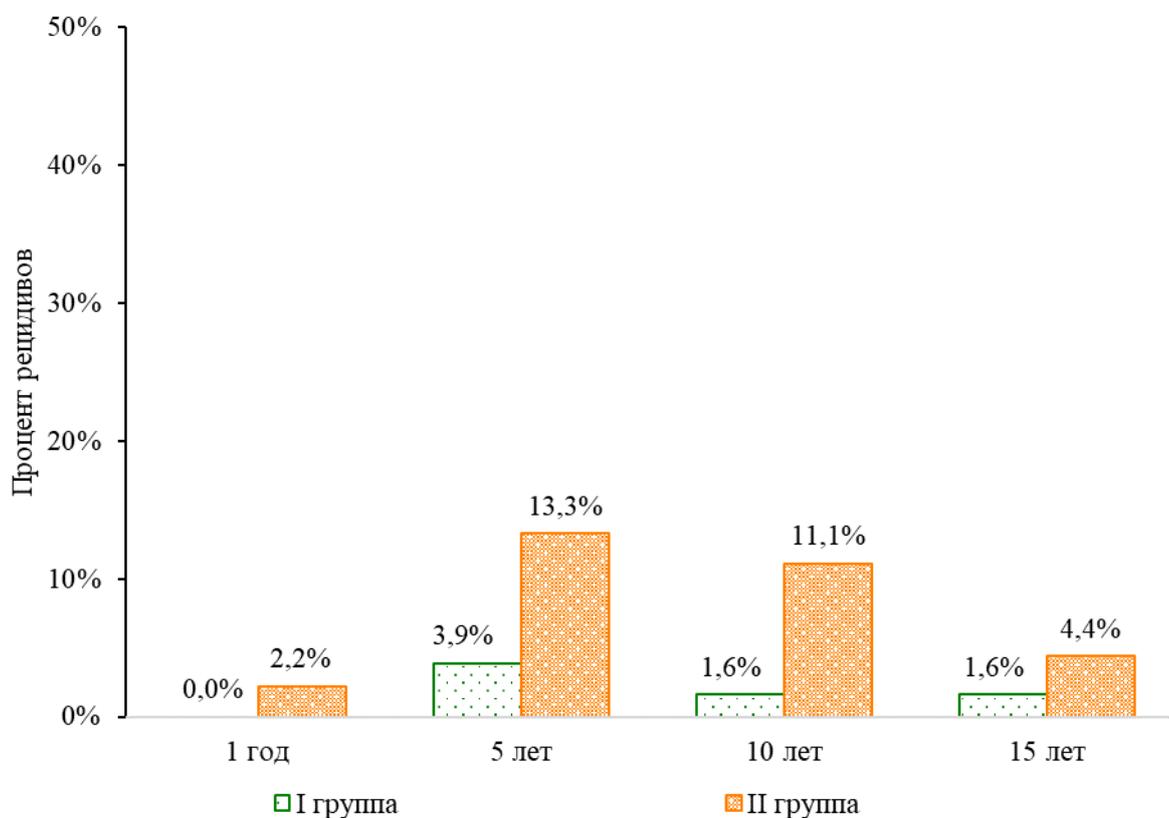


Рисунок 17 – Частота рецидивов миомы матки

Всего рецидивы диагностировались у 9 (7,0%) пациенток после ЭМА и у 28 (31,1%) пациенток после миомэктомии, с максимальным количеством рецидивов через 5-10 лет после операции.

Как видно из приведенных данных, эмболизация маточных артерий является безопасной и хорошо переносимой процедурой с высокой степенью эффективности в течение 5-10 лет по сравнению с миомэктомией/гистерорезекцией по количеству рецидивов миомы матки. В дальнейшем через 15 лет результаты оставались сравнительно стабильными без достоверных различий между группами исследования.

Нами также была проведена оценка артериального кровотока в восходящих маточных артериях и интраовариально в отдаленные периоды

наблюдения. Оценка количественных показателей индексов резистентности проводилась при помощи доплерометрического исследования артериального кровотока (Рисунок 18, Рисунок 19).

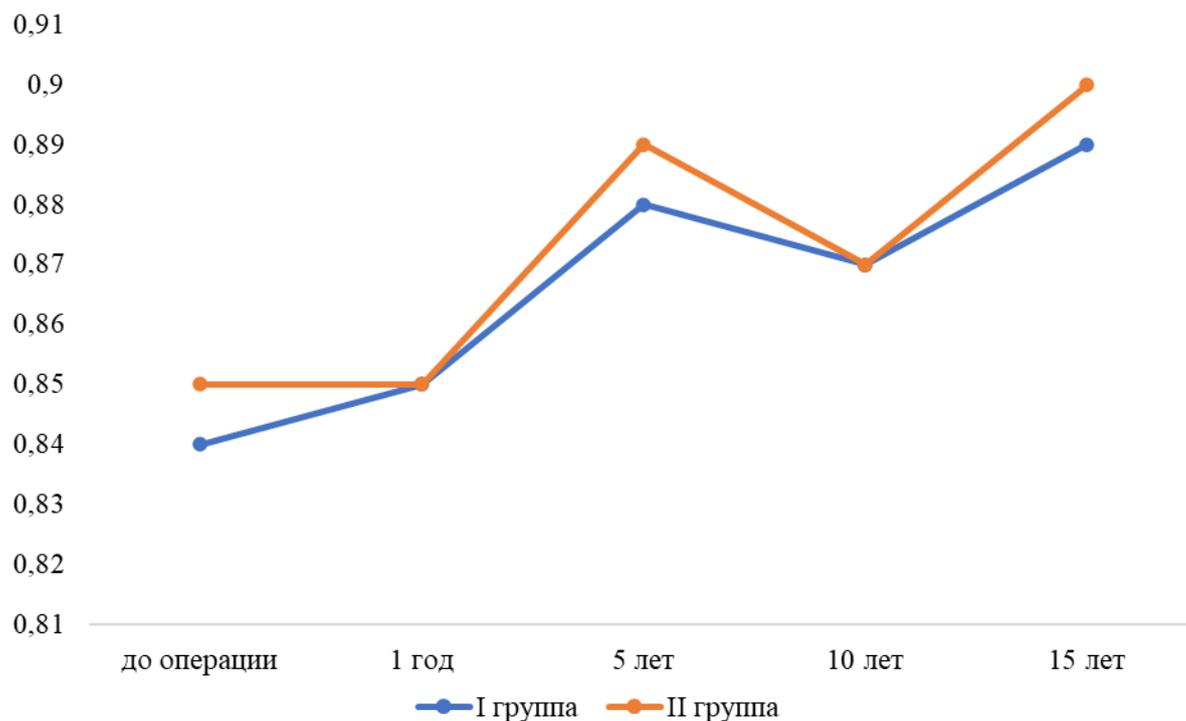


Рисунок – 18 Допплерометрические показатели маточного кровотока, $M \pm S$

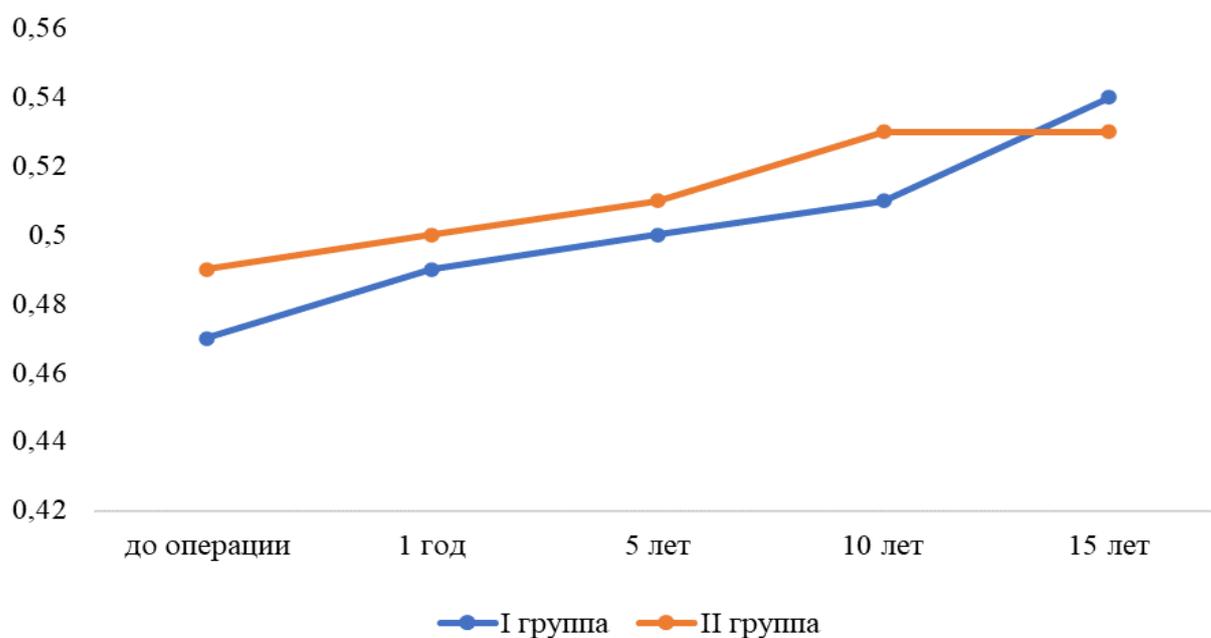


Рисунок – 19 Допплерометрические показатели интраовариального кровотока, $M \pm S$

В результате анализа полученных данных не выявлено статистически значимой разницы доплерометрических показателей маточного и интраовариального кровотока в сравниваемых группах и также значения не отличались от показателей здоровых женщин в соответствующих возрастах.

При исследовании индекса резистентности маточных артерий у пациенток I группы показатели в 1 год составили $0,85-0,86 \pm 0,04$, в 5 лет $0,88-0,87 \pm 0,02$ и 10-ти летний период $0,87-0,88 \pm 0,04$; для II группы в 1 год $0,85-0,87 \pm 0,03$, в 5 лет $0,89-0,90 \pm 0,02$, в 10 лет $0,87-0,89 \pm 0,04$. Показатели интраовариального кровотока для I группы составили в 1 год $0,49-0,51 \pm 0,01$; в 5 лет $0,50-0,51 \pm 0,03$; в 10 лет $0,51-0,52 \pm 0,02$; для II группы в 1 год $0,50-0,51 \pm 0,03$; в 5 лет $0,51-0,52 \pm 0,04$; в 10 лет $0,54-0,55 \pm 0,02$. Через 15 лет показатели кровотока также не отличались между двумя группами.

Средние показатели индексов резистентности, характеризующее состояние кровоснабжения яичников после ЭМА, не отличались от аналогичных показателей до ЭМА в основной группе. Значения по интраовариальному кровотоку не различались и после миомэктомии.

При ультразвуковом исследовании была произведена оценка средней величины объема яичников у пациенток исследуемых групп в отдаленные периоды.

В результате ультразвукового исследования на 5-7 день менструального цикла фолликулярный аппарат яичников в исследуемых группах пациенток не отличалась от данных, установленных в популяции для соответствующего возраста, и соответствовал нормативным показателям для фолликулярной фазы менструального цикла, что говорит об отсутствии влияния ЭМА на состояние яичников в отдаленные периоды наблюдения (Таблица 13).

Таблица 13 – Объем яичников у пациенток репродуктивного возраста до и после лечения, $M \pm S$

Показатели	I группа (n=60)	II группа (n=30)	III группа (n=30)	p
Объем яичника до лечения, $см^3$	$9,19 \pm 1,51$	$8,75 \pm 1,67$	$8,99 \pm 1,56$	$0,79^1$ $0,89^2$ $0,98^3$
Объем яичника через 1 год, $см^3$	$8,91 \pm 0,32$	$9,11 \pm 0,32$	$9,06 \pm 0,36$	$0,16^1$ $0,26^2$ $0,97^3$
	I группа (n=30)	II группа (n=30)		
Объем яичника через 5 лет, $см^3$	$9,02 \pm 0,31$	$8,91 \pm 0,36$	-	0,21
Объем яичника через 10 лет, $см^3$	$7,14 \pm 0,48$	$6,86 \pm 0,37$	-	0,06
Объем яичника через 15 лет, $см^3$	$7,85 \pm 0,55$	$7,68 \pm 0,39$	-	0,27

Примечание: ¹ – сравнение I группы и II группы, ² – сравнение I группы и III группы, ³ – сравнение II и III группы

В результате исследования показателей гормонов сыворотки крови нами было установлено, что показатели прогестерона, эстрадиола, АМГ в исследуемых группах через 1 год находились в пределах, установленных для репродуктивного возраста. При оценке гормональной функции яичников нами было показано, что через 5 лет на 5-7 день менструального цикла уровень эстрадиола у пациенток I группы и II группы составил $148,49 \pm 6,23$ пг/мл и $149,76 \pm 5,97$ пг/мл; прогестерона в лютеиновую фазу $9,36 \pm 1,70$ нг/мл и $8,87 \pm 1,03$ нг/мл; АМГ на 5-7 день менструального цикла $3,73 \pm 0,44$ нг/мл и $3,48 \pm 0,72$ нг/мл соответственно. При исследовании в 10-ти и 15-ти летний период данные также не различались между группами. Полученные результаты говорят об отсутствии отрицательного влияния ЭМА на функцию яичников (Таблица 14).

Таблица 14 – Гормональный статус пациенток репродуктивного возраста исследуемых групп в отдаленные периоды, М±S

Период	Показатель	I группа (n=60)	II группа (n=30)	p
До операции	Эстрадиол	146,10±7,73	143,02±7,60	0,77
	Прогестерон	9,13±1,52	8,76±1,32	0,85
	АМГ	3,40±0,42	3,74±0,52	0,93
		I группа (n=60)	II группа (n=30)	
Через 1 год	Эстрадиол	147,37±6,29	146,41±7,51	0,91
	Прогестерон	9,58±1,17	9,19±0,91	0,79
	АМГ	3,38±0,53	3,29±0,63	0,91
		I группа (n=30)	II группа (n=30)	
Через 5 лет	Эстрадиол	148,49±6,23	149,76±5,97	0,88
	Прогестерон	9,36±1,70	8,87±1,03	0,80
	АМГ	3,73±0,44	3,48±0,72	0,76
		I группа (n=30)	II группа (n=30)	
Через 10 лет	Эстрадиол	146,83±6,24	145,70±4,72	0,89
	Прогестерон	8,97±1,04	9,37±0,45	0,72
	АМГ	3,26±0,53	2,97±0,54	0,70
		I группа (n=20)	II группа (n=20)	
Через 15 лет	Эстрадиол	144,42±6,13	146,85±5,07	0,76
	Прогестерон	9,24±1,08	8,91±1,03	0,82
	АМГ	2,85±0,57	2,76±0,59	0,91

Нами была проанализирована репродуктивная функция пациенток после ЭМА в отдаленные периоды. Средний срок наступления беременности после проведения ЭМА составил 28,6±12,5 месяца, у 3 пациенток беременность наступила через 7-9 месяцев после ЭМА. Размер матки у пациенток с миомой матки на момент наступления беременности составлял от 7 до 12 недель в среднем 9,2±1,8 недель. При анализе расположения миоматозных узлов, выявлено, что достоверно чаще беременность наступала у пациенток с единичной субсерозной миомой матки по сравнению с субмукозной (p<0,05). Установлено, что лишь треть пациенток сохраняли матку для реализации репродуктивной функции. Из 170 пациенток репродуктивного возраста в беременности были заинтересованы 57 пациентки. Беременность после ЭМА наступила у 22 (38,5%) наблюдаемых. Из них 18 имели одну беременность, 4 – беременели повторно. Родами закончились 9, из них самопроизвольными –

5 (у одной пациентки – дважды), операция кесарево сечение была произведена у 4 (1 – ножное предлежание, 3 – преэклампсия средней степени тяжести). Артифициальные аборты были произведены 5 пациенткам, у 2 – была произведена операция удаления маточной трубы по поводу внематочной беременности, у 2 – поставлен диагноз неразвивающейся беременности на ранних сроках (до 5 недель беременности). Не было выявлено ни единого случая прерывания беременности после 12 недель беременности. Полученные нами данные свидетельствуют, о том, что ЭМА не влияет на последующие беременности. Таким образом, своевременное выполнение ЭМА позволит отсрочить или избежать хирургического вмешательства. Эмболизация маточных артерий является эффективным методом коррекции проявлений у пациенток с миомой матки с последующей возможностью реализации репродуктивных функций.

3.7. Результаты иммуногистохимического исследования миоматозных узлов

При оценке иммуногистохимических реакций были взяты биоптаты миоматозных узлов, которые были получены в ходе оперативного вмешательства у пациенток с ЭМА. При иммуногистохимическом исследовании в исследованных микропрепаратах лейомиом выявлена различная экспрессия маркеров, представленная в Таблице №15 (Приложение 1).

Таблица 15 – Иммуногистохимическое исследование миоматозных узлов

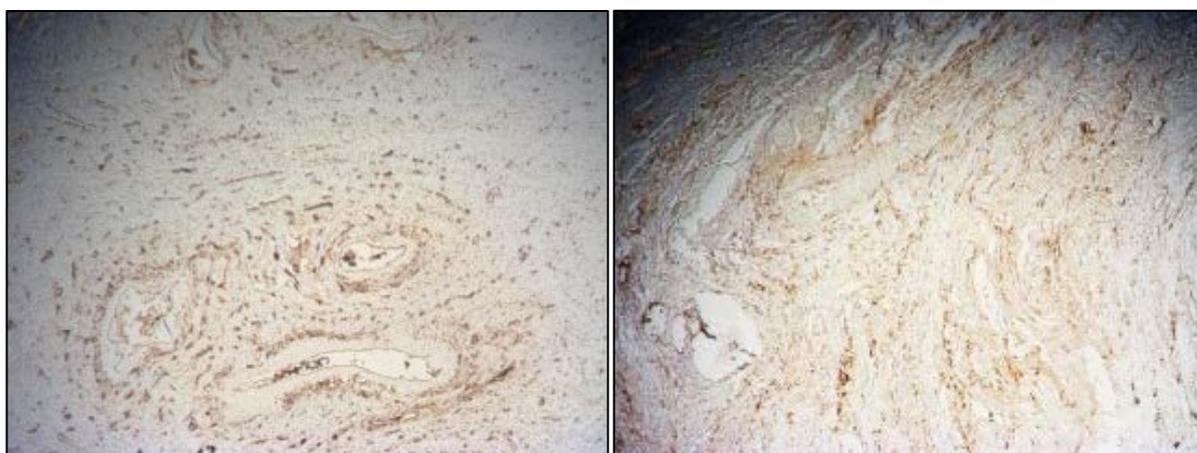
Маркер	Величина	Размягчение (n=30)	Рождение (n=30)	p
KI67	Площадь экспрессии (%)	2,71±1,03	3,11±0,72	0,01
	Оптическая плотность (усл.ед.)	0,18±0,01	0,17±0,01	0,01
VEGF	Площадь экспрессии (%)	2,16 ± 0,51	3,56 ± 0,29	0,01
	Оптическая плотность (усл.ед.)	0,16 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,01
Vimentin	Площадь экспрессии (%)	1,36±0,91	1,46±0,21	0,01
	Оптическая плотность (усл.ед.)	0,16 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,01
Actin	Площадь экспрессии (%)	2,19 ± 0,36	3,04 ± 0,25	0,01
	Оптическая плотность (усл.ед.)	0,14 ± 0,01	0,13 ± 0,01	0,01
Desmin	Площадь экспрессии (%)	3,67 ± 0,28	4,09 ± 0,23	0,01
	Оптическая плотность (усл.ед.)	0,11 ± 0,01	0,09 ± 0,01	0,01
PgR	Площадь экспрессии (%)	5,21 ± 1,04	5,32 ± 0,72	0,69
	Оптическая плотность (усл.ед.)	0,08 ± 0,01	0,08 ± 0,01	0,81
EgR	Площадь экспрессии (%)	3,32 ± 0,21	3,67 ± 0,64	0,53
	Оптическая плотность (усл.ед.)	0,11 ± 0,01	0,11 ± 0,01	0,31
CD117	Площадь экспрессии (%)	2,06 ± 0,47	2,48 ± 0,19	0,01
	Оптическая плотность (усл.ед.)	0,14 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,01

При макроскопическом исследовании обнаружены образования округлой формы с четкими границами, серовато-белесоватого цвета, размерами до 4,0 см в диаметре; на разрезе – плотноэластической консистенции, волокнистого вида, с участками отека в центральных отделах и единичными кровоизлияниями по периферии.

В группе миоматозных узлов после ЭМА в фокусе миометрия интрамурально визуализируются участки разнонаправленных пучков гладкомышечных волокон с эозинофильной цитоплазмой и удлинёнными монохромными ядрами. В единичных клетках обнаружены кариопикнотичные ядра. Между пучками содержится различное количество хорошо васкуляризированной соединительной ткани. Обнаружены единичные клетки по типу симпластов. По периферии отмечаются единичные зоны роста миоматозного узла (Приложение А).

В ходе проведенной исследовательской работы на основании иммуногистохимического исследования миоматозных узлов нами было выявлено, что экспрессия маркеров Ki-67 и VEGF была повышена при дальнейшей экспульсии миоматозного узла у пациенток после ЭМА.

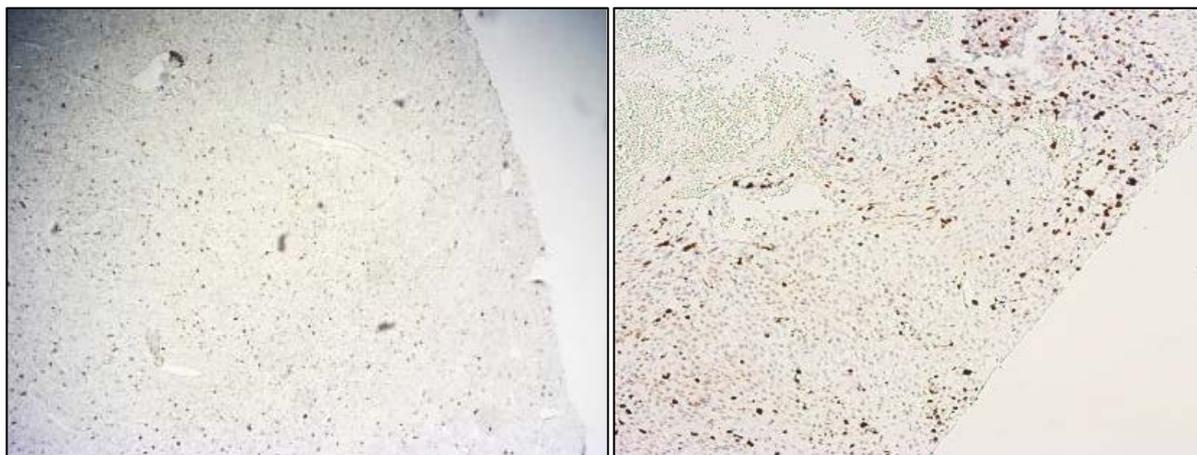
Пациентки после ЭМА, у которых наблюдалась экспульсия субмукозного миоматозного узла отмечалось повышение маркеров Ki-67 $\geq 3,11 \pm 0,72$ у.е. и VEGF $\geq 3,56 \pm 0,29$ у.е., с прогнозом экспульсии в 81,0% и 83,3% соответственно. У пациенток с субмукозными узлами, у которых не происходило рождение, а только размягчение и миграция, средние значения маркеров составляли Ki-67 $2,71 \pm 1,03$ у.е. и VEGF $2,16 \pm 0,51$ у.е. соответственно (Рисунок 20, Рисунок 21).



нерождающийся узел

рождающийся узел

Рисунок 20 – Иммуногистохимическое исследование VEGF



нерождающийся узел

рождающийся узел

Рисунок 21 – Иммуногистохимическое исследование Ki-67

Проведенный ROC анализ выявил, что Ki-67 и VEGF могут быть использованы для проведения прогноза рождения миоматозного узла.

Чувствительность модели для Ki-67 составила – 81,0, специфичность – 66,7. VP – 85,0; 95%-й ДИ 58,1 – 94,6; NPV – 60,0; 95%-й ДИ 29,9 – 92,5. P = 0,026 (Рисунок 22). Чувствительность модели для VEGF составила – 83,3, специфичность – 75,0. VP – 83,3; 95%-й ДИ 58,6–96,4. NPV – 75,0%; 95%-й ДИ 42,8–94. P = 0,001 (Рисунок 23).

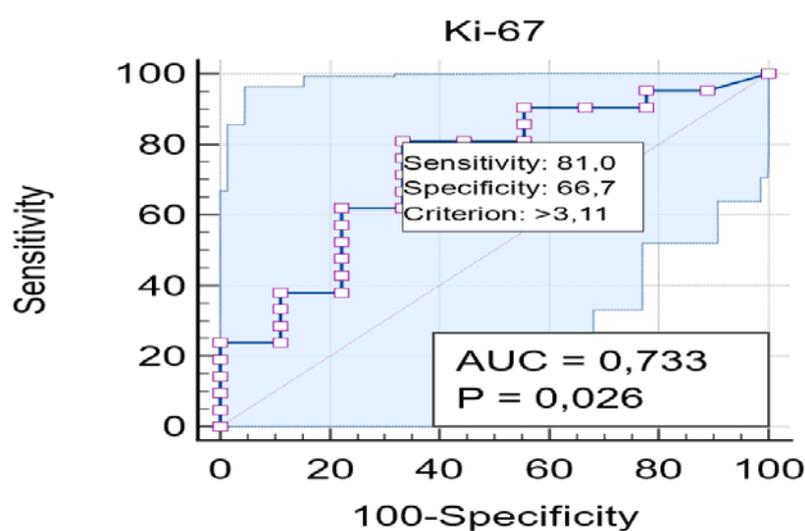


Рисунок 22 – Чувствительность и специфичность определения Ki-67 в качестве диагностики рождения миоматозного узла

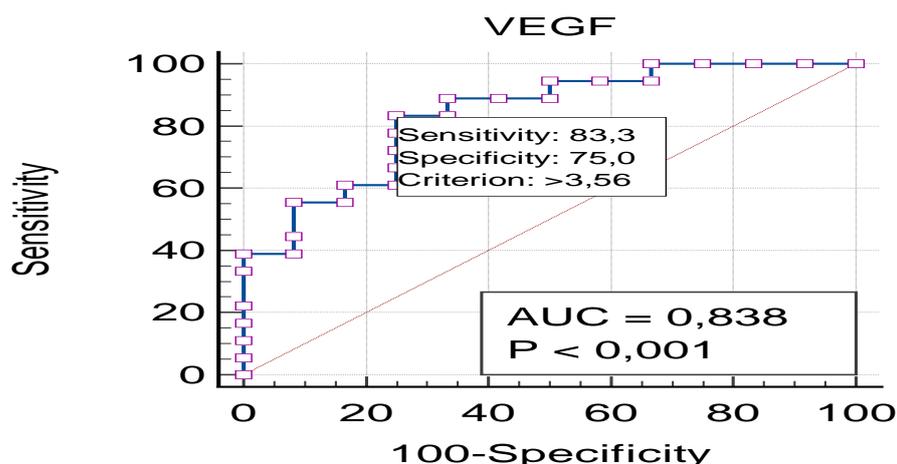


Рисунок 23 –Чувствительность и специфичность определения VEGF в качестве диагностики рождения миоматозного узла

Рождение миоматозного узла можно диагностировать у пациенток при экспрессии Ki-67 в узле более 3,11 (чувствительность метода 81,0%, специфичность – 66,7%), и при экспрессии VEGF более 3,56 (чувствительность метода – 83,3%, специфичность – 75,0%).

Таким образом, следует отметить, что при сравнении двух групп после эмболизации маточных артерий, цифровые значения пролиферативной активности (Ki-67), а также площадь и плотность маркеров сосудистых факторов (VEGF) были выше в группе пациенток с «рождающимися» миоматозными узлами, что может свидетельствовать об их более высоком компенсаторно-приспособительном потенциале в ответ на ишемическое повреждение, опосредованное эмболизацией маточных артерий. Эти показатели позволяют прогнозировать экспульсию миоматозного узла после проведения эмболизации маточных артерий. Данные показатели свидетельствуют о том, что повышенные уровни маркеров Ki-67 и VEGF при иммуногистохимическом исследовании субмукозных миоматозных узлов, проводимом перед ЭМА $\geq 3,11 \pm 0,72$ у.е. и $\geq 3,56 \pm 0,29$ у.е. прогнозируют экспульсию субмукозных миоматозных узлов с вероятностью 81,0% и 83,3% соответственно (Рисунок 24).

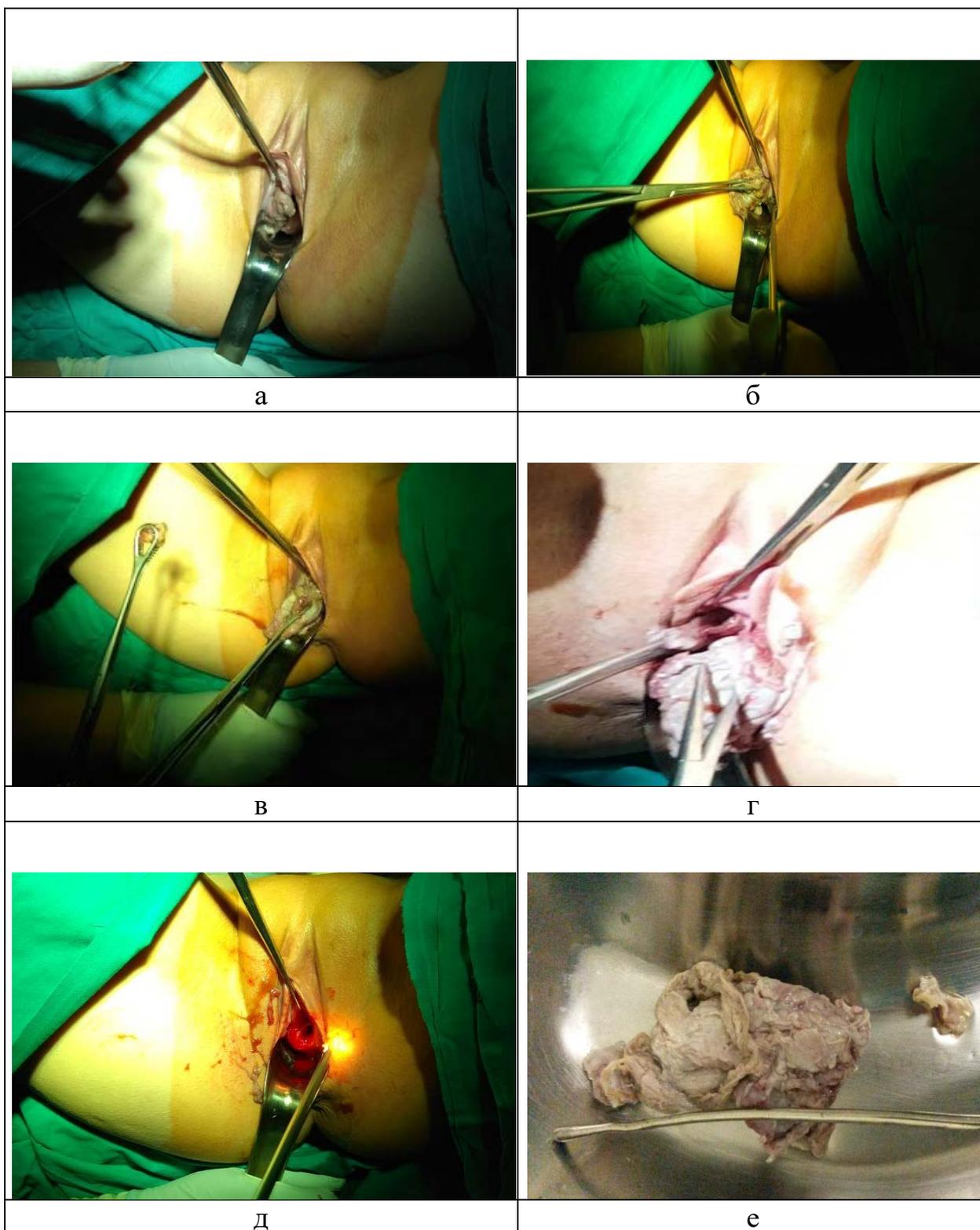


Рисунок 24 – Рождающийся миоматозный узел (а – раскрытие шейки матки; б – экстериоризация миоматозного узла; в – фиксация миомы матки; г – удаление миомы матки; д – состояние после удаления миомы матки; е – «рождающийся миоматозный узел»).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одной из распространенных доброкачественных опухолей женских половых органов в гинекологии является миома матки [141; 265; 75; 81]. Предмет исследования миомы матки в настоящее время проявляет особую актуальность в виду мультифакторности этиологии и патогенеза [217; 226; 128; 174; 248; 252].

В настоящее время позиция к относительно разным методам лечения миомы матки дискуссионна и не однозначна [113; 205; 250; 75; 98; 107; 175]. Выбор метода лечения определяется целым рядом факторов, включающих в себя характерность патогенеза, форму и скорость роста миомы матки, состояние пациентки, возможности осуществления генеративной деятельности, точной клинической оценки.

Существуют различные методики лечения миомы матки, но, как правило «золотым стандартом» при наличии показаний является хирургический – миомэктомия [87; 98; 142].

Особую актуальность представляет собой альтернативный метод лечения ЭМА, при котором важнейшей функцией является сохранение менструальной и реализация репродуктивной функции у женщин детородного возраста, а в дальнейшем сохранение и предупреждение гистерэктомии [140; 267].

Однако, несмотря на значительное число мировых публикаций, остаются нерешенными тактические вопросы более долгосрочных клинимоρφологических результатов и рецидивов эмболизации маточных артерий с последующими исходами миомы матки в зависимости от ее иммуногистохимического состава.

Всем пациенткам было выполнено комплексное клинимоρφологическое обследование. В нашей работе в основную группу вошли 216 пациенток, перенесших эмболизацию маточных артерий. Группа сравнения включала 90 пациенток, без проведения ЭМА, но включавшие оперативные вмешательства.

Группа контроля составляла 30 пациенток, которым проводилось динамическое наблюдение и которые отказались от оперативного лечения. Контроль пациенток осуществлялся в течение 1 года, а также через 5 лет, 10 лет, 15 лет. Для проведения морфологического и иммуногистохимического исследования в группе ЭМА производили забор материала (миоматозные узлы). В последствие был проведен сравнительный анализ полученных результатов в данной группе. С целью оценки и контроля миомы матки и артериальных кровотоков было произведено УЗИ органов малого таза.

По данным нашей работы, средний возраст пациенток превышал 30 лет, что не вызывает разногласия по информации литературы об уменьшении среднего возраста пациенток с миомой матки [265; 75; 81; 141; 10].

В нашем исследовании при клиническом анализе было обнаружено, что пациентки исследуемых групп не отличались по возрасту, наследственности, экстрагенитальной и гинекологической патологии, в том числе по нарушению функции генеративной функции, отмеченных в анамнезе. Среди экстрагенитальной патологии преобладали такие заболевания как, варикозная болезнь нижних конечностей, нарушение работы щитовидной железы, хронический гастрит, хронический цистит. В большинстве случаев хирургические вмешательства были представлены аппендэктомией, холецистэктомией, коррекцией миопии средней степени.

По данным мировой литературы, показатель распространения миомы матки колеблется в разнообразных границах и достигает 15% у женщин старше 30 лет, 50% – у женщин старше 35 лет и гораздо чаще в более старших возрастных группах [141; 265; 75; 81].

Долгое время наличие миомы матки может не проявляться, но к 40 годам 60-70% пациенток предъявляют жалобы, характерные для данного заболевания [281].

По итогам клинико-лабораторного исследования выявлен ряд закономерностей, характерных для пациенток с миомой матки. В особенности, пациентки трех групп с миомой матки предъявляли частые жалобы на

ациклические маточные кровотечения (80,6%, 75,6% и 66,7%), нерегулярность цикла (80,0%, 70,0% и 73,3%) и болевой синдром (64,4%, 56,7% и 46,7%), а также быстрый рост, дизурию, диспареунию, чувство тяжести в нижних отделах живота и нарушение функции соседних органов [101; 181; 257; 133; 48; 287].

Результаты лечения оценивались через 1-15 лет субъективным способом по уменьшению клинических проявлений, а также объективным – по изменению в объеме матки и миоматозных узлов по данным УЗИ. При оценке динамики клинической симптоматики в 1-й год после ЭМА у пациенток I-й группы и II-й группы после миомэктомии, было обнаружено, что жалобы на аномальные маточные кровотечения остались в первой группе – у 4,6%, болевой синдром – у 4,2% и во второй группе АМК – у 10,0%, болевой синдром – у 8,9%. Статистические различия между I группой и II группой выявлены по росту опухоли, дизурии, диспареунии, чувстве тяжести в нижних отделах живота, нарушении функции соседних органов. Таким образом, через 1 год в целом клинические проявления миомы матки купировались или уменьшились на 95,5% после ЭМА [231; 176].

Согласно полученным отдаленным результатам, нами было установлено, что динамика уменьшения клинических признаков миомы матки, таких как аномальные маточные кровотечения, после ЭМА у 7,0% пациенток I группы сохранялись в течение пятилетнего периода и отличались от II группы – частота составила 22,2% пациенток; болевой синдром в I группе – 5,4% и II группе – 20,0%; рост опухоли – 3,9% и 13,3%; чувство тяжести в нижних отделах живота 1,6% и 8,9%; нарушение функции соседних органов 1,6% и 7,8% в соответствующих группах ($p < 0,01$). Установлено, что рост опухоли в течение 5-летнего периода оставался более выраженным во II группе ($p < 0,01$). В течение от 1 года до 5 лет после ЭМА менструальная функция достоверных колебаний не претерпевала. Таким образом, после лечения миомы матки у пациенток исследуемых групп отмечалась общая направленность к улучшению показателей качества жизни.

При рассмотрении 10-летнего периода обращает на себя внимание то, что рост опухоли в I-й группе после ЭМА составил 2 (1,6%) пациентки по сравнению со II-й группой 10 (11,1%), [$p < 0,01$], что говорит о сохранении эффекта ЭМА в отдаленные периоды. В 15-летний период значительной разницы между наблюдаемыми группами не было, однако, чувство тяжести в нижних отделах живота в I-й группе сохранялась у 1 (0,9%) и II-й группе у 5 (5,6%) пациенток, а также нарушение функции соседних органов у 1 (0,9%) и у 6 (6,7%) соответственно ($p < 0,01$). Немногочисленные аналогичные исследования других авторов, посвященные удовлетворенности пациенток и эффективности проведения лечения в отдаленных периодах, в большинстве своем говорят о положительной динамике после ЭМА по сравнению с другими методами лечения, что определяет востребованность дальнейших исследований [290; 115; 164; 55].

Длительность существования миомы матки в I группе составила $3,9 \pm 1,4$ лет, во II группе – $3,3 \pm 1,3$ лет, в III группе – $2,7 \pm 1,8$ лет. Что согласуется с рядом исследований, при которых отмечается нарастание симптомов матки в прогрессивном порядке в течение 5-10-летнего периода [236; 273].

При этих нарушениях пациенткам было произведено раздельное диагностическое выскабливание слизистой цервикального канала и стенок полости матки под контролем гистероскопии. По результатам гистологического исследования частота встречаемости полипа эндометрия являлась доминирующей и составила в I группе – 114 наблюдений (52,7%), во II – 39 (43,3%), в III – 12 (40,0%). На втором месте по частоте встречаемости наблюдалась простая гиперплазия эндометрия: в 43 (19,9%), 26 (28,8%) и 5 (16,6%) случаев, соответственно. Следующим по частоте встречаемости в исследуемых группах отмечался полип цервикального канала: в I группе – у 36 (16,6%), во II – у 14 (15,5%) и в III – у 7 (23,3%) пациенток. Наименьшие проявления обнаружены у эктопии шейки матки.

Сопровождающими побочными жалобами миомы матки являлись снижение трудоспособности, слабость, быстрая утомляемость у каждой

третьей пациентки в основной группе и каждой четвертой в группе сравнения, что было намного меньше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Ряд исследователей также придерживаются данного мнения.

Данные клинические показатели были подтверждены путем лабораторных исследований, при которых можно было определить достоверное снижение уровня гемоглобина в среднем I и II группах ($96,5 \pm 20,9$ г/л и $100,1 \pm 18,6$ г/л) по сравнению с III – $116,2 \pm 11,9$ г/л ($p < 0,05$). При анализе лабораторных показателей клинического анализа крови через 1 год установлено достоверное снижение частоты анемии у пациенток I и II групп относительно III группы ($p < 0,05$), что говорит об эффективности эмболизации маточных артерий. Однако, анемия была установлена в I группе 25 (11,5%) случаях наблюдений, во II – 10 (11,1%), в III – 8 (26,6%) наблюдениях, что возможно обусловлено особенностями процесса постэмболизационного периода [256; 175].

При клиническом анализе нашей работы в структуре доброкачественной гинекологической патологии у родственниц I, II и III групп (62,9%, 65,6% и 56,7%) преобладала миома матки, что говорит о генетической предрасположенности к миоме матки [224; 186].

Сравнительный анализ показал, что средний возраст менархе у пациенток с миомой матки в основной группе составил $13 \pm 0,7$ лет, в группе сравнения – $13,2 \pm 0,7$ лет, в группе контроля – $13,3 \pm 1,2$ лет, достоверных различий между данными исследования не выявлено. Полученные данные в некоторой степени противоречат информации различных авторов, согласно которым, раннее, а в других случаях позднее наступление менархе могут быть фактором риска развития миомы матки. При развитии раннего менархе увеличивается число клеточных делений, что в свою очередь ведет к повышению риска мутации в генах клеточной пролиферации. Таким образом, большее внимание уделяется более частому возникновению миомы матки в молодом возрасте [234].

Обращает на себя внимание, что при изучении анамнеза гинекологической заболеваемости пациентки с миомой матки в I, II и III группах ранее проходили лечение амбулаторно или в условиях стационара (75,0%, 68,8 % и 60,0%, соответственно случаев). У большинства пациенток в анамнезе отмечалась высокая частота диффузной кистозной мастопатии в основной и группе сравнения (43,5% и 54,4%) в отличие от группы контроля (23,3%) [$p < 0,05$], представляющая собой доброкачественный пролиферативный процесс в молочной железе, являющаяся показателем эндокринных нарушений в женском организме. По данным анамнеза так же необходимо отметить наибольшую встречаемость дисфункции яичников в I и II группах (56,4%, 45,5%) и эктопии шейки матки (35,1% и 35,5%, соответственно) в совокупности с преобладанием инфекционных заболеваний, таких как хламидиоз и микоплазмоз, что соответствует теориям формирования миомы матки в ответ на дисгормональные нарушения, воспалительные, механические, химические или иные факторы [33; 63; 73; 89; 112].

Полученные нами сведения подтверждают важную роль инфекционно-воспалительных заболеваний в патогенезе формирования миомы матки, что подтверждено данными литературы [73; 33; 63].

При изучении генеративной функции пациенток с миомой матки роды в анамнезе имели в основной группе 87 (59,5%) пациенток, в группе сравнения – 37 (71,5%), в контрольной группе – 10 (62,5%) женщин. Некоторые авторы придерживаются точки зрения о том, что роды в анамнезе снижают вероятность формирования миомы матки в связи с уменьшением периода влияния эстрогенов на миометрий, либо происходит редукция сосудов, питающих миому в послеродовом периоде [97]. Средний возраст первой спонтанной беременности составил в I группе – $24,3 \pm 5,3$, во II группе – $22,5 \pm 3,9$, в III группе – $21,6 \pm 2,7$ лет. Согласно данным литературы, беременность до 25 лет имеет риск развития миомы матки в 2-10% случаев, а после 30 лет возможность формирования миомы составляет 10-15% [265; 75;

81; 141]. Многочисленные исследования подтверждают, что при беременности возрастает величина эпидермального фактора роста как в миометрии, так и в миоматозных узлах, соответственно увеличивается количество рецепторов к прогестерону и эстрадиолу [97]. Комплекс данных предикторов, возможно, может приводить к увеличенному развитию миоматозных узлов при беременности.

Таким образом, большая часть исследователей придерживается мультиполярной теории факторов развития миомы матки [274; 26; 79; 75; 292; 192]. По нашему мнению, большой травматизм и оперативная поддержка в родах также создают условия для нарушения строения миометрия, что в свою очередь создает предпосылки для роста миомы матки.

Как известно, основным критерием, наиболее информативным и распространенным методом изучения миомы матки является ультразвуковое обследование полости малого таза, в результате которого, могут быть получены данные о размере и объеме матки, установление количества, топографии, размера и строения фиброида, его кровоснабжение с последующим исследованием размера, состава и кровотоков яичника. Во всех случаях была выявлена миома матки, которая в дальнейшем была подтверждена гистологическим исследованием.

При анализе топографо-анатомического исследования одиночная миома матки была диагностирована у 75 (34,7%) пациентки в I группе, у 26 (28,8%) и 12 (40,0%) – во II и III группах пациенток с преобладанием интерстициального типа расположения. Распространенность множественной миомы матки составляла у 141 (62,5%) пациенток I группы с превалированием локализации интерстициальных миоматозных узлов, 64 (71,1%) – у II группы с преобладанием как субмукозных, так и интерстициальных и в 18 (60,0%) случаях – интерстициальный тип расположения в III группе. Деформация и изменение формы тела матки составило в I и II группах 56 (25,9%) и 29 (32,2%) пациенток, в III – 4 (13,3%). По данным группы ученых считается, что при локализации миоматозного узла, при котором происходит деформация

полости матки с нарушением ее сократительной способности, сопровождающее увеличением кровоснабжения впоследствии может привести к расстройству гемостаза [269; 158; 79; 222].

В своей работе мы обнаружили, что при ультразвуковом исследовании средняя величина объема матки и миоматозных узлов у пациенток исходных групп достоверно не отличалась. Также была проведена ультразвуковая оценка объема яичников, размера, количество фолликулов, кровоснабжения, что по данным нашей работы в исследуемых группах достоверно не отличались от нормальных показателей.

При анализе динамики размеров матки и миоматозных узлов было установлено, что у пациенток репродуктивного возраста в среднем объем матки через 1 год в группе после ЭМА уменьшился на 64,1%, объем лидирующего миоматозного узла на – 59,0%, что было несколько ниже, чем в группе сравнения, рецидивы миомы матки к концу года не наблюдались, по сравнению со II группой – 2,2%. Полученные нами данные согласуются с аналогичными исследованиями других авторов, при которых рецидивы от хирургических методик считаются более высокими [116; 119].

Наиболее существенное уменьшение размеров матки после ЭМА отмечалось при единичных миоматозных узлах, чем при множественной миоме матки. В целом далее в группе ЭМА происходило постепенное уменьшение всех узлов, однако, чем больше был миоматозный узел (более 7 см), тем хуже был результат. Через 2-3 года процесс редукции протекал без значительных изменений [77; 114; 275; 5].

В дальнейшем через 5 лет у пациенток после ЭМА наблюдалось последующее уменьшение объема лидирующего узла на 19,0% по сравнению с 1 годом и уменьшение размеров матки, которое составило 11,7% по сравнению с 1 годом.

Таким образом, можно сделать вывод, о том, что уменьшение размеров матки и миоматозных узлов приводит к изменению их расположения, что в свою очередь приводит к уменьшению либо исчезновению клинических

симптомов миомы матки. При сравнении интенсивности клинической симптоматики в группе ЭМА она была более преимущественна.

Наибольшему регрессу подверглись одиночные ММ с интерстициальным расположением миоматозного узла, либо с субмукозным узлом 2 типа. Также происходило изменение топографии миоматозных узлов: при интерстициальном расположении узла наблюдалась миграция вглубь миометрия, в остальных случаях установлено перемещение субмукозного узла 2 типа в сторону полости матки с формированием узла 1 типа, субсерозные узлы подвергались наименьшей степени миграции.

У 3,9% пациенток в I группе после ЭМА отмечалось появление новых миоматозных узлов, что было значительно меньше, чем в II группе сравнения – у 13,3% пациенток. ЭМА обеспечивает устойчивое уменьшение лидирующего узла и объемов матки на 78,0% и 75,8% в течение 5 лет [216; 35; 114; 219; 77].

Таким образом, в нашей работе подтверждается, что ЭМА обеспечивает устойчивое уменьшение выраженности клинических симптомов миомы матки в течение 5 лет. Полученные нами результаты исследования согласуются с данными источников литературы [290; 115].

Согласно результатам нашей работы, в течение 10 и 15-летнего периода в основной группе наблюдался дальнейший незначительный регресс объемов матки с минимальным количеством рецидивов, что говорит о положительных долгосрочных результатах лечения [236; 273].

Через 10 лет после ЭМА наблюдалось незначительное уменьшение объема лидирующего узла – на 0,4%, уменьшение размера матки – на 1,5%, при этом количество рецидивов составило 1,6% по сравнению со II группой – 11,1%. В последующем, через 15 лет после ЭМА, было отмечено уменьшение размера лидирующего узла на 1,5%, уменьшение размера матки – на 0,2%, количество рецидивов – 1,6%. Во II группе сравнения через 15 лет уменьшение количества рецидивов выявлено у 4,4% пациенток.

В нашем исследовании было выявлено, эмболизация маточных артерий является безопасной и хорошо переносимой процедурой с высокой степенью эффективности в течение 5-10 лет, по сравнению с миомэктомией/гистерорезектоскопией, по количеству рецидивов миомы матки [290; 116; 119; 92; 278; 220; 229]. В дальнейшем, через 15 лет, результаты оставались сравнительно стабильными, без значительной разницы друг от друга. В настоящее время в зарубежной литературе описаны единичные наблюдения отдаленных результатов после ЭМА, которые согласуются с нашей точкой зрения [121].

В нашем исследовании при сравнении доплерометрических показателей артериального кровотока в артериях маточного русла после ЭМА и хирургических методов лечения достоверных количественных различий индексов резистентности от показателей здоровых женщин в соответствующих возрастах, характеризующих сосудистое сопротивление в маточных сосудах через 1-15 лет, выявлено не было. Полученные данные доказывают соответствие нормальных кровотоков в маточных артериях в отдаленном постэмболизационном периоде и возможность применения ЭМА у пациенток репродуктивного возраста.

Сравнительный ультразвуковой анализ яичников, проведенный в пролиферативную фазу менструального цикла у пациенток с миомой матки, позволил оценить критерии их объема, структуры и кровоснабжения. Нами были получены следующие результаты: объем яичников у пациенток основной и группы сравнения в отдаленные периоды достоверно не отличался и согласовывался с нормативными показателями, что говорит о положительной динамике внедрения высокотехнологичной методики ЭМА при сравнении с другими хирургическими методами лечения. Кроме того, не было различий между доплерометрическими показателями кровотока яичниковой ветви маточной артерии в сравниваемых группах в отдаленные периоды, что свидетельствует о минимальном гипоксическом риске повреждения яичников после ЭМА. Так же выявлена тенденция, что при

увеличении периодов наблюдения за менструальным циклом у пациенток отмечается более выраженные менопаузальные изменения у наблюдаемых групп.

Наряду с ультразвуковым исследованием матки и миоматозных узлов, нами было проведено сравнение гормонального профиля в исследуемых группах. Важной задачей остается вопрос воздействия ЭМА в отдаленные периоды на овариальную функцию яичников у пациенток репродуктивного возраста по сравнению с хирургическими методиками. Существует множество работ, посвященных данной тематике. Однако, мы считаем, влияние ЭМА на функцию яичников у пациенток с миомой матки возможно лишь при нарушении их кровоснабжения в результате прямого анастомоза между яичниковой ветвью маточной артерии и самой яичниковой артерией с попаданием в яичник самих эмболизирующих частиц, приводящая к аменорее. Данная точка зрения часто описывается в ряде научных исследований [256; 175; 193]. Некоторые наблюдения говорят о том, что эмболизация маточных артерий, как и хирургические методики, одинаково отрицательно влияют на овариальную функцию [148].

При анализе в нашем исследовании показатели значений АМГ, эстрадиола и прогестерона произведены до ЭМА и через 1-15 лет после лечения. В результате проведенных исследований было доказано, что данные не отличались от физиологических значений, принятых для репродуктивного возраста у пациенток всех групп, соответствуя возрастной норме. Таким образом, после ЭМА и хирургических методов лечения показатели достигали сходных значений, что свидетельствует об отсутствии необратимых изменений в яичниках после выполнения ЭМА. Было установлено, что в течение 1 года и более длительного наблюдения колебания гонадотропных и половых гормонов после лечения методом ЭМА выражены не были. Похожего положительного мнения придерживается ряд исследователей [255; 206; 264]. По нашему исследованию после правильно произведенной эмболизации маточных артерий значимых изменений уровня гонадотропных и яичниковых

гормонов отмечено не отмечено. Подводя итог перечисленным выше данным, у обследованных нами пациенток, хочется отметить, что изменений функции яичников обнаружено не было.

Нами также был проведен анализ репродуктивной функции пациенток, перенесших эмболизацию маточных артерий по поводу миомы матки. В настоящее время данный вопрос получил широкое обсуждение. Было установлено, что лишь треть пациенток сохраняли матку для реализации репродуктивной функции. Из 170 пациенток репродуктивного возраста в беременности были заинтересованы 57 пациенток. Беременность после ЭМА наступила у 22 (38,5%) наблюдаемых, из них родами закончились 9 беременностей. Не было выявлено ни единого случая прерывания беременности после 12 недель.

По данным ряда исследователей, наступление беременности после ЭМА в своем большинстве заканчивались родами [253; 115; 165]. В одном из исследований в 5-ти летний период после ЭМА у 148 пациенток наступила беременность, из них 109 закончились родами, в 74 случаях беременности были доношенными [253]. Другая научная работа, поддерживает точку зрения о том, что вероятность беременности после лапароскопической миомэктомии выше, чем после ЭМА [200].

Средний срок наступления беременности после проведения ЭМА составил $28,6 \pm 12,5$ месяца, у 3 пациенток беременность наступила через 7-9 месяцев после ЭМА. Размеры матки у пациенток с миомой матки на момент наступления беременности составляли от 7 до 12 недель условной беременности и в среднем соответствовал $9,2 \pm 1,8$ недель.

При анализе расположения миоматозных узлов, выявлено, что достоверно чаще беременность наступала у пациенток с единичной субсерозной миомой матки по сравнению с субмукозной ($p < 0,05$). Некоторые авторы говорят об увеличении количества рецепторов к прогестерону и эстрадиолу в связи с гормональными изменениями во время беременности с последующим ростом миоматозного узла [97]. В нашем исследовании,

вследствие отсутствия кровотока в миоматозных узлах после ЭМА, отсутствовал рост миомы во время беременностей, что в свою очередь не увеличивало частоту осложнений беременности в будущем.

После тщательного изучения ряда научных исследований, мы не выявили определенные критерии, на основании которых пациентке после ЭМА разрешают планировать беременность. Значительная часть источников отмечает, что это вопрос индивидуального обсуждения.

Заключительным этапом нашей работы стало проведение иммуногистохимического исследования миомы матки для изучения механизмов влияния биологически активных веществ – факторов роста, пролиферации и ангиогенеза у пациенток с ЭМА для прогнозирования экспульсии миоматозного узла после ЭМА. Нами были соотнесены клинико-анамнестические, морфологические и иммуногистохимические показатели.

По данным научной литературы, маркером пролиферации является экспрессия белка Ki-67 [100; 106; 276]. Для роста миоматозного узла необходимо увеличение сосудов вокруг очага, благодаря чему экспрессируются факторы эндотелиального роста VEGF и CD117. Как мы знаем, формирование ткани происходит в результате ее интенсивного кровоснабжения в следствие ангиогенеза [188; 174; 271; 222; 105].

В ходе проведенной исследовательской работы на основании иммуногистохимического исследования миоматозных узлов нами было выявлено, что экспрессия маркеров Ki-67 и VEGF была повышена при дальнейшей экспульсии миоматозного узла у пациенток после ЭМА.

Пациентки после ЭМА, у которых наблюдалась экспульсия субмукозного миоматозного узла отмечалось повышение маркеров Ki-67 $\geq 3,11 \pm 0,72$ у.е. и VEGF $\geq 3,56 \pm 0,29$ у.е., с прогнозом экспульсии в 81,0% и 83,3% соответственно. У пациенток с субмукозными узлами, у которых не происходило рождение, а только размягчение и миграция, средние значения маркеров составляли Ki-67 $2,71 \pm 1,03$ у.е. и VEGF $2,16 \pm 0,51$ у.е. соответственно.

Проведенный ROC анализ выявил, что Ki-67 и VEGF могут быть использованы для проведения прогноза рождения миоматозного узла.

Чувствительность модели для Ki-67 составила – 81,0, специфичность – 66,7. VP – 85,0; 95%-й ДИ 58,1 – 94,6; NPV – 60,0; 95%-й ДИ 29,9 – 92,5. P = 0,026. Чувствительность модели для VEGF составила – 83,3, специфичность – 75,0. VP – 83,3; 95%-й ДИ 58,6–96,4. NPV – 75,0%; 95%-й ДИ 42,8–94. P = 0,001.

Рождение миоматозного узла можно диагностировать у пациенток при экспрессии Ki-67 в узле более 3,11 (чувствительность метода 81,0%, специфичность – 66,7%), и при экспрессии VEGF более 3,56 (чувствительность метода – 83,3%, специфичность – 75,0%).

Таким образом, следует отметить, что при сравнении двух групп после эмболизации маточных артерий, цифровые значения пролиферативной активности (Ki-67), а также площадь и плотность маркеров сосудистых факторов (VEGF) были выше в группе пациенток с «рождающимися» миоматозными узлами, что может свидетельствовать об их более высоком компенсаторно-приспособительном потенциале в ответ на ишемическое повреждение, опосредованное эмболизацией маточных артерий. Эти показатели позволяют прогнозировать экспульсию миоматозного узла после проведения эмболизации маточных артерий. Данные показатели свидетельствуют о том, что повышенные уровни маркеров Ki-67 и VEGF при иммуногистохимическом исследовании субмукозных миоматозных узлов, проводимом перед ЭМА $\geq 3,11 \pm 0,72$ у.е. и $\geq 3,56 \pm 0,29$ у.е. прогнозируют экспульсию субмукозных миоматозных узлов с вероятностью 81,0% и 83,3% соответственно.

Немногочисленные научные работы отмечали самопроизвольную экспульсию миоматозных узлов. Однако, анализируя данные источники литературы мы не нашли в них определения иммуногистохимических маркеров экспульсии миоматозных узлов.

Таким образом, при иммуногистохимическом исследовании полученные нами новые данные, указывают на уточнение действующей точки зрения о патогенезе образования миомы матки и наличие возможных взаимозависимых процессов образования и прогнозирование экспульсии у пациенток с миомой матки.

Эмболизация маточных артерий – это эффективный, малоинвазивный, улучшающий качество жизни пациенток, сохраняющий репродуктивную функцию метод лечения миомы матки. ЭМА можно рекомендовать в ряде случаев как альтернативу хирургическому вмешательству, а также и в комплексном лечении миомы матки.

ВЫВОДЫ

1. Эффективность ЭМА у пациенток с миомой матки составила у 95,5%. Клинические проявления миомы матки (аномальные маточные кровотечения, болевой синдром, рост опухоли, дизурия, диспареуния, чувство тяжести в нижних отделах живота, нарушение функции соседних органов) купировались в течение первого года и эффект сохранялся до 15 лет наблюдения.

2. Максимальное уменьшение объема матки после ЭМА отмечается через 1 год – на 64,1% и через 5 лет – на 78,0%. В более отдаленные периоды наблюдения отмечается замедление динамики уменьшения. После ЭМА доплерометрические показатели, гормональный статус не отличались от показателей после миомэктомии и контрольной группы.

3. Частота рецидивирования после ЭМА составила 7,0%; наибольшее количество рецидивов возникало в течение 5 лет. Рецидивирование после миомэктомии наблюдалось у 31,1% пациенток; максимальный прирост частоты рецидивов был отмечен через 5-10 лет после операции, что в 4,4 раза выше, чем у пациентов после ЭМА.

4. Наиболее значимыми в прогнозировании экспульсии миоматозных субмукозных узлов после ЭМА являются Ki-67 и VEGF, показатели которых $\geq 3,11 \pm 0,72$ у.е. и $\geq 3,56 \pm 0,29$ у.е. прогнозируют вероятность самостоятельной экспульсии в 81,0% и 83,3% соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. ЭМА является альтернативой хирургическому лечению и может быть рекомендована пациенткам при отказе от хирургического лечения и высоким риском операции.

2. При субмукозных миоматозных узлах при проведении ЭМА целесообразно определение Ki-67 и VEGF в тканях миомы для прогнозирования экспульсии миоматозных узлов, что позволяет выявить группу риска для динамического наблюдения и проведения своевременных лечебно-профилактических мероприятий (удаление размягченного узла).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

CD117 – цитоплазматический стволовой антиген

CD4 – ген мембранного белка

ER – рецептор эстрадиола

HMG A – ген-полипептид, стимулирующий пролиферацию клеток

HMGIC – ген, ДНК-связывающий гистонный белок

HMG IY – ген-партнер HMGIC

IGF – инсулиноподобный фактор роста

Ki-67 – ядерный протеин, антиген клеточной пролиферации

MED 12 – 12 субъединица гена, комплекс-посредник хромосомных мутаций

P53 – белок-маркер клеточного цикла

PR – рецептор прогестерона

RAD51L1 – ген репарации ДНК

VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста

АМГ – антимюллеров гормон

ИГХ – иммуногистохимия

ИР – индекс резистентности

ИФА – иммуноферментный анализ

АМК – аномальное маточное кровотечение

ЭМА – эмболизация маточных артерий

ММ – миома матки

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев, М.Б. Возможности магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике различных типов миомы матки / М. Б. Агеев, Ю.Б. Курашвили, И.С. Сидорова // Архив акушерства и гинекологии им. Н.И. Снегирева – 2015. – № 3. – С. 16–19.
2. Агеев, М.Б. Эффективность методов органосохраняющего лечения миомы матки / М. Б. Агеев // Врач-аспирант. – 2017. – Т 3. – № 82. – С. 4–9.
3. Адамян, Л.В. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации: протокол лечения /Л.В. Адамян [и др.]. – Москва, 2015. – С. 69.
4. Апресян, С.В. Реализация репродуктивных возможностей и продление ремиссии миомы матки после хирургического лечения / С.В. Апресян, В.И. Димитрова, О.А. Слюсарева [и др.] // Фарматека. – 2018. – № 6. – № 359. – С. 36-42.
5. Ахбишев, Б.Х. Отдаленные результаты эмболизации маточных артерий при миоме матки по данным ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии / Б.Х. Ахбишев, М.Т. Алиакпаров [и др.] // РМЖ. Женская консультация. – 2014. – № 14. – С. 1020–1022.
6. Бабаджанова, Г.С. Современный взгляд на диагностику и лечение миомы матки у женщин репродуктивного возраста / Г.С. Бабаджанова, Н.Г. Тухтамишева // Биология и интегративная медицина. – 2017. – № 2. – С. 64 – 79.
7. Балашова, Е.О. Эндоскопическое лечение миомы матки / Е.О. Балашова, В.В. Супрунюк // Студенческий форум. – 2018. – Т 7. – № 28. – С. 16–18.
8. Баширов, Э.В. Проллиферативная активность и экспрессия рецепторов стероидных гормонов как предиктор рецидива лейомиомы после органосохраняющих вмешательств / Э.В. Баширов, Л.М. Чуприненко, В.А.

Крутова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13. – № 1. – С. 35–38.

9. Брюнин, Д.В. / Оценка изменений кровообращения в сосудах матки и яичников у пациенток после миомэктомии различными операционными доступами / Д.В. Брюнин, Ван Ян, Ю.А. Ромаданова [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2020. – Т. 7. – № 4. – С. 201–204.

10. Буянова, С.Н. Прогностическая значимость ультразвукового исследования у женщин с миомой матки на этапе планирования беременности / С.Н. Буянова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – № 6. – С.83–87.

11. Высоцкий, М.М. Влияние хирургического лечения миомы матки на состояние репродуктивной системы / М.М. Высоцкий, И.И. Куранов, О.Б. Невзоров // Эндоскопическая хирургия. – 2017. – № 5. – С. 24–28.

12. Гайворонских, Д.И. Постгистерэктомический синдром: клинические проявления и методы их коррекции / Д.И. Гайворонских, А.А. Коваль, В.Г. Скворцов // Вестник российской военно-медицинской академии. 2012. – № 4. – С. 120–122.

13. Гончарова, М.А. Миома матки: современные направления хирургического лечения / М.А. Гончарова, Ю.А. Петров // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2019. – № 11. – С. 70–74.

14. Дамиров, М.М. Современные подходы к патогенезу миомы матки, осложненной маточным кровотечением (обзор литературы) / М.М. Дамиров // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2015. – № 2. – С. 1–15.

15. Демура, Т.А. Характеристика рецепторных свойств эндометрия у пациенток с миомой матки после проведения лапароскопической миомэктомии с временной окклюзией внутренних подвздошных артерий /

Т.А. Демура, В.В. Коренная, К.М. Кайибханова // Фарматека. – 2016. – № 3. – С. 51–53.

16. Доброхотова, Ю.Э. Миома матки / Ю.Э. Доброхотова, Д.М. Ибрагимова, Л.В. Сапрыкина // Монография. – 2018. – С. 96.

17. Доброхотова, Ю.Э. Новый органосохраняющий метод лечения миомы матки – эмболизация маточных артерий / Ю.Э. Доброхотова, С. А. Капранов, И.И. Гришин [и др.] // Лечебное дело (периодическое учебное издание РГМУ), М., 2005. – № 2. – С. 24–27.

18. Доброхотова, Ю.Э. Синдром постгистерэктомии. Диагностика и лечение / Ю.Э. Доброхотова, И.Ю. Ильина // М: ГЭОТАР–Медиа, 2017. – С. 208.

19. Доброхотова, Ю.Э. Эмболизация маточных артерий в акушерстве и гинекологии/ Ю.Э. Доброхотова, И.Г. Кнышева, И.И. Гришин [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2014. – №1. – С. 42–47.

20. Доброхотова, Ю.Э. Эмболизация маточных артерий в практике акушер-гинеколога // Ю.Э. Доброхотова, С.А. Капранов // Практическое руководство. – 2011. – С. 96.

21. Довжикова, И.В. Рецепторы прогестерона: репродуктивная роль / И.В. Довжикова, И.А. Андриевская, К.К. Петрова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – № 70. – Р. 104 –112.

22. Зелюк, С.В. Функция яичников после гистерэктомии / С.В. Зелюк, Е.Д. Мирович // Таврический медико-биологический вестник. –2012. – № 2. – С. 132–135.

23. Караваев, Ю.Е. Рецидив лейомиомы тела матки в рубце после миомэктомии / Ю.Э. Караваев // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 7. – С. 98–100.

24. Козаченко, И.Ф. Результаты лечения бесплодия с использованием методов ВРТ у больных, перенесших миомэктомию: факторы риска повторных неудачных программ ВРТ / И.Ф. Козаченко, В.Ю. Смольникова, Л.В. Адамян // Гинекология. – 2020. – Т. 22. – №6. – С. 44–49.

25. Кудрина, Е.А. Миома матки: современные аспекты патогенеза и лечения (клиническая лекция) / Е.А. Кудрина, Д.В. Бабурин // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2016. – Т. 3 – № 1. – С. 4–10.
26. Кусевицкая, М.Б. Результаты комбинированного лечения миомы матки с использованием селективного модулятора рецепторов прогестерона / М.Б. Кусевицкая, А.С. Денисова, Н.Ю. Андреева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 5. – С. 117–119.
27. Леваков, С.А. Миома матки : Учебное пособие / С.А. Леваков, О.В. Зайратьянц, Х.Р. Мовтаева. – М.: Группа МДВ. – 2019. – С. 168.
28. Ливцова, А.О. Роль естественных киллеров в патогенезе быстрого роста миомы матки / А.О. Ливцова, А.И. Малышкина, Н.Ю. Сотникова [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2013. – Т. 18. – № 3. – С. 40–44.
29. Линева, О.И. Постгистерэктомический синдром: эффективность комплексной программы профилактики с применением гравитационной и магнито-инфракрасно-лазерной терапии / О.И. Линева, А.В. Яшков, О.М. Веревкина [и др.] // Физиотерапевт. – 2018. – № 3. – С. 4-9.
30. Ляшенко, А.А. Молекулярная патология эндометриоза (обзор литературы) / А.А. Ляшенко, Г.Р. Жоган, А.А. Азиева [и др.] // Пробл. репрод. – 2006. – Т. 12. – № 6. – С. 16–21.
31. Манухин, И.Б. Оптимизация постэмболизационного периода у больных с миомой матки / И.Б. Манухин, Т.А. Юдина, А.Л. Тихомиров // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 12. – С. 110–114.
32. Мархабуллина, Д.Ш. Допплерометрия сосудов матки – метод оценки пролиферативной активности миоматозных узлов / Д.Ш. Мархабуллина, А.А. Хасанов // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2015. – № 3. – С. 8–13.
33. Махмудова, З.М. Некоторые аспекты этиопатогенеза миомы матки и актуальность ранней диагностики / З.М. Махмудова, И.С. Акпербекова // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2017. – № 2. – С. 108–110.

34. Муратова, Н.Д. Влияние трансформирующего фактора роста- $\beta 2$ на пролиферацию клеток лейомиомы матки / Н.Д. Муратова, А.А. Абдувалиев // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96. – № 6. – 968–970.
35. Насырова, С.Ф. Инновационные технологии в лечении больных миомой матки / С.Ф. Насырова, Е.В. Кулаевский, И.Ф. Мухамедьянов // Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – С. 111–113.
36. Нефедова, Н.А. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и гипоксия-индуцибельного фактора (HIF) в опухолевом ангиогенезе / Н.А. Нефедова, С.Ю. Давыдова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – Т. 3. – С. 51.
37. Нуруллин, Р.Ф. Урологические аспекты отдаленных результатов лечения миомы матки методами эмболизации маточных артерий и гистерэктомии / Р.Ф. Нуруллин, Ю.Э. Доброхотова [и др.] // Вестник РГМУ. – 2009. – № 6. – С.40–43.
38. Осинская, Н.С. Мутации гена *med12* у женщин с миомой матки / Н.С. Осинская, Т.Э. Иващенко, А.К. Долинский [и др.] // Генетика. – 2013. – Т. 49. – № 12. – С. 14–26.
39. Пестрикова, Т.Ю. Рациональный выбор тактики ведения пациенток с миомой матки: обзор литературы / Т.Ю. Пестрикова [и др.] // Гинекология. – 2017. – Т. 19. – № 5. – С. 15–19.
40. Петров, С. Оптимизация оперативного лечения доброкачественных заболеваний матки / С. Петров, И. Лунева, А. Хардинов [и др.] // Врач. – 2016. – № 8. – С. 33–34.
41. Печеникова, В. А. Молекулярные аспекты изучения пато- и морфогенеза генитального эндометриоза / В.А. Печеникова, Д.Ф. Костючек, И.М. Кветной // Молекулярная медицина. – 2008. – № 1. – С. 3–7.
42. Подзолкова, Н.М. Функциональные исходы миомэктомии / Подзолкова Н.М., В.В. Коренная, Ю.А. Колода // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26. – С. 31–38.

43. Попов, А.А. Влияние миомэктомии на репродуктивные исходы / А.А. Попов, А.А. Федоров, Ю.И. Сопова, Е.С. Ефремова, А.Г. Беспалова, С.Н. Буянова, Н.В. Юдина // Российский вестник акушера-гинеколога. –2020. – Т. 20. – №4. – С. 47–51.
44. Пучков, К.В. Лапароскопическая гистерэктомия / К.В. Пучков, Ю.Е. Андреева, А.В. Добычина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60. – С. 70–71.
45. Радзинский, В.Е. Генетические детерминанты гиперпластических заболеваний репродуктивной системы / В.Е. Радзинский, А.В. Иткес, И.М., Ордянец [и др.] // Акушерство и женские болезни. – 2002. – № 3. – С. 25–27.
46. Радынова, С.Б. Обзор патогенетических аспектов формирования постгистерэктомического синдрома / С.Б. Радынова, А.Г. Кеняйкина, М. С. Лодырева // Colloquium- J. – 2019. – Т. 6. – № 1 (30). – С. 53–56.
47. Савельева, Г.М. Повышение Эффективности лечения миомы матки методом эмболизации маточных артерий / Г.М. Савельева, И.А. Краснова, В.Г. Бреусенко [и др.] // Гинекология. – 2018. – № 3. – С. 59–62.
48. Савельева, Г.М. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание / Г.М. Савельева, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина // М. – 2015. – С. 487.
49. Серов, В. Н. Гинекологическая эндокринология / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова. - 3-е изд. – М. : МЕДпресс-информ. – 2008. – С. 528.
50. Серов, В.Н. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / В.Н. Серов, Г.Т. Сухих // Проблемы репродукции. – ГЭОТАР-Медиа. – 4-е изд. – 2017.
51. Сидорова, И.С. Возможности магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике различных типов миомы матки / И.С. Сидорова, М.Б. Агеев // Врач-аспирант. – 2017. – Т. 82. – № 3. – С. 84–91.

52. Сидорова, И.С. Клинико-морфологические особенности простой и пролиферирующей миомы матки / И.С. Сидорова, М.Б. Агеев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 6. – С. 34 – 38.

53. Сидорова, И.С. Миома матки у больных молодого возраста: клинико-патогенетические особенности / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, Е.А. Коган [и др.] // Акушерство, гинекология, репродуктология. – 2010. – Т. 4. – № 1. – С.16–20.

54. Сосин, С.А. Прогностические признаки выраженности болевого синдрома после эмболизации маточных артерий у женщин с лейомиомой матки / С.А. Сосин, В.В. Приворотский, И.Е. Зазерская [и др.] // Гинекология. – 2017. – Т. 19. – № 5. – С. 30-33.

55. Спиридонова, Н.В. Сравнительная оценка показателей качества жизни у пациенток с миомой матки репродуктивного возраста после консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий / Н.В. Спиридонова, Е.И. Басина // Известия Самарского научного центра РАН. Клиническая медицина. – 2015. – Т. 17. – № 2 (2). – С. 381–388.

56. Стрижаков, А.Н. Возможности и перспективы консервативной миомэктомии с позиций сохранения репродуктивной функции женщины / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, Е.М. Чочаева // Анналы хирургии. – 2016. – № 21 (1–2). – С. 32 – 41.

57. Тайц, А.Н. Современные представления о патогенезе миомы матки / А.Н. Тайц [и др.] // Педиатр. – 2019. – Т. 10. – № 1. – С. 91–99.

58. Тапильская, Н.И. Медикаментозное лечение симптомной миомы матки / Н.И. Тапильская, А.С. Духанин, Р.И. Глушаков // Проблемы репродукции. – 2018. – №. 4 – С. 81–88.

59. Тихомиров А.Л. Особенности микроциноза миомы матки / А.Л. Тихомиров, Т.А. Сосина, Х. Багирова // Трудный пациент. Гинекология. – 2021. – Т. 19. – С. 9–12.

60. Третьякова, Н.В. Качество жизни женщин с миомой матки как показатель эффективности лечения / Н.В. Третьякова, А.О. Кармышев, В.Т.

Рыскельдиева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2020. – № 4. – С. 31–35.

61. Тюрина, А.А. Роль прогестерона и тканевых факторов роста в патогенезе миомы матки / А.А. Тюрина [и др.] // Практическая медицина. – 2018. – № 6. – С. 124–129.

62. Уханова, Ю.Ю. Комплексный подход к диагностике миомы матки и оценке темпов ее роста / Ю.Ю. Уханова, Л.В. Дикарева, Е.Г. Шварев [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2015. – Т. 11. – № 4. – С. 71–75.

63. Федорченко, Ю.П. Плазмолифтинг в гинекологии / Ю.П. Федорченко // Клиническая медицина и фармакология. – 2018. – Т. 4. – № 1. – С. 53–55.

64. Хаитова, Д.Т. Возможности реализации репродуктивной функции женщин с миомой матки после эмболизации маточных артерий / Д.Т. Хаитова, Л.Ю. Давидян // Ульяновский медико-биологический журнал – 2013. – № 3. – С. 75–84.

65. Шаповалова, А.И. Лейомиома матки и репродукция / А.И. Шаповалова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 1. – С. 93–101.

66. Шрамко, С.В. Биологические маркеры клеточного цикла Ki-67 и VCL-2 при миоме, аденомиозе и лейомиосаркоме матки / С.В. Шрамко, О.И. Бондарев, Е.Ю. Коваль [и др.] // Медицина в Кузбассе. – 2019. – Т. 18. – № 3. – С. 20–24.

67. Щукина, Н.А. Внутриматочные синехии после миомэктомии субмукозных узлов: лечение и профилактика / Н.А. Щукина, А.А. Попов, М.Г. Щербатых, С.Н. Буянова, А.А. Федоров, Е.Л. Бабунашвили, Н.Ю. Земскова А.Г. Беспалова, Е.С. Чикишева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – Т. 22. – №3. – С. 57–61.

68. Щукина, Н.А. Клинико-морфологические особенности миомы матки у молодых женщин / Н.А. Щукина, Е.Н. Шеина, И.В. Барина // Российский вестник акушер-гинеколога. – 2014. – № 5. – С. 28–31.
69. Ярмолинская, М.И. Миома матки: этиология, патогенез, принципы диагностики / М.И. Ярмолинская // Пособие для врачей. – 2013. – С. 80.
70. Ящук, А.Г. Современные аспекты в изучении этиологии миомы матки / А.Г. Ящук, И.И. Мусин, И.А. Гумерова // Российский вестник акушер-гинеколога. – 2019. – Т. 19. – № 3. – С. 49–56.
71. Abrahami, Y. Reducing the risk of bleeding after myomectomy: is preemptive embolization a valuable tool? / Y. Abrahami, S. Najid, A. Petit [et al.] // CVIR Endovasc. – 2021. – № 4. – P. 42.
72. Aghajanova, L. Effects of noncavity-distorting fibroids on endometrial gene expression and function / L. Aghajanova, S. Houshdaran, J.C. Irwin [et al.] // Biol Reprod. – 2017. – Vol. 97. – №4. – P. 564–576.
73. AlAshqar, A. Role of inflammation in benign gynecologic disorders: from pathogenesis to novel therapies / A. AlAshqar, L. Reschke, G.W. Kirschen [et al.] // Biol. of Reprod. – 2021. – Vol. 105. – № 1. – P. 7–31.
74. Al-Hendy, A. Silencing Med12 Gene Reduces Proliferation of Human Leiomyoma Cells Mediated via Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway / A. Al-Hendy, A. Laknaur, M.P. Diamond [et al.] // Endocrinology. – 2017. – Vol. 158. – №3. – P. 592–603.
75. Al-Hendy, A. Uterine Fibroids: Burden and Unmet Medical Need / A. Al-Hendy, E.R. Myers, E. Stewart // Semin. Reprod. Med. – 2017. – Vol. 35. – № 6. – P. 437–480.
76. Aly, J.M. NAV3, a Tumor Suppressor Gene, Is Decreased in Uterine Leiomyoma Tissue and Cells // J.M. Aly, T.D. Lewis, T. Parikh [et al.] // Reprod Sci. – 2020. – Vol. 27. – № 3. – P. 925–934.
77. Ananthakrishnan, G. Randomized comparison of uterine artery embolization (UAE) with surgical treatment in patients with symptomatic uterine fibroids (REST trial): subanalysis of 5-year MRI findings / G. Ananthakrishnan, L.

Murray, M. Ritchie [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2013. – Vol. 36. – №3. – P. 676–681.

78. Andaloussi, A.E. Introduction of Somatic Mutation in MED12 Induces Wnt4/ β -Catenin and Disrupts Autophagy in Human Uterine Myometrial Cell / A.E. Andaloussi, A. Al-Hendy, N. Ismail [et al.] // *Reprod Sci.* – 2020. – Vol. 27. – №3. – P. 823–832.

79. Aninye, I.O. Uterine Fibroids: Assessing Unmet Needs from Bench to Bedside / I.O., Aninye, M.H. Laitner // *J Womens Health (Larchmt)*. –2021. – Vol. 30. – № 8. – P. 1060–1067.

80. Aniuliene, R. A comparative analysis of hysterectomies / R. Aniuliene, L. Varzgaliene, M. Varzgalis // *Medicina (Kaunas)*. – 2007. – Vol. 43. – № 2. – P. 118–124.

81. Baird, D.D. Uterine fibroid incidence and growth in an ultrasound-based, prospective study of young African Americans / D.D. Baird, S.A. Patchel, T.M. Saldana [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – Vol. 223. – № 3. – P. 402.e1–402.e18.

82. Bao, H. Activin A induces leiomyoma cell proliferation, extracellular matrix (ECM) accumulation and myofibroblastic transformation of myometrial cells via p38 MAPK / H. Bao, T.K. Sin, G. Zhang // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2018. – Vol. 504. – № 2. – P. 447–453.

83. Baranov, V.S. Pathogenomics of Uterine Fibroids Development / V.S. Baranov, N.S. Osinovskaya, M.I. Yarmolinskaya // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20. – № 24. – P. 6151.

84. Barclay, L. Uterine Artery Embolization a Good Alternative to Hysterectomy for Fibroids / L. Barclay // *Radiology*. – 2008. – № 246. – P. 823–832.

85. Bariani, M.V. Uterine fibroid-causing mutagenesis induced by developmental exposure to endocrine disrupting chemicals is mediated via abrogation of nucleotide excision repair pathway in myometrial stem cells through

upregulation of TGF- β 1 / M.V. Bariani, H. Elkafas, B. Pharm [et al.] // *Fertil. and Steril.* – 2020. – Vol. 144. – № 3. – P. e232

86. Barnard, E.P. Periprocedural outcomes comparing fibroid embolization and focused ultrasound: a randomized controlled trial and comprehensive cohort analysis / E.P. Barnard, A.M. AbdElmagied, L.E. Vaughan [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 216. – № 5. – P. 500.e1–500.e11

87. Bean, E.M.R. Laparoscopic Myomectomy: A Single-center Retrospective Review of 514 Patients / E. M. R. Bean, A. Cutner, T. Holland [et al.] // *J. Minim. Invasive. Gynecol.* – 2017. – Vol. 24. – № 3. – P. 485–493.

88. Berczi, V. Safety and Effectiveness of UFE in Fibroids Larger than 10 cm / V. Berczi, E. Valcseva, D. Kozics [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2015. – Vol. 38. – № 5. – P. 1152–1156.

89. Berman, J.M. Intrauterine adhesions / J.M. Berman // *Seminars in Reproductive Medicine.* – 2008. – Vol. 26. – № 4. – P. 349–355.

90. Bernacchioni, C. Sphingosine 1-phosphate signaling in uterine fibroids: implication in activin A pro-fibrotic effect / C. Bernacchioni, P. Ciarmela, V. Vannuzzi // *Fertil. and Steril.* – 2021. – Vol. 115. – № 6. – P. 1576–1585.

91. Bondagji, N.S. Replication of GWAS loci revealed the moderate effect of TNRC6B locus on susceptibility of Saudi women to develop uterine leiomyomas. N.S. Bondagji, F. A. Morad, A.A. Al-Nefaei [et al.] // *J. Obstet. Gynecol. Res.* – 2017. – № 43. – P. 330–338.

92. Borah, B.J. Comparative effectiveness of uterine leiomyoma procedures using a large insurance claims database / B.J. Borah, X. Yao, S.K. Laughlin-Tommaso [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 130. – № 5. – P. 1047–1056.

93. Borahay, M.A. Estrogen Receptors and Signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications / M.A. Borahay, M.R. Asoglu, A. Mas [et al.] // *Reprod Sci.* – 2017. – Vol. 24 – № 9. – P. 1235–1244.

94. Borahay, M.A. Signaling pathways in leiomyoma: understanding pathobiology and implications for therapy / M.A., Borahay, A. Al-Hendy, G.S. Kilic [et al.] // *Mol. Med.* – 2015. – Vol. 21. – P. 242–256.
95. Bukulmez, O. Inflammatory Status Influences Aromatase and Steroid Receptor Expression in Endometriosis / O. Bukulmez, D.B. Hardy, B.R. Carr [et al.] // *Endocrinology.* – 2008. – 149. – № 3. – P. 1190–1204.
96. Cao, M. Monitoring Leiomyoma Response to Uterine Artery Embolization Using Diffusion and Perfusion Indices from Diffusion-Weighted Imaging / M. Cao, L. Qian, X. Zhang // *Biomed Res Int.* – 2017. – P. 3805073.
97. Carpini, G. D. The association between childbirth, breastfeeding, and uterine fibroids: an observational study / G. D. Carpini, S. Morini, M. Papiccio [et al.] // *Sci Rep.* – 2019. – Vol. 9. – № 1. – P. 10117.
98. Chen, R. The effects and costs of laparoscopic versus abdominal myomectomy in patients with uterine fibroids: a systematic review and meta-analysis / R. Chen, Z. Su, L. Yang [et al.] // *BMC Surg.* – 2020. – № 20. – P. 55.
99. Chiang, C. Diabetes mellitus risk after hysterectomy / C. Chiang, W. Chen, I. Tsai // *Medicine (Baltimore).* – 2021. – Vol. 100. – № 4. – P. e24468.
100. Chill, H.H. The Rising Phoenix-Progesterone as the Main Target of the Medical Therapy for Leiomyoma / H.H. Chill [et al.] // *BioMed Research International.* – 2017. – P. 4705164.
101. Chodankar, R. Biomarkers in abnormal uterine bleeding / R. Chodankar, H. Critchley // *Biol Reprod.* – 2019. – Vol. 101. – №6. – P. 1155–1166.
102. Choi, H.J. Is Uterine Artery Embolization for Patients with Large Myomas Safe and Effective? A Retrospective Comparative Study in 323 Patients/ H.J. Choi, G.S. Jeon, M.D. Kim [et al.] // *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* – 2013. – Vol. 4. – № 6. – P. 772–778.
103. Chung, Y.J. Development of a Model for the Prediction of Treatment Response of Uterine Leiomyomas after Uterine Artery Embolization / Y.J. Chung, S.Y. Kang, H.J. Chun [et al.] // *Int J Med Sci.* – 2018. – Vol. 15. – № 14. – P. 1771–1777.

104. Ciarmela, P. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications / P. Ciarmela, S. Islam, F.M. Reis [et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2011. – Vol. 17. – № 6. – P. 772–790.
105. Ciarmela, P. Uterine fibroid vascularization: from morphological evidence to clinical implications / P. Ciarmela, G. Delli Carpini, S. Greco [et al.] // *RBMO*. – 2021. – Vol. 44. – № 2. – P. 281–294.
106. Ciebiera, M. Role of transforming growth factor beta in uterine fibroid biology / M. Ciebiera, M. Włodarczyk, M. Wrzosek [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18. – № 11. – P. 24–35.
107. Ciebiera, M. The role of magnetic resonance-guided focused ultrasound in fertility-sparing treatment of uterine fibroids—current perspectives / M. Ciebiera, T. Łoziński // *Ecancermedicalscience*. – 2020. – № 14. – P. 1034.
108. Ciebiera, M. The Role of miRNA and Related Pathways in Pathophysiology of Uterine Fibroids—From Bench to Bedside / M. Ciebiera, M. Włodarczyk, S. Zgliczyński // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21. – №8. – P. 3016.
109. Ciebiera, M. The Role of Tumor Necrosis Factor α in the Biology of Uterine Fibroids and the Related SymptomsInt / M. Ciebiera, M. Włodarczyk, M. Zgliczyńska // *J Mol Sci.* – 2018. – Vol. 19. – №12. – P. 3869.
110. Commandeur, A.E. Teixeira Epidemiological and genetic clues for molecular mechanisms involved in uterine leiomyoma development and growth / A.E. Commandeur, A.K. Styer, J.M. Teixeira // *Hum. Reprod. Update*. – 2015. – Vol. 21. – № 5. – P. 593–615.
111. Costa, K.R. Endovascular treatment of uterine myomatosis: a systematic review / K.R. Costa, P.B. Metzger // *J Vasc Bras.* – 2020. – № 19. – P. e20190149
112. Cramer, S.F. Association of seedling myomas with myometrial hyperplasia / S.F. Cramer, L. Mann, E. Calianese [et al.] // *Human Pathology*. – 2009. – Vol. 40. – № 2. – P. 218–225.

113. Cruz, De La M.S. Uterine fibroids: diagnosis and treatment / M.S. De La Cruz, E.M. Buchanan // *Am Fam Physician*. – 2017. – Vol. 95. – №. 2. – P. 100–107.
114. Czuczwar, P. Predicting the results of uterine artery embolization: correlation between initial intramural fibroid volume and percentage volume decrease / P. Czuczwar, S. Woźniak, P. Szkodziak [et al.] // *Prz Menopauzalny*. – 2014. – Vol. 13. – № 4. – P. 247–252.
115. D’hoorea, T. Long-term outcome and pre-interventional predictors for late intervention after uterine fibroid embolization / T. D’hoorea, D. Timmermanb, A. Laenenc // *EJOG*. – 2020. – Vol. 247. – P. 149–155.
116. Daniels, J. Uterine artery embolization or myomectomy for women with uterine fibroids: Four-year follow-up of a randomised controlled trial / J. Daniels, L. J. Middleton, V. Cheed // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*: X. – 2022. – Vol. 13. – P. 100139.
117. Das, C.J. Endovascular uterine artery interventions / C.J. Das, D. Rathinam, S. Manchanda // *Indian J Radiol Imaging*. – 2017. – Vol. 27. – № 4. – P. 488–495.
118. Das, R. Randomised Controlled Trial of Particles Used in Uterine fibroid Embolisation (PURE): Non-Spherical Polyvinyl Alcohol Versus Calibrated Microspheres / R. Das, A. Wale, S.A. Renani [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol*. – 2022. – Vol. 45. – № 2. – P. 207–215.
119. Davis, M.R. Reintervention Rates After Myomectomy, Endometrial Ablation, and Uterine Artery Embolization for Patients with Uterine Fibroids Matthew / R. Davis, A.M. Soliman, J. Castelli-Haley // *J. Womens Health (Larchmt)*. – 2018. – Vol. 27. – № 10. – P. 1204–1214.
120. Dawood, N.S. Comparison of vaginal and abdominal hysterectomy: peri- and post-operative outcome / N.S. Dawood, R. Mahmood, N. Haseeb // *J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad*. – 2009. – Vol. 21. – P. 116–120.
121. de Bruijn, A.M. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 10-year outcomes from the randomized

EMMY trial / A.M. de Bruijn, W.M. Ankum, J.A. Reekers [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – Vol. 215. – № 6. – P. 745.e1–745.e12.

122. Dessouky, R. Management of uterine adenomyosis: current trends and uterine artery embolization as a potential alternative to hysterectomy / R. Dessouky, S.A. Gamil, M.G. Nada [et al.] // *Insights Imaging.* – 2019. – Vol. 10. – № 1. – P. 48.

123. Doğanay, M. Comparison of female sexual function in women who underwent abdominal or vaginal hysterectomy with or without bilateral salpingo-oophorectomy / M. Doğanay, D. Kokanalı, M.K. Kokanalı // *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* – 2019. – Vol. 48. – № 1. – P. 29–32.

124. Dragoo, D.D. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome / Cowden Syndrome: Genomics, Oncogenesis, and Imaging Review for Associated Lesions and Malignancy / D.D. Dragoo, A. Taher, V.K. Wong [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2021. – Vol. 13. – № 13. – P. 3120.

125. Dutton, S. A UK multicentre retrospective cohort study comparing hysterectomy and uterine artery embolisation for the treatment of symptomatic uterine fibroids (HOPEFUL study): main results on medium-term safety and efficacy S. Dutton, A. Hirst, K. [et al.] // *BJOG.* – 2007. – Vol. 114. – № 11. – P. 1340–1351.

126. Editor, G. Fibroid Expulsion after Uterine Artery Embolization / G. Editor, R.K. Ryu // *Semin Intervent Radiol.* – 2019. – Vol. 36. – № 2. – P. 126–132.

127. Edwards, R.D. Uterine-artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids / R.D. Edwards, J.G. Moss, M.A. Lumsden [et al.] // *N Engl J Med.* – 2007. – № 356. – P. 360–370.

128. Elkafas, H. Origin of Uterine Fibroids: Conversion of Myometrial Stem Cells to Tumor-Initiating Cells / H. Elkafas, Y. Qiwei, A. Al-Hendy // *Semin Reprod Med.* – 2017. – Vol. 35. – № 6. – P. 481–486.

129. Ferrero, H. HMGA2 involvement in uterine leiomyomas development through angiogenesis activation / H. Ferrero // *Fertility and Sterility.* – 2020. – Vol. 114. – № 3. – P. 974 – 975.

130. Fonseca, M.C.M. Uterine artery embolization and surgical methods for the treatment of symptomatic uterine leiomyomas: a systemic review and meta-analysis followed by indirect treatment comparison / M.C.M. Fonseca, R. Castro, M. Machado // *Clin Ther.* – 2017. – Vol. 39. – № 7. – P. 1438–1455.e2.
131. Fonseca-Moutinho, J.A. Abnormal uterine bleeding as a presenting symptom is related to multiple uterine leiomyoma: an ultrasound-based study / J.A. Fonseca-Moutinho [et al.] // *Int. J. Womens Health.* – 2013. – Vol. 18. – № 5. – P. 689–694.
132. Forsgren, C. The Impact of Robotic Assisted Total Laparoscopic Hysterectomy on Pelvic Floor Function and Sexual Function / Forsgren, C. // *J. of Minimally Invasive Gyn.* – 2019. – Vol. 26. – № 7. – P. 62–63.
133. Fortin, C. Falcone Alternatives to hysterectomy: The burden of fibroids and the quality of life / C. Fortin, R. Flyckt, T. Falcone // *Best Pract. & Res. Clin. Obstet. & Gynaecol.* – 2018. – № 46. – P. 31–42.
134. Freytag, D. Uterine fibroids and infertility / D. Freytag, V. Günther, N. Maass [et al.] // *Diagnostics.* – 2021. – Vol. 11. – № 8. – P. 1455.
135. Froeling, V. Outcome of uterine artery embolization versus MR-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroids: long-term results / V. Froeling, K. Meckelburg, N.F. Schreiter [et al.] // *Eur J Radiol.* – 2013. – № 82. – P. 2265–2269.
136. Funaki, K. Clinical outcomes of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine myomas: 24-month follow-up / K. Funaki, H. Fukunishi, K. Sawada // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2009. – № 34. – P. 584–589.
137. Fusca, L. The Effectiveness of Tranexamic Acid at Reducing Blood Loss and Transfusion Requirement for Women Undergoing Myomectomy: A Systematic Review and Meta-analysis / L. Fusca [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* – 2019. – Vol. 41. – № 8. – P. 1185–1192. e1.
138. Galindo, L.J. HMGA2 and MED12 alterations frequently co-occur in uterine leiomyomas / L.J. Galindo, T. Hernández-Beeftink, A. Salas // *Gynecol Oncol.* – 2018. – Vol. 150. – № 3. – P. 562–568.

139. George, J.W. Integrated Epigenome, Exome, and Transcriptome Analyses Reveal Molecular Subtypes and Homeotic Transformation in Uterine Fibroids / J.W. George, H. Fan, B. Johnson [et al.] // *Cell Rep.* 2019. – Vol. 29. – №12. – P. 4069–4085.e6.
140. Gingold, J.A. Minimally Invasive Approaches to Myoma Management / J.A. Gingold, N.-A. Gueye, T. Falcone // *J. Minim. Invasive. Gynecol.* – 2018. – Vol. 25. – № 2. – P. 237 – 250.
141. Giuliani, E. Epidemiology and management of uterine fibroids / E. Giuliani, S. As-Sanie, E.E. Marsh // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2020. – № 149. – № 1. – P. 3–9.
142. Glaser, L.M. Laparoscopic myomectomy and morcellation: A review of techniques, outcomes, and practice guidelines / L.M. Glaser, J. Friedman, S. Tsai [et al.] // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – № 46. – P. 99–112.
143. Gonsalves, C. Uterine artery embolization for treatment of symptomatic fibroids / C. Gonsalves // *Semin Intervent Radiol.* – 2008. – Vol. 25. – № 4. – P. 369–377.
144. Goodwin, S.C. Uterine artery embolization for treatment of leiomyomata: long-term outcomes from the FIBROID Registry / S.C. Goodwin, J.B. Spies, R. Worthington-Kirsch [et al.] // *Obstet Gynecol.* –2008. – № 111. – P. 22–33.
145. Grube, M. Uterine Fibroids – Current Trends and Strategies / M. Grube [et al.] // *Surgical Technology International.* – 2019. – Vol. 34. – P. 257–263.
146. Harnod, T. Hysterectomies Are Associated with an Increased Risk of Depression: A Population-Based Cohort Study / T. Harnod, W. Chen, J. Wang [et al.] // *J Clin Med.* – 2018. – Vol. 7. – № 10. – P. 366.
147. Havryliuk, Y. Symptomatic Fibroid Management: Systematic Review of the Literature / Y. Havryliuk, R. Setton, J. J. Carlow // *JSLs.* 2017. – Vol. 21. – № 3. – P. e2017.00041.
148. Hehenkamp, W.J. Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy/ W.J. Hehenkamp, N.A.

Volkers, F.J. Broekmans [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 22. – № 7. – P. 1996–2005.

149. Hehenkamp, W.J. Sexuality and body image after uterine artery embolization and hysterectomy in the treatment of uterine fibroids: a randomized comparison / W.J. Hehenkamp, N.A. Volkens, W. Bartholomeus [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2007. – Vol. 30. – P.866–875.

150. Hehenkamp, W.J. Symptomatic uterine fibroids: treatment with uterine artery embolization or hysterectomy—results from the randomized clinical Embolisation versus Hysterectomy (EMMY) trial. / W.J. Hehenkamp, N.A. Volkens, E. Birnie [et al.] // *Radiology.* – 2008. – № 246. – P. 823–832.

151. Hehenkamp, W.J. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids (EMMY trial): Peri- and postprocedural results from a randomized control trial / W.J. Hehenkamp, N.A. Volkens, P.F. Donderwinkel [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2005. – Vol. 193. – № 5. – P. 1618–1629.

152. Hickey, M. What is the place of uterine artery embolization in the management of symptomatic uterine fibroids? / M. Hickey, I. Hammond // *Aust. N Z J Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 48. – № 4. – P. 360–368.

153. Himiniuc, L.M. Transradial embolization, an underused type of uterine artery embolization approach: a systematic review / L.M. Himiniuc, M. Murarasu, B. Toma // *Medicina (Kaunas).* – 2021. – Vol. 57. – № 2. – P. 83.

154. Hirst, A. 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 /A. Hirst, S. Dutton, O. Wu [et al.] // *The HOPEFUL study. Health Technol Assess.* – 2008. – Mar. – Vol. 12. –№ 5. – P.1–248.

155. Holdsworth-Carson, S.J. Clonality of smooth muscle and fibroblast cell populations isolated from human fibroid and myometrial tissues / S.J. Holdsworth-Carson, M. Zaitseva, B.J. Vollenhoven [et al.] // *MHR Basic Sci. Reprod. Med.* – 2014. – №20. – P. 250–259.

156. Huang, H.K. Increased Risk of Venous Thromboembolism in Women with Uterine Leiomyoma: A Nationwide, Population-Based Case-Control Study / H.K. Huang [et al.] // *Acta Cardiologica Sinica*. – 2018. – Vol. 34. – № 1. – P. 66–76.
157. Ikhenya, D.E. Literature Review on the Role of Uterine Fibroids in Endometrial Function / D.E. Ikhenya, S.E. Bulun // *Reprod Sci*. – 2018. – Vol. 25. – №5. – P. 635–643.
158. Inoue, S. Submucosal Myoma Treatment for Women Who Wish to have Children in the Future Nodule Dissection Centripetal Cutting Method of TCR (Transcervical Resection) / S. Inoue // *Surg J (NY)*. – 2020. – Vol. 6. – №1. – P. 58–S70.
159. Islam, M.S. Growth factors and pathogenesis / M. S. Islam [et al.] // *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. – 2016. – Vol. 34. – P. 25–36.
160. Islam, S. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics / S. Islam, A. Ciavattini, F. Petraglia [et al.] // *Human Reproduction Update*. – 2018. – Vol. 24. – №1. – P. 59–85.
161. Islam, S. Selective Progesterone Receptor Modulators—Mechanisms and Therapeutic Utility / S. Islam, S. Afrin, S.I. Jones [et al.] // *Endocr Rev*. – 2020. – Vol. 41. – № 5. – P. bnaa012
162. Jain, D. Mifepristone Therapy in Symptomatic Leiomyomata Using a Variable Dose Pattern with a Favourable Outcome / D. Jain // *Journal Midlife Health*. – 2018. – Vol. 9. – № 2. – P. 65–71.
163. Jayakrishnan, K. Submucous fibroids and infertility: Effect of hysteroscopic myomectomy and factors influencing outcome / K. Jayakrishnan, V. Menon, D. Nambiar // *J Hum Reprod Sci*. – 2013. – Vol. 6. – № 1. – P. 35–39.
164. Jun, F. Uterine artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids: a randomized controlled trial and a meta-analysis of the literature / Jun F, Yamin L, Xinli X [et al.] // *Arch Gynecol Obstet*. – 2012. – Vol. 285. – № 5. – P. 1407–1413.

165. Karlsen, K. Fertility after uterine artery embolization of fibroids: a systematic review / K. Karlsen, A. Hrobjartsson, M. Korsholm // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2018. – Vol. 297. – № 1. – P. 13–25.
166. Kashtan, C. Multidisciplinary Management of Alport Syndrome: Current Perspectives / C. Kashtan // *J Multidiscip Healthc.* – 2021. – № 14. – P. 1169–1180.
167. Katsumori, T. First Versus Second Uterine Artery Embolization for Symptomatic Leiomyoma / T. Katsumori, H. Miura, S. Asai [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* 2017 –. Vol. 209. – № 3. – P. 684–689.
168. Kazemi, F. Effect of Hysterectomy due to Benign Diseases on Female Sexual Function: A Systematic Review and Meta-analysis / F. Kazemi, Z. Alimoradi, S. Tavakolian // *J. of Minimally Invasive Gyn.* – 2021. – P. S1553-4650(21)01233–4.
169. Keshavarzi, F. Association of ACE I/D and AGTR1 A1166C gene polymorphisms and risk of uterine leiomyoma: a case-control study / F. Keshavarzi, B. Teimoori, F. Farzaneh [et al.] // *Asian Pac J Cancer Prev.* – 2019. – Vol. 20. – № 9. – P. 2595-2599.
170. Kim, H. Clinical outcomes of hysterectomy for benign diseases in the female genital tract: 6 years' experience in a single institute / H. Kim, Y. Koo, D. Lee // *Yeungnam Univ J Med.* – 2020. – Vol. 37. – № 4. – P. 308–313.
171. Kim, H.S. Long-term efficacy and safety of uterine artery embolization in young patients with and without uteroovarian anastomoses / H.S. Kim, B.E. Paxton, J.M. Lee // *J Vasc Interv Radiol.* – 2008. – Vol.19 (2 Pt 1). – P.195–200.
172. Kim, M.D. Long-term results of symptomatic fibroids treated with uterine artery embolization: in conjunction with MR evaluation / M.D. Kim, H.S. Lee, M.H. Lee [et al.] // *Eur J Radiol.* – 2010. – 73. – № 2. – P. 339– 344.
173. Kim, Y.S. Uterine Artery Embolization for Pedunculated Subserosal Leiomyomas: Evidence of Safety and Efficacy / Y.S. Kim, K. Han, M.D. Kim // *J Vasc Interv Radiol.* – 2018. – Vol. 29. – № 4. – P. 497–501.

174. Kirschen, G.W. Vascular biology of uterine fibroids: connecting fibroids and vascular disorders / G.W Kirschen, A. AlAshqar, M. Miyashita-Ishiwata [et al.] // *Reproduction*. – 2021. – Vol. 162. – №2. – P.1–18.
175. Kohi, M.P. Updates on Uterine Artery Embolization / M.P. Kohi, J.B. Spies // *Semin. Intervent. Radiol.* – 2018. – Vol. 35. – №. 1. – P. 48–55.
176. Kovacsik, H.V. Evaluation of changes in sexual function related to uterine fibroid embolization (UFE): results of the EFUZEN study / H.V. Kovacsik, D. Herbreteau, S. Bommart [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2017. – Vol. 40. – № 8. – P. 1169–1175.
177. Kröncke, T. Uterine Artery Embolization (UAE) for Fibroid Treatment – Results of the 7th Radiological Gynecological Expert Meeting T. Kröncke, M. David / *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2019. – Vol. 79. – № 7. – P. 688–692.
178. Laberge, P.Y. Burden of symptomatic uterine fibroids in Canadian women: A cohort study / P.Y. Laberge, G.A. Vilos, A.G. Vilos [et al.] // *Cur. Med. Res. and Opin.* – 2016. – Vol. 32. – № 1. – P. 165–175.
179. Lacayo, E.A. Leiomyoma Infarction after Uterine Artery Embolization: Influence of Embolic Agent and Leiomyoma Size and Location on Outcome / E.A. Lacayo, D.L. Richman, M.R. Acord // *J. of Vascular and Interventional Radiology*. – 2017. – Vol. 28. – № 7. – P. 1003–1010.
180. Laganà, A.S. Epigenetic and genetic landscape of uterine leiomyomas: a current view over a common gynecological disease. /A.S. Laganà, D. Vergara, A. Favilli // *Arch Gynecol Obstet.* – 2017. – Vol. 296. – № 5. – P. 855–867.
181. Lasmar, R.B. / The role of leiomyomas in the genesis of abnormal uterine bleeding (AUB) // R.B. Lasmar, B.P. Lasmar. – *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2017. – № 40. – P. 82–88.
182. Laughlin, S.K. New directions in the epidemiology of uterine fibroids / S.K. Laughlin, J.C. Schroeder, D.D. Baird // *Semin. Reprod. Med.* – 2010. – Vol. 28. – № 3. – P. 204–217.

183. Laughlin-Tommaso, S.K. Non-surgical Management of Myomas / S.K. Laughlin-Tommaso // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2018. – Vol. 25. – № 2. – P. 229–236.
184. Lavian, J.D. Comparing Perioperative Outcomes of Uterine Artery Embolization and Hysterectomy in Insurer and Demographically Diverse Populations: A Retrospective, Multi-Center Database Study / J.D. Lavian, M. Sighary, S. Mooney [et al.] // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12. – №6. – P. e8653.
185. Lebovitz, O. Predictors of reproductive outcomes following myomectomy for intramural fibroids / O. Lebovitz [et al.] // *Reproductive BioMedicine.* – 2019. – Vol. 39. – № 3. – P. 484–491.
186. Leistico, J.R. Epigenomic tensor predicts disease subtypes and reveals constrained tumor evolution / J.R. Leistico, P. Saini, C.R. Futtner [et al.] // *Cell Rep.* – 2021. – Vol. 34. – № 13. – P.108927.
187. Lethaby, A. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids / A. Lethaby, L. Puscasiu, B. Vollenhoven // *Cochrane Database Systematic Reviews.* – 2017. – Vol. 11 – CD 000547.
188. Li, Y. HMGA2-mediated tumorigenesis through angiogenesis in leiomyoma / Y. Li, W. Qiang, B.B. Griffin // *Fertility and Sterility.* – 2020. – Vol. 114. – № 5. – P. 1085–1096.
189. Liu, C. Different dosages of mifepristone versus enantone to treat uterine fibroids / C. Liu, Q. Lu, H. Qu [et al.] // *Medicine (Baltimore).* 2017. – Vol. 96. – № 7. – P. e6124.
190. Lohle, P.N. Long-term outcome of uterine artery embolization for symptomatic uterine leiomyomas / P.N. Lohle, M.J. Voogt, J. De Vries // *J. Vasc. Interv Radiol.* – 2008. – Vol.19. – № 3. – P.319–326.
191. Luo, Y.H. Deep Learning Based on MR Imaging for Predicting Outcome of Uterine Fibroid Embolization / Y.H. Luo, I.L. Xi, R. Wang[et al.] // *J. of Vascular and Interventional Radiology.* – 2020. – Vol. 31. – № 6, P. 1010-1017.e3

192. Machado-Lopez, A. Molecular and Cellular Insights into the Development of Uterine Fibroids / A. Machado-Lopez, C. Simón, A. Mas // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22. – № 16. – P. 8483.
193. Maciel, C. Preprocedural MRI and MRA in planning fibroid embolization / C. Maciel, Y.Z. Tang, A. Sahdev // *Diagn Interv Radiol.* – 2017. – Vol. 23. – №2. – P. 163–171.
194. Maheux-Lacroix, S. Uterine artery embolization complicated by uterine perforation at the site of previous myomectomy / S. Maheux-Lacroix, M. Lemyre, P.Y. Laberge [et al.] // *J. Minim. Invasive. Gynecol.* – 2012. – Vol. 19. – № 1. – P. 128–130.
195. Mailli, L. Predicting the Fibroid-Migratory Impact of UAE: Role of Pre-embolization MRI Characteristics / L. Mailli, E.Y. Auyoung, S.A. Angileri // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2020. – Vol. 43. – № 3. – P. 453–458.
196. Mäkinen, N. Characterization of MED12, HMGA2, and FH alterations reveals molecular variability in uterine smooth muscle tumors / N. Mäkinen, K. Kämpjärvi, N. Frizzell [et al.] // *Mol Cancer.* – 2017. – Vol. 16. – №1. – P. 101.
197. Malek-Mellouli, M. Hysteroscopic myomectomy / M. Malek-Mellouli, F.B. Amara, A. Youssef. [et al.] // *Tunis Med.* – 2012. – № 90. – P. 458–462.
198. Mara, M. Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy / M. Mara, J. Maskova, Z. Fucikova [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2008. – № 31. – P. 73–85.
199. Mara, M. Uterine artery embolization versus laparoscopic uterine artery occlusion: the outcomes of a prospective, nonrandomized clinical trial / M. Mara, K. Kubinova, J. Maskova [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radio.* – 2012. – № 35. – P. 1041–1052.
200. Margueritte, F. Time to conceive after myomectomy: should we advise a minimum time interval? A systematic review / F. Margueritte, C. Adam, A. Fauconnier [et al.] // *Reprod Biomed Online.* – 2021. – Vol. 43. – № 3. – P. 543–552.

201. Marín-Sánchez, P. Conservative management of vesico-vaginal fistula after uterine and partial bladder necrosis due to embolization as a treatment for postpartum hemorrhage. / P. Marín-Sánchez, M.L. Sánchez-Ferrer // *Int. Urogynecol. J.* – 2015. – Vol. 26. – № 5. – P. 773–774.

202. Marsh, E.E. Prevalence, and Treatment of Uterine Fibroids: A Survey of U.S. Women / E.E. Marsh, A. Al-Hendy, D. Kappus [et al.] // *J. Women's Health* – 2018. – № 27. – P. 1359–1367

203. Martin, J. Complications and reinterventions in uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids: a literature review and meta analysis / J. Martin, K. Bhanot, S. Athreya // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2013. – Vol. 36. – № 2. – P. 395– 402.

204. Martín-Merino, E. The incidence of hysterectomy, uterus-preserving procedures and recurrent treatment in the management of uterine fibroids / E. Martín-Merino, L.A.G. Rodríguez, M.A. Wallander // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2015. – № 194. – P.147–152.

205. Mas, A. Updated approaches for management of uterine fibroids / Mas A. [et al.] // *International journal of women's health.* – 2017. – Vol. 9. – P. 607–617.

206. McLucas, B. Anti-Müllerian hormone levels before and after uterine artery embolization / B. McLucas [et al.] // *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies.* – 2018. – Vol. 27. – № 3. – P. 186–190.

207. McWilliams, M.M. Recent Advances in Uterine Fibroid Etiology / McWilliams M.M., Chennathukuzhi V.M. // *Semin Reprod Med.* – 2017. – Vol. 35 – №2. – P. 181–189.

208. Mello, J.B.H. MicroRNAs involved in the HMGA2 deregulation and its co-occurrence with MED12 mutation in uterine leiomyoma / J.B.H. Mello, M.C. Barros-Filho, F.B. Abreu [et al.] // *Mol Hum Reprod.* – 2018. – Vol. 24. – № 11. – P. 556-563.

209. Mints, M. Expression of aquaporin-1 in endometrial blood vessels in menorrhagia / M. Mints, A. Hildenbrand, L.P. Lalitkumar [et al.] // *Int.J. Mol. Med.* – 2007. – № 19. – P. 407–11.

210. Mitchell, C.N.C. Mechanical stiffness augments ligand-dependent progesterone receptor B activation via MEK 1/2 and Rho/ROCK-dependent signaling pathways in uterine fibroid cells / C.N.C. Mitchell, S. Islam, S. Afrin [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2021. – Vol. 116 - №. 1. – P. 255–265.

211. Miyashita-Ishiwata, M. Hypoxia induces angiogenesis and proliferation in uterine fibroid cells / M. Miyashita-Ishiwata, E. Sabeh, S. Afrin // *Fertil. and Steril.* – 2021. – Vol. 116. – № 3. – P. e12

212. Moos, J.G. Randomised comparison of uterine artery embolization (UAE) with surgical treatment in patients with symptomatic uterine fibroids (REST trial): 5-year results / J.G. Moos, K.G. Cooper [et al.] // *BJOG*. – 2011. – № 118. – P. 936–944.

213. Moravek, M.B. Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications / M.B. Moravek, P. Yin, M. Ono [et al.] // *Hum Reprod Update*. – 2015. – Vol.21 (1). – P.1–12.

214. Moravek, M.B. Paracrine Pathways in Uterine Leiomyoma Stem Cells Involve Insulinlike Growth Factor 2 and Insulin Receptor A / M.B. Moravek, P. Yin, J.S. Coon // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2017. – Vol. 102. – №5. – P. 1588–1595.

215. Moss, J. Uterine artery embolization for heavy menstrual bleeding / J. Moss, A. Christie // *Womens Health*. – 2016. – Vol. 12. – №1. – P. 71–77.

216. Motamedfar, A. Impact of grayscale and Doppler ultrasound characteristics on reducing the size of tumors in the treatment of uterine fibroids by uterine artery embolization / A. Motamedfar, M.M. Gharibvand, S. Tamiz // *Contemp Oncol (Pozn)*. – 2019. – Vol. 23. – № 1. – P. 32–36.

217. Moyo, M.B. Altered chromatin landscape and enhancer engagement underlie transcriptional dysregulation in MED12 mutant uterine leiomyomas / M.B. Moyo, J.B. Parker, D. Chakravarti // *Nat Commun*. – 2020. – № 11. – P. 1019.

218. Murji, A. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids / A. Murji, L. Whitaker, T. L. Chow // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2017. – Vol. 4. – № 4. – P. CD010770.

219. Naguib, N.N. Leiomyoma volume changes at follow-up after uterine artery embolization: correlation with the initial leiomyoma volume and location / N.N. Naguib, E. Mbalisike, N.E. Nour-Elodin [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2010. – Vol. 21. – № 4. – P.490–495.

220. Namkung, J. Multidisciplinary Approach in Large-sized Submucosal Myoma: Hysteroscopic Myomectomy after Uterine Artery Embolization / J. Namkung, S.Y. Kang, Y.J. Chung // *J. of Minimally Invasive Gynecology.* – 2019. – Vol. 26. – № 4. – P. 643–647.

221. Narayan, A. Uterine artery embolization versus abdominal myomectomy: a long-term clinical outcome comparison / A. Narayan, A.S. Lee, G.P. Kuo [et al.] // *J Vasc Interv Radiol.* – 2010. – № 21. P. 1011–1017.

222. Nassiri, N. An Academic Tertiary Referral Center's Experience with a Vascular Surgery-Based Uterine Artery Embolization Program / N. Nassiri [et al.] // *Annals of Vascular Surgery.* – 2018. – № 52. – P. 90–95.

223. Navarro, A. The role of uterine fibroids in human endometrial angiogenesis / A. Navarro, A. Al-Hendy // *Fertil. and Steril.* – 2020. – Vol. 114. – № 3. – P. e236.

224. Navarro, A. Understanding the Impact of Uterine Fibroids on Human Endometrium Function / A. Navarro, M.V. Bariani, Q. Yang [et al.] // *Front. Cell Dev. Biol.* – 2021. – Vol. 9. – P. 633180.

225. Nozu, K. Characterization of contiguous gene deletions in COL4A6 and COL4A5 in Alport syndrome-diffuse leiomyomatosis / K. Nozu, S. Minamikawa, S. Yamada [et al.] // *J. of Hum. Gen.* – 2017. – Vol. 62. – P. 733–735

226. Okeigwe, I. PLIN2 Functions As a Novel Link Between Progesterone Signaling and Metabolism in Uterine Leiomyoma Cells / I. Okeigwe, S. Bulun, S. Liu // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2019. – Vol. 104. – № 12. – P. 6256–6264.

227. Omar, M. Myometrial progesterone hyper-responsiveness associated with increased risk of human uterine fibroids / M. Omar, A. Laknaur, A. Al-Hendy [et al.] // *BMC Womens Health.* – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 92.

228. Ooi, A. Advances in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) research. / A. Ooi // *Semin. Cancer Biol.* – 2020. – № 61. – P. 158–166.
229. Overhagen van Hans, Reekers J.A. Uterine Artery Embolization for Symptomatic Leiomyomata / van H. Overhagen, J.A. Reekers / *CardioVascular and Interventional Radiology.* – 2015. – Vol. 38. – № 3. – P. 536–542.
230. Park, J. Effects of High-Intensity-Focused Ultrasound Treatment on Benign Uterine Tumor / J. Park [et al.] // *Journal of Korean Medical Science.* – 2016. – Vol. 31. – № 8. – P. 1279–1283.
231. Patetta, M.A. Initial experience with HydroPearl microspheres for uterine artery embolization for the treatment of symptomatic uterine fibroids / M.A. Patetta, A.J. Isaacson, J.K. Stewart // *CVIR Endovasc.* – 2021. – № 4. – P. 32.
232. Paul, P.G. Laparoscopic Myomectomy for a Plethora of Submucous Myomas / P.G. Paul, G. Paul, K.T. Radhika [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2017. – Vol. 24. – № 6. – P. 893-894.
233. Plewka, A. Processes of apoptosis and cell proliferation in uterine myomas originating from reproductive and perimenopausal women / A. Plewka, D. Plewka, P. Madej // *Folia Histochem Cytobiol.* – 2011. – Vol. 49. – № 3. – P. 398–404.
234. Ponomarenko, I. Candidate genes for age at menarche are associated with uterine leiomyoma / I. Ponomarenko, E. Reshetnikov, A. Polonikov // *Front. Genet.* 2020. – Vol. 11. – P. 512940.
235. Popovic, M. Long-term quality of life assessment among patients undergoing uterine fibroid embolization / M. Popovic, D. Berzaczy, S. Puchner [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* – 2009. – Vol. 193. – № 1. – P. 267–271.
236. Poulsen, B. Long-term follow up after uterine artery embolization for symptomatic uterine leiomyomas / B. Poulsen, T. Munk, P. Ravn [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2011. – Vol. 90. – № 11. – P. 1281–1283.
237. Pron, G. The Ontario Uterine Fibroid Embolization Trial. Part 2. Uterine fibroid reduction and symptom relief after uterine artery embolization for fi-

broids / G. Pron, J. Bennett, A. Common [et al.] // *Fertil Steril.* – 2003. – Vol. 79. – P. 120–127.

238. Protic, O. Possible involvement of inflammatory/reparative processes in the development of uterine fibroids / O. Protic, P. Toti, M.S. Islam [et al.] // *Cell Tissue Res.* – 2016. – Vol. 364. – № 2. – P. 415–427.

239. Puchar, A. Therapeutic management of uterine fibroid tumors / A. Puchar, C. Feyeux, D. Luton [et al.] // *Minerva Ginecol.* – 2016. – Vol. 68. – № 4. – P. 466–476.

240. Qiu, J. Acute pulmonary embolism in a patient with cesarean scar pregnancy after receiving uterine artery embolization: a case report / J. Qiu, Y. Fu, X. Huang // *Ther Clin Risk Manag.* – 2018. – № 14. – P. 117–120.

241. Ramdhan, R.C. Anatomical complications of hysterectomy: A review / R.C. Ramdhan, M. Loukas, R.S. Tubbs // *Clin Anat.* – 2017. – Vol. 30. – №7. – P. 946–952.

242. Ravina, J.H. Uterine fibroids embolization: results about 454 cases *Gynecol Obstet Fertil.* – 2003. – Vol. 31. – № 7– 8. – P. 597– 605.

243. Reis, F.M. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure / F.M. Reis, L.M. Coutinho, S. Vannuccini // *Hum Reprod Update.* – 2020. – Vol. 26. – № 4. – P. 565–585.

244. Ribatti, D. Hematopoietic growth factors and tumor angiogenesis / D. Ribatti, R. Tamma // *Cancer Letters.* – 2019. – Vol. 440–441. – P. 47–53.

245. Rizzello, A. A proteomic analysis of human uterine myoma / A. Rizzello, J. Franck, M. Pellegrino [et al.] // *Curr. Protein. Pept. Sci.* – 2017. – Vol. 18. – №2. – P. 167–174.

246. Rodriguez, M.B. Endometrial resection and ablation techniques for heavy menstrual bleeding / M.B. Rodriguez, A. Lethaby, M. Grigore [et al.] // *Cochrane Database Syst.* – 2019. – № 1. – P. CD001501.

247. Ruuskanen, A. Uterine artery embolisation versus hysterectomy for leiomyomas: primary and 2-year follow-up results of a randomised prospective

clinical trial / A. Ruuskanen, M. Hippelainen, P. Sipola [et al.] // *Eur Radiol.* – 2010.–№ 20. – P. 2524–2532.

248. Sabeh, M.E. Wnt/ β -catenin signaling pathway in uterine leiomyoma: role in tumor biology and targeting opportunities / M.E. Sabeh, S.K. Saha, S. Afrin [et al.] // *Mol Cell Biochem.* – 2021. – Vol. 476. – № 9. – P. 3513-3536.

249. Salas, A. Organotypic culture as a research and preclinical model to study uterine leiomyomas / A. Salas, J. López, R. Reyes [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10 – P. 5212.

250. Sandberg, E.M. Reintervention risk and quality of life outcomes after uterine-sparing interventions for fibroids: a systematic review and meta-analysis/ Sandberg E.M. [et al.] // *Fertility and sterility.* – 2018. – Vol. 109. – №. 4. – P. 698–707.

251. Saridogan, E. Surgical Treatment of Fibroids in Heavy Menstrual Bleeding / E. Saridogan // *Womens Health (Lond).* – 2016. – Vol. 12. – № 1. – P. 53–62.

252. Segars, J.H. Uterine Leiomyoma: New Perspectives on an Old Disease / J.H. Segars, A. Al-Hendy // *Semin Reprod Med.* – 2017. – Vol. 35. – №6. – P. 471-472.

253. Serres-Cousine, O. Clinical investigation of fertility after uterine artery embolization / O. Serres-Cousine, F. M. Kuijper, E. Curis [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2021. – Vol. 225. – № 4. – P. 403.e1–403.e22.

254. Shahid, R. Hysterectomy and Oophorectomy in Reproductive Age: A Cross-Sectional Study from a Tertiary Care Hospital / R. Shahid, H. Abbas, S. Mumtaz [et al.] // *Cureus.* – 2020. – Vol.12 – № 5. – P. e8344.

255. Shamy, T.E. The impact of uterine artery embolization on ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis / T.E. Shamy, S.A.K. Amer, A.A. Mohamed // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2020. – Vol. 99. – № 1. – P. 16–23.

256. Sheikh, G.T. Angiographic Detection of Utero-Ovarian Anastomosis and Influence on Ovarian Function After Uterine Artery Embolization / G.T. Sheikh,

A. Najafi, M. Cunier [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol.* –2020. – Vol. 43. – № 2. – P. 231–237.

257. Silberzweig, J.E. Management of uterine fibroids: a focus on uterine-sparing interventional techniques / J.E. Silberzweig, D.K. Powell, A.H. Matsumoto [et al.] // *Radiology.* – 2016. – Vol. 280. – № 3. – P. 675–692.

258. Singh, S.S. Contemporary management of uterine fibroids: focus on emerging medical treatments / S.S. Singh, L. Belland // *Curr Med Res Opin.* – 2016. – Vol. 32. – № 4. – P. 797.

259. Siskin, G.P. A prospective multicenter comparative study between myomectomy and uterine artery embolization with polyvinyl alcohol microspheres: long-term clinical outcomes in patients with symptomatic uterine fibroids / G.P. Siskin, R.D. Shlansky-Goldberg, S.C. Goodwin [et al.] // *J Vasc Interv Radiol.* – 2006. – № 17. – P. 1287–1295.

260. Smeets, A.J. Safety and effectiveness of uterine artery embolization in patients with pedunculated fibroids / A.J. Smeets, R.J. Nijenhuis, P.F. Boekkooi [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2009. – Vol. 20. – № 9. – P. 1172– 1175.

261. Spies, J.B. Current Role of Uterine Artery Embolization in the Management of Uterine Fibroids / J.B. Spies // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 59. – №1. – P. 93–102.

262. Spies, J.B. Outcomes from leiomyoma therapies: comparison with normal controls / J.B. Spies, L.D. Bradley, R. Guido [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 116. – P. 641–652.

263. Spies, J.B. The FIBROID registry: symptom and quality-of-life status 1 year after therapy / J.B. Spies, E.R. Myers, R. Worthington-Kirsch [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2005. – № 106. – P. 1309–1318.

264. Steiner, A.Z. Impact of female age and nulligravidity on fecundity in an older reproductive age cohort / A.Z. Steiner, A.M.Z. Jukic // *Fertil Steril.* – 2016. – Vol. 105. – № 6. – P. 1584–1588.e1.

265. Stewart, E.A. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review/ E.A. Stewart [et al.] // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2017. – Vol. 124. – №. 10. – P. 1501 – 1512.
266. Stewart, J.K. Uterine Artery Embolization for Uterine Fibroids: A Closer Look at Misperceptions and Challenges / J.K. Stewart // *Tech Vasc Interv Radiol*. – 2021. – Vol. 24. – № 1. – P. 100725.
267. Szkodziak, P. Minimally invasive procedures in the management of uterine fibroids / P. Szkodziak, F. Szkodziak, K. Trzeciak [et al.] // *Prz. Menopauzalny*. – 2017. – Vol.16. – № 4. – P. 122–125.
268. Tal, R. The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy / R. Tal, J.H. Segars // *Human Reproduction Update*. – 2014. – Vol. 20. – № 2. – P. 194–216.
269. Taniguchi, F. Strategies and Outcomes of Total Laparoscopic Hysterectomy for Large Uterine Cervical Fibroids / F. Taniguchi // *JSLs*. – 2021. – Vol. 25. – № 4. – P. e2021.00031.
270. Tian, Y. Improved Fertility Following Enucleation of Intramural Myomas in Infertile Women / Y. Tian, J. Wu, H. Wang [et al.] // *J. Chin Med* – 2017. – Vol.130. – № 14. – P. 1648–1653.
271. Tinelli, A. Angiogenesis and Vascularization of Uterine Leiomyoma: Clinical Value of Pseudocapsule Containing Peptides and Neurotransmitters / A. Tinelli [et al.] // *Current Protein & Peptide Science*. – 2017. – Vol. 18. – № 2. – P. 129–139.
272. Tinelli, A. Laparoscopic myomectomy focusing on the myoma pseudocapsule: technical and outcome reports / A. Tinelli, B.S. Hurst, G. Hudelist [et al.] // *Hum Reprod*. – 2012. – № 27. – P. 427–435.
273. Tropeano, G. Incidence and risk factors for clinical failure of uterine leiomyoma embolization / G. Tropeano, C. Di Stasi, S. Amoroso [et al.] // *Obstet Gynecol*. – 2012. – № 120 (2 Pt 1). – P. 269–276.

274. Tuncal, A. Increased expression of electron transport chain genes in uterine leiomyoma / A. Tuncal, H.H. Aydin, N. Askar [et al.] // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 2014. – Vol. 44. – № 4. – P. 466–468.

275. Ukybassova, T. Evaluation of Uterine Artery Embolization on Myoma Shrinkage: Results from a Large Cohort Analysis / T. Ukybassova, M. Terzic, J. Dotlic // *Gynecol Minim Invasive Ther.* – 2019. – Vol. 8. – № 4. – P. – 165–171.

276. Ulin, M. Targeting the transforming growth factor-beta pathway: A novel mechanism of ulipristal acetate action against uterine fibroids / M. Ulin, A. Al-Hendy, Q. Yang // *Fertil. Steril.* – 2019. – № 111. – P. 683–684.

277. van der Kooij, S.M. / Uterine artery embolization versus surgery in the treatment of symptomatic fibroids: a systematic review and metaanalysis / S.M. van der Kooij, S. Bipat, W.J.K. Hehenkamp [et al.] // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 2011. – Vol. 205. – № 317. – P. e.1–18.

278. van der Kooij, S.M. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 5-year outcome from the randomized EMMY trial / S.M. van der Kooij, W.J. Hehenkamp, N.A. Volkers // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2010. – № 203. – № 2. – P. 105. e1-13.

279. Varghese, B.V. Loss of the repressor in uterine fibroids promotes aberrant G protein-coupled receptor 10 expression and activates mammalian target of rapamycin pathway / B.V. Varghese, F. Koohestani, M. McWilliams [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2013. – № 110. – № 6. – P. 2187–2192.

280. Verpalen, I.M. Magnetic resonance-high intensity focused ultrasound (MR-HIFU) therapy of symptomatic uterine fibroids with unrestrictive treatment protocols: A systematic review and meta-analysis / I.M. Verpalen, K.J. Anneveldt, I.M. Nijholt // *European Journal of Radiology.* – 2019. – Vol. 120. – P. 108700

281. Vilos, J.A. The management of uterine leiomyomas / J. A. Vilos [et al.] // *J. Obstet. Gynecol. Can.* – 2015. – Vol. 37. – № 2. – P. 157–178.

282. Voogt, M.J. Sexual functioning and psychological well-being after uterine artery embolization in women with symptomatic uterine fibroids / M.J.

Voogt, J. De Vries, W. Fonteijn [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 92. – № 2. – P.756–761.

283. Voronin, D. Differential regulatory effect of progesterone on the proliferation and apoptosis of uterine leiomyoma tissue explants and primary leiomyoma cell cultures / D. Voronin, N. Sotnikova, K. Rukavishnikov [et al.] // *JBRA Assist Reprod.* – 2021. – Vol. 25. – № 4. – P. 540–548.

284. Wallace, K. Comparative effectiveness of hysterectomy versus myomectomy on one-year health-related quality of life in women with uterine fibroids / K. Wallace, S. Zhang, L. Thomas // *Fertil. and Steril.* – 2020. – Vol. 113. – № 3. – P. 618– 626.

285. Wang, Y. Sexual function after total laparoscopic hysterectomy or transabdominal hysterectomy for benign uterine disorders: a retrospective cohort / Y. Wang, X. Ying // *Braz J Med Biol Res.* – 2020. – Vol. 53. – № 3. – P. e9058.

286. William, H.P. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas / H.P. William // *Fertil. Steril.* – 2007. – Vol. 87. – P. 725–736.

287. Wise, L.A. Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause / L.A. Wise, S.K. Laughlin-Tommaso // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 59. – № 2. – P. 24

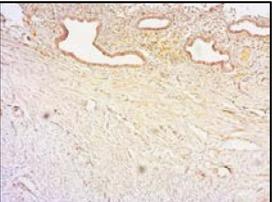
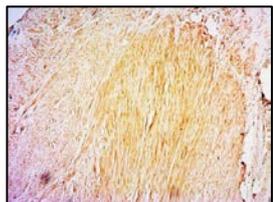
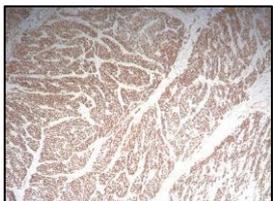
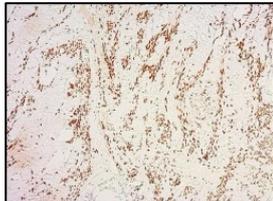
288. Wu, H. 1493 Preoperative Uterine Artery Embolization Prior to the Surgical Management of Fibroids: An Institutional Case Series / H. Wu, K. Kaczmariski, E. Portnoy // *J. of Minimally Invasive Gynecology.* – 2019. – Vol. 26. – № 7. – P. 134–135.

289. Yendru, K.S. Hysteroscopic Resection of Submucous Fibroids in Symptomatic Women / K.S. Yendru, S.D. Yelamanchi, G.B. Vaddiraju // *J Obstet Gynaecol India.* – 2019. – Vol. 69. – № 2. – P. 166–172.

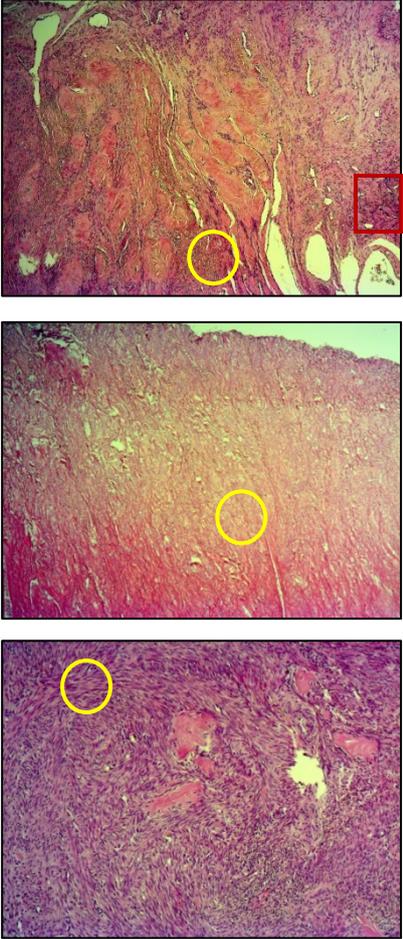
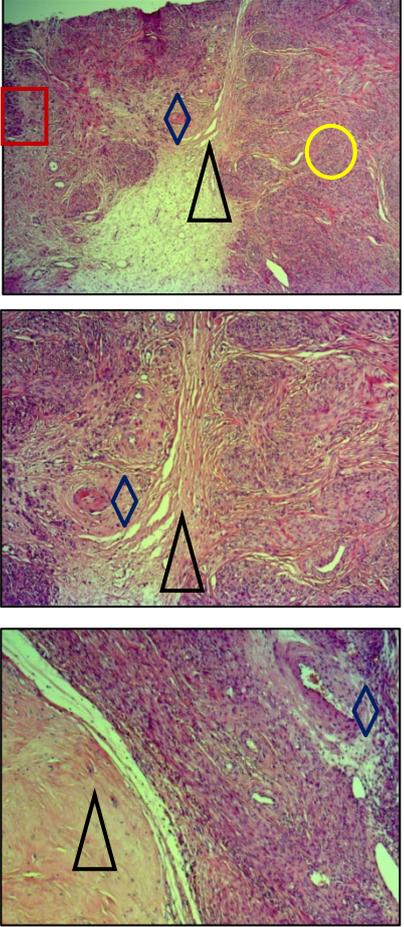
290. Yoon, J.K. Five-year clinical outcomes of uterine artery embolization for symptomatic leiomyomas: An analysis of risk factors for reintervention / J.K. Yoon, K. Han, M.D. Kim // *European Journal of Radiology.* 2018. – Vol. 109. – P. 83–87.

291. Yu, Q. Uterine-sparing management of pyomyoma after uterine fibroid embolization / Q. Yu, G. Gabriel, M. Hoffman [et al.] // *Radiology Case Reports*. – 2019. – Vol.14. – № 8. – P. 1031–1035.
292. Zannotti, A. Macrophages and Immune Responses in Uterine Fibroids / A. Zannotti, S. Greco, P. Pellegrino. [et al.] // *Cells*. – 2021. – Vol. 10 – № 5. – P. 982.
293. Zhang, L. Progesterone receptor antagonist provides palliative effects for uterine leiomyoma through a Bcl-2/Beclin1-dependent mechanism / L. Zhang; Q. Feng; Z. Wang [et al.] // *Biosci Rep*. – 2019. – Vol. 39. – № 7. – P. BSR20190094.
294. Zhang, R. Comparison of clinical outcomes and postoperative quality of life after surgical treatment of type II submucous myoma via laparoscopy or hysteroscopy / R. Zhang, W. Wu, Q. Zou [et al.] // *J Int Med Res*. – 2019. – Vol. 47. – № 9. – P. 4126–4133.
295. Zhao, Z.Z. Common variation in the fibroblast growth factor receptor 2 gene is not associated with endometriosis risk / Z.Z. Zhao, P.M. Pollock, S. Thomas [et al.] // *Hum. Reprod*. – 2008. – Vol. 23. – №7. – P. 1661–1668.
296. Zhou, W. LncRNA APTR Promotes Uterine Leiomyoma Cell Proliferation by Targeting ER α to Activate the Wnt/ β -Catenin Pathway / W. Zhou, G. Wang, B. Li // *Front. Oncol*. – 2021. – № 11. – P. 536346.
297. Zhou, Y. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound for devascularization of uterine fibroid: a feasibility study / Y. Zhou, X. Ji, J. Niu // *Ultrasound in Medicine & Biology*. – 2021. – Vol. 47. – № 9. – P. 2622–2635.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Нерождающийся узел	Рождающийся узел
	
Vimentin	Vimentin
	
Actin	Actin
	
Desmin	Desmin
	
PgR	PgR
	
EgR	EgR
	
CD117	CD117
Рисунок. Миома матки. ИГХ. Увеличение ×400	

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Нерождающийся узел	Рождающийся узел
	
<p data-bbox="359 1344 1308 1377">Рисунок. Миома тела матки. Окраска: гематоксилин-эозин</p> <p data-bbox="359 1422 1348 1635">Клетки вытянутой формы, атипические митозы практически отсутствуют. Выявляются участки разнонаправленных пучков гладкомышечной ткани, между которыми содержится различное количество хорошо васкуляризированной соединительной ткани.</p> <p data-bbox="367 1668 1340 1747">О – пучки миоцитов, Δ – соединительная ткань, □ – участки некроза, ◆ - сосуды.</p> <p data-bbox="710 1758 997 1792">Увеличения ×400</p>	