

На правах рукописи

Слабожанкина Екатерина Александровна

**ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ АБЛЯЦИИ (HIFU)
В ЛЕЧЕНИИ МИОМЫ МАТКИ**

14.01.13 - лучевая диагностика, лучевая терапия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2014 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный Медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Китаев Вячеслав Михайлович**

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Кира Евгений Федорович**

Официальные оппоненты:

Нуднов Николай Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, заместитель директора по научной работе;

Берестень Наталья Федоровна, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», профессор кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики.

Ведущая организация: ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ.

Защита диссертации состоится « » 2015 г. в 14.00 ч. на заседании диссертационного совета Д 208.120.01 при ФГОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России (125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России (125371, Москва, Волоколамское шоссе, 91) и на сайте: <http://www.medprofedu.ru/dissertacionnie-soveti/dissertacionniy-sovet-d-20812001-pri-fgbou-dpo-ipk-fmba-rossii>.

Автореферат разослан « » ноября 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

И.С. Денищук

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Миома матки - наиболее часто встречающаяся доброкачественная опухоль у женщин репродуктивного возраста, распространенность ее, по данным различных авторов, достигает 70-80% (Вихляева Е.М., 2004; Cramer et al., 1992).

Органосохраняющее лечение миомы матки является приоритетным направлением в связи с возрастающей потребностью женщин в решении репродуктивных проблем. Применение миниинвазивных и неинвазивных методов лечения на ранних этапах развития миомы матки позволяет прекратить развитие заболевания, привести к его регрессу и не допустить в дальнейшем нарушения репродуктивной функции (Доброхотова Ю.Э., 2006; Савельева Г.М., 2010; Тихомиров А.Л., 2006; Ravina J.H., 2003; Spies J.V., 2005).

Основным методом лечения пациенток с миомой матки остается хирургический. По поводу миомы матки выполняется 50-70% гинекологических операций, из которых до 95% приходится на радикальные вмешательства, причем около 25% из них - в репродуктивном возрасте (Вихляева Е.М., 2004). Возможности хирургии значительно расширились с внедрением эндоскопических технологий. У пациенток с миомой матки, планирующих беременность и роды, выполняют миомэктомию, но необходимость создания функционально полноценного рубца стенки матки ограничивает применение высокоэффективного эндоскопического вмешательства. При этом женщины, перенесшие миомэктомию, составляют группу повышенного риска по невынашиванию беременности, угрозе разрыва матки, развитию аномалии родовой деятельности и перинатальной патологии (Стрижаков А.Н., Лебедев В.А., 1998, Ботвин М.А., 1999; Кулаков В.И., Шмаков Г.С., 2001, Краснопольский В.И. и соавт., 2010). Кроме того, миомэктомия сопровождается рецидивом заболевания у 25-30% пациенток, а иногда возникает необходимость повторных, более сложных вмешательств на фоне сформировавшегося спаечного процесса (Candiani G.V., 1991; Адамян Л.В., Ткаченко Э.Р., 2001; Fauconnier A., 2000).

Гормональная терапия, как самостоятельный метод лечения миомы

матки, в настоящее время не применяется, так как дает положительный, но краткосрочный результат, и сопровождается выраженными побочными эффектами (Кулаков В.И., 2006; Сметник В.П., 2004).

Рентгенэндоваскулярная эмболизация маточных артерий является вариантом миниинвазивной технологии, однако она сопровождается большой ионизирующей нагрузкой и может вести к нарушению функции миометрия, яичников, интимным проблемам; при этом остаётся риск рецидива и продолженного роста узлов миомы (Доброхотова Ю.Э., 2006; Савельева Г.М., Бреусенко В.Г. и соавт., 2010; Nicolic B., 2000, 2002; Andrews T.A., 2004).

Одним из инновационных методов лечения опухолей различных локализаций, в том числе миомы матки, является неинвазивная дистанционная абляция тканей высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком под контролем МРТ (ФУЗ-МРТ-абляция) или под УЗ контролем (HIFU-абляция¹).

С 2008 г. в НМХЦ им. Н.И.Пирогова начато применение системы HIFU (JC Focused Ultrasound Therapeutic System) для лечения высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком пациентов с доброкачественными и злокачественными опухолями паренхиматозных органов различных локализаций, в том числе с миомой матки (Карпов О.Э., Ветшев П.С. и соавт., 2008).

По данным литературы, HIFU-абляция обладает рядом преимуществ по сравнению с другими методами лечения, поскольку является неинвазивной, органосохраняющей, не оказывает клинически значимого общего действия на организм, не сопровождается длительным периодом реабилитации и временной нетрудоспособности. Однако, учитывая малое количество наблюдений в мировой литературе и недостаточную систематизированность информации, эта технология требует оценки факторов, влияющих на результат HIFU-абляции, уточнения технических условий проведения вмешательства, выбора оптимальных режимов воздействия фокусированным ультразвуком с целью выполнения

¹ аббревиатура англоязычного термина, включающего заглавные буквы названия технологии – High Intensive Focused Ultrasound – высокоинтенсивный фокусированный ультразвук.

клинически эффективной и безопасной ультразвуковой абляции миомы матки.

Цель исследования:

Оптимизация лечения пациенток с миомой матки путем применения метода высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой абляции (HIFU).

Задачи исследования:

1. Определить эффективность метода HIFU в лечении пациенток с миомой матки.
2. Изучить зависимость HIFU-абляции миомы матки от МР типа и объема миоматозных узлов.
3. Проследить на основе данных УЗИ и МРТ ближайшие и отдаленные (в сроки до 6 месяцев после воздействия) изменения, возникающие в результате HIFU-абляции в миоматозных узлах и зоне некроза, в зависимости от объема и МР-типа миоматозных узлов.
4. Разработать оптимальные параметры HIFU-абляции для повышения эффективности и безопасности вмешательства.

Научная новизна исследования

Доказана высокая клиническая эффективность ультразвуковой (HIFU) абляции миомы матки и целесообразность ее выполнения.

Впервые систематизированы и разработаны принципы и подходы к ультразвуковой (HIFU) абляции миомы матки, в том числе с учетом количества узлов, их объема и МР-типов, уточнены критерии оценки результата воздействия.

Определены технические параметры HIFU-абляции миомы (время инсонации, мощность, энергия воздействия), а также этапность вмешательства, оптимальные для достижения наибольшей эффективности, при максимальной безопасности.

Впервые методами УЗИ и МРТ изучены в динамике изменения, наступающие после фокусированной ультразвуковой абляции миомы матки в миоматозных узлах и зоне некроза через 1 и 6 месяцев после воздействия.

Практическая значимость

Оценены в динамике результаты высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой абляции (HIFU) миомы матки. Доказана высокая клиническая эффективность HIFU, как самостоятельного неинвазивного метода лечения.

Определены оптимальные технические параметры выполнения HIFU-абляции миомы, продемонстрирована возможность и безопасность выполнения лечения в несколько этапов (при необходимости).

Уточнены критерии и методы оценки результата HIFU-воздействия в установленные в исследовании сроки наблюдения. Оценены изменения, происходящие в миоматозных узлах и зоне некроза в результате HIFU-воздействия.

Положения, выносимые на защиту

HIFU-абляция является самостоятельным высокоэффективным и безопасным неинвазивным методом лечения женщин с миомой матки. В результате HIFU-абляции возникает локальная деструкция миомы матки, не сопровождающаяся клинически значимым общим воздействием на организм. При необходимости, вмешательство может быть выполнено в несколько этапов.

Для достижения оптимального результата HIFU-абляции (баланс эффективности и безопасности вмешательства) целесообразно использование усредненных параметров воздействия: времени инсонаций, мощности и энергии. При выполнении HIFU-абляции миомы матки для более точного прогнозирования эффективности вмешательства, помимо количества узлов, их объема, следует учитывать МР-тип миомы матки.

С целью оценки результата HIFU-абляции миомы матки целесообразно выполнение УЗ- и МР-контроля в сроки 1 и 6 месяцев после операции.

Публикации

По результатам исследования опубликовано 28 научных работ, из них 15 - по теме диссертации, в том числе - 3 работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях.

Апробация работы

Основные положения и результаты исследования доложены и обсуждены: на Симпозиуме с международным участием «Возможности новых технологий в лучевой и функциональной диагностике», Москва, 2010; «Международном онкологическом научно-образовательном Форуме», Москва, 2010; Пленумах Правления Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ (Екатеринбург, 2009; Уфа, 2010; Ижевск, 2012; Нижний Новгород, 2013); XII Российском Форуме «Мать и дитя» (Москва, 2011); VI съезде Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине, Москва 2011; XI съезде хирургов Российской Федерации, Волгоград, 2011; «Президентской конференции Пироговского Центра» (Москва, 2011); Первом международном саммите по мининвазивным и неинвазивным технологиям (The 1st Yangtze International Summit of Minimally-invasive and Noninvasive Medicine, Чунцин, Китай, 2013). Результаты исследования внедрены в клиническую практику и педагогический процесс в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России.

Апробация диссертации состоялась 28 августа 2014 г. на межкафедральном совещании Института усовершенствования врачей ФГБУ «НМХЦ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России в составе кафедр: лучевой диагностики с курсом клинической радиологии; акушерства и гинекологии; хирургических инфекций, грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсом рентгенэндоваскулярной хирургии; общественного здоровья и организации здравоохранения; внутренних болезней; анестезиологии и реаниматологии.

Личное участие автора в разработке проблемы

Личный вклад соискателя состоит в обследовании пациенток с миомой матки, подвергнутых HIFU-абляции, непосредственном выполнении ультразвуковой фокусированной абляции миомы; сборе исходных данных, их обработке, интерпретации, анализе полученных результатов, статистической обработке; выступлении с докладами на научных форумах и подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 128 страницах машинописного текста формата А4. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов

исследования, III глав, посвященных изложению результатов собственных исследований и клинических наблюдений, а также заключения (обсуждения полученных результатов), выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, содержит 27 таблиц, иллюстрирована 43 рисунками. Список литературы включает 192 источника, в том числе 96 работ отечественных и 96 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Для реализации поставленной цели и задач проведено проспективное нерандомизированное исследование в период с 2010 по 2013 гг. Группу наблюдения составили 133 женщины в возрасте от 21 до 52 лет, подвергнутые HIFU-абляции миомы матки. Наибольшее количество пациенток (74%) - репродуктивного возраста (от 30 до 45 лет). Клинические проявления миомы матки отмечены у 61 пациентки; у 72 женщин течение заболевания было бессимптомным. Из 133 больных 116 не получали ранее какого-либо лечения миомы, 13 пациенткам ранее проводилась гормональная терапия, 4 - была выполнена консервативная миомэктомия.

Всем женщинам выполнено стандартное (для пациенток с гинекологическими заболеваниями) клиничко-лабораторно-инструментальное обследование, включающее трансабдоминальное и трансвагинальное УЗИ в сочетании с ЦДК и доплерометрией (все женщины имели нормальные показатели ЦДК в миоматозных узлах), и МРТ в различных режимах (T_1 -градиентный, T_2TSE , T_2SPIR), в том числе с болюсным внутривенным контрастным усилением. Миоматозные узлы относили к одному из трех типов (рис. 1).

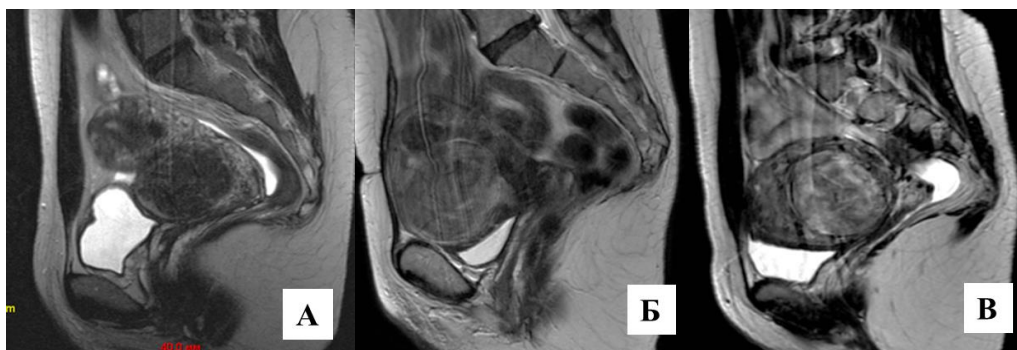


Рис. 1. МРТ миомы матки (А – первый МР-тип «темный» узел; Б – второй МР-тип «серый» узел; В – третий МР-тип «белый» узел).

Размеры матки и миоматозных узлов измеряли в трех ортогональных плоскостях (длина – передне-задний размер – ширина) с последующим аппаратным вычислением соответствующих объемов по формуле:

$$V = 0,52 \times L \times AP \times W, \text{ где}$$

V - объем, см^3 ; L - длина, см ; AP - передне-задний размер, см ; W - ширина, см ; 0,52 – поправочный коэффициент для объектов овальной формы, в частности, миоматозных узлов.

У 133 пациенток выявлен 261 миоматозный узел (в среднем, $2 \pm 0,7$ узла на пациентку); при этом у каждой второй из них имелся солитарный узел, у остальных количество узлов варьировало от 2 до 8. При сравнительной оценке изменений миоматозных узлов в результате HIFU-воздействия использованы их объемные характеристики. Проведен анализ как в отношении всех узлов, без их разграничения по объему, так и на основании градаций объема. Объем миоматозных узлов значительно варьировал - от $0,3 \text{ см}^3$ до 635 см^3 - и составил, в среднем, $55 \pm 24 \text{ см}^3$. В основном, узлы имели объем менее 100 см^3 ($n=210$). У 8 пациенток объем узла превышал 250 см^3 . HIFU-абляции были подвергнуты 236 узлов объемом от 1 см^3 до 635 см^3 . В это число вошли все миоматозные узлы, видимые при интраоперационной разметке и имеющие безопасный акустический доступ. Не были подвергнуты воздействию лишь 25 миоматозных узлов объемом менее 50 см^3 , большинство из которых - объемом менее 10 см^3 .

Распределение узлов, в зависимости от их объема, в том числе подвергнутых HIFU-абляции, представлено в таблице 1.

Таблица 1

Общее количество миоматозных узлов, и узлов, подвергнутых абляции, с учетом их объема

Объем узла	Общее количество узлов		Количество узлов, подвергнутых HIFU-абляции	
	абс.	%	абс.	%
< 15	114 (18) *	44 (7)	90 (9) *	34 (3,4)
15-100	105	40	104	40
>100	42	16	42	16
Всего	261	100	236	90

* в скобках приведено количество (процент) узлов объемом менее 1 см^3

Как видно из табл. 1, в группе пациенток с миомой малых размеров не

подвергнуты воздействию 21% узлов, а при средних размерах миомы «не пролечен» только 1 миоматозный узел; из узлов больших размеров – все подвергнуты HIFU-воздействию.

Пациенткам, имеющим солитарный узел, HIFU-абляция миомы была выполнена в 100%. При наличии 2 узлов 19% женщин была выполнена абляция одного из них, наибольшего по объему. В случаях, когда в матке имелось 3 узла, «неполная» абляция была выполнена в 22% наблюдений. При множественной миоме HIFU-воздействие на все узлы оказалось возможным только у 46% женщин, так как большинство узлов, не подвергнутых воздействию, имели объем менее 1 см³.

В 3 наблюдениях HIFU-терапия была проведена как этап лечения, с целью редукции внутриузлового кровотока перед оперативным вмешательством. Одна пациентка оперирована после первого этапа HIFU-абляции в связи с продолжающимся маточным кровотечением.

MP-тип узлов определен у 66 пациенток. Установлено, что большинство узлов (57%) - это узлы первого MP-типа. Ко второму MP-типу были отнесены 36% миом. Узлы третьего MP-типа выявлены только в 8 наблюдениях (7%). При этом у 3 пациенток имелось сочетание узлов различных MP-типов. Распределение миоматозных узлов по MP-типу, а также варианты их сочетаний (при различных MP-типах) представлены в таблице 2.

Таблица 2

Распределение миоматозных узлов по MP-типу

MP-тип узлов*	Количество пациентов	Количество узлов
I	33	68
II	26	43
III	7	8
Сочетание узлов I-II типов		
	2	6 (I тип - 4, II тип - 2)
Сочетание узлов I-III типов		
	-	-
Сочетание узлов II-III типов		
	1	2 (II тип - 1, III тип - 1)
Всего, с установленным MP-типом		
	66	119
Не установлен (не выполнена МРТ до HIFU-абляции или невозможно определить MP-тип по представленным из других лечебных учреждений материалам)		
	67	142

*Определение MP-типа узла возможно только до выполнения HIFU-вмешательства, поскольку в послеоперационном периоде происходит изменение MP-характеристик узла в результате воздействия, и они не могут быть отнесены к какому-либо типу.

Показаниями к выполнению HIFU-абляции считали:

- наличие миоматозного узла в теле матки, в том числе симптомная миома, подтвержденная клинически и инструментально;
- отчетливую визуализацию миоматозных узлов при HIFU-разметке;
- линейный размер узлов 1-9 см (при локализации в передней стенке), 2-9 см (при локализации в задней стенке);
- желание женщины сохранить орган.

Противопоказания к выполнению HIFU-абляции:

- субсерозные миоматозные узлы на тонкой ножке, узлы шейки матки;
- невозможность обеспечения безопасного доступа (отсутствие ультразвукового окна);
- фиброзно-рубцовые изменения передней брюшной стенки, выраженный спаечный процесс в полости малого таза;
- декомпенсированная сопутствующая/конкурирующая патология, не позволяющая провести адекватную анестезию (анестезиологические противопоказания).

Относительные (временные) противопоказания:

- внутриматочный контрацептив;
- ожирение III-IV степени;
- инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза.

HIFU-абляцию миомы матки выполняли на аппарате JS FocusedUltrasoundTherapeuticSystem, разработанном и производящемся в Китае компанией Chongqing HAIFU TechnologyCompany (рис. 2).

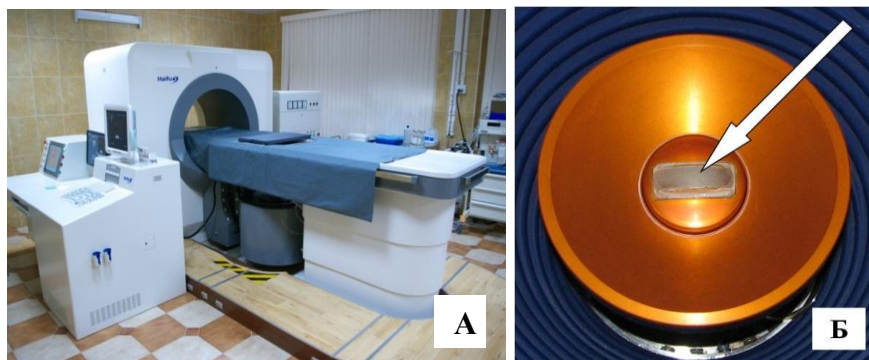


Рис. 2. Система HAIFU: А - общий вид; Б – лечебная головка

Основой лечебного модуля системы является излучающая головка

(Рис. 2 Б). Она представлена сферической линзой диаметром 220 мм, имеющей вогнутую поверхность для осуществления фокусировки излучаемых ультразвуковых волн. Для лечения пациенток, включенных в исследование, использовали излучающую головку 0,8 МГц, с фокусным расстоянием 116-125 мм, длиной области фокуса 15-20 мм, шириной области фокуса $\leq 2,5$ мм, выходную энергию которой регулировали в пределах от 50 до 400 Вт.

Принцип HIFU-воздействия на ткань миомы представлен на рис. 3.

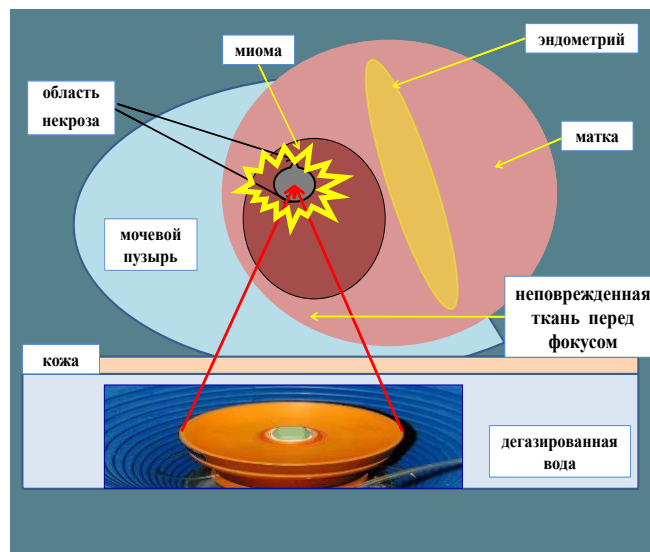


Рис. 3. Схематическое изображение механизма HIFU-воздействия

Воздействие выполняли в течение времени, необходимого для получения достаточных серошкальных изменений. Интраоперационными признаками изменения структуры миоматозных узлов, подвергшихся воздействию, являлось повышение эхоплотности паренхимы узла и появление гиперэхогенных участков.

Результаты HIFU-вмешательства оценивали в 1-е сутки после операции, через 1 месяц и 6 месяцев, в более поздние сроки – по мере динамического контроля пациенток (максимальный период наблюдения к настоящему времени – до 3 лет). При анализе результатов HIFU-абляции учитывали: общее состояние пациентки; наличие/отсутствие жалоб; изменения клинических проявлений миомы матки; данные лабораторных методов диагностики. Пациенткам выполняли УЗИ в сочетании с ЦДК и доплерометрией (при каждой явке на осмотр), а также МРТ в сроки 1 месяц и 6 месяцев после HIFU-воздействия.

В ходе исследования, у трех пациенток, которым была выполнена надвлагалищная ампутация матки или консервативная миомэктомия в период после HIFU-абляции миомы, полученный операционный материал был подвергнут морфологическому, включая гистологическое, исследованию.

Все данные, поддающиеся количественному анализу, были подвергнуты статистической обработке с использованием пакета прикладных программ Excel MO-2007. После проверки распределения параметра на нормальность и при его нормальном распределении, вычисляли среднее значение (M) и стандартное отклонение ($\pm\sigma$). Выборки с распределением, отличавшимся от нормального, подвергали анализу с применением методов непараметрической статистики, с определением квартилей или перцентилей. Статистически значимыми считали различия между сравниваемыми распределениями совокупностей $<0,05$.

Основные результаты исследования

В связи с отсутствием в доступной литературе данных, отражающих связь объема миоматозного узла с его МР-типом, проведен анализ, выявивший зависимость между указанными характеристиками. Узлы I МР-типа, в среднем, оказались меньше узлов II МР-типа, а те, в свою очередь, значительно меньше узлов III МР-типа. Кроме того, несмотря на близкие минимальные и максимальные значения объемов узлов I и II МР-типов, их средние величины значимо различались (почти в два раза). Среди миом III МР-типа узлы менее 15 см^3 не встречались.

С целью изучения возможностей повышения эффективности HIFU-абляции миомы матки проведен итерационный анализ влияния отдельных параметров воздействия на результат. Проанализированы основные параметры, значения которых изменяли в ходе HIFU-воздействия на миоматозные узлы. Это продолжительность инсонации; мощность HIFU-абляции; энергия, необходимая для достижения серошкальных изменений.

В целом, прослежена зависимость продолжительности воздействия от объема и МР-типа узла, однако, при этом время инсонации могло, как значительно превосходить средние значения, так и, напротив, быть существенно меньшим. Продолжительность HIFU-воздействия на узлы I и II МР-типов, как правило, возрастала, с увеличением объема узла, однако для

узлов ПМР-типа кривая зависимости носила более «круто-восходящий» характер (даже незначительное увеличение объема миомы приводило к значительному увеличению времени инсонации). Для узлов III МР-типа время инсонации всегда превышало средние значения, при этом по мере увеличения объема миомы увеличивалась продолжительность лечебного воздействия.

В этой связи нами рассмотрена зависимость продолжительности инсонации от объема и МР-типа узлов одновременно (табл. 3).

Таблица 3

Зависимость продолжительности инсонации от объема и МР-типа миомы

Объем миомы	Время инсонации, секунды			
	Без учета МР-типа	I МР-тип	II МР-тип	III МР-тип
менее 15 см ³	1100±725	1120±876	1060±513	-
15-100 см ³	2347±1464	1804±1131	2542±1341	3127±846
более 100 см ³	3580±1770	2625±1083	4020±1015	5416±1806

Основная часть узлов (более 80%), была подвергнута воздействию в один этап. Продолжительность HIFU-абляции ограничивали 6 часами. При необходимости осуществления более длительного воздействия вмешательство выполняли в несколько этапов с интервалами около 1 недели. При выполнении вмешательства в несколько этапов были определены условные средние объемы миоматозных узлов, подвергнутых HIFU-абляции в ходе каждого этапа. Они составили, в зависимости от МР-типа миомы, от 37 до 92 см³. Эти данные позволяют уже при планировании вмешательства, зная объем и МР-тип узлов, получить ориентировочное представление о количестве этапов лечения, необходимых для достижения эффекта. Так, при объеме узла менее 100 см³ вмешательство целесообразно выполнять в один этап; при большем объеме миомы, количество этапов пропорционально увеличивается.

Отмечено, что с увеличением объема узла увеличивалась и мощность воздействия, то есть между этими параметрами существовала связь, однако, выраженная в значительно меньшей степени, чем зависимость продолжительности вмешательства от объема миомы. Отчасти, это связано с ограничениями диапазона мощности, заданного аппаратом. В таблице 4 отражена зависимость мощности HIFU-воздействия от объема миомы с

учетом принятой в исследовании градации по объему и МР-типа узлов.

Таблица 4

Зависимость мощности HIFU-воздействия от объема миомы МР-типа

Объем миомы	Мощность, Вт			
	Без учета МР-типа	I МР-тип	II МР-тип	III МР-тип
0-15 см ³	228±40	218±40	237±36	-
15-100 см ³	245±42	230±38	263±34	262±55
более 100 см ³	274±59	280±49	253±58	242±23

Проанализировано количество энергии, потребовавшейся для HIFU-абляции, в зависимости от характеристик миоматозного узла. Такой анализ позволил произвести одновременный учет как времени инсонации, так и мощности воздействия. Для примерно одинаковых объемов узлов количество примененной энергии существенно колебалось; в то же время, одинаковое количество энергии было потрачено на абляцию узлов, объемы которых отличались в десятки раз. Из этого следует, что необходимое количество энергии может определяться не только объемом миомы, но и ее МР-типом. Анализ показал, что, с увеличением объема миомы, линейно возрастает и энергия, затраченная на HIFU-абляцию, как без учета структуры узла, так и для каждого его МР-типа. При этом такая же зависимость сохраняется и для узлов сопоставимых объемов, но разных МР-типов, с тенденцией к увеличению от I к III МР-типу.

В таблице 5 отражена зависимость энергии HIFU-воздействия от объема миомы и МР-типа узлов.

Таблица 5

Зависимость энергии воздействия от объема миомы и МР-типа узла

Объем миомы	Энергия воздействия, Дж			
	Без учета МР-типа	I МР-тип	II МР-тип	III МР-тип
менее 15 см ³	252±171	243±180	250±136	-
15-100 см ³	584±375	416±276	681±373	819±295
более 100 см ³	957±388	722±335	991±440	1286±346

В связи с отсутствием в настоящее время четких рекомендаций, относящихся к режимам выполнения HIFU-абляции, мы определили показатели, необходимые для достижения оптимального результата.

Очевидно, что соотношение эффективности и безопасности вмешательства возможно только при использовании усредненных параметров воздействия: применение крайних вариантов значений, доступных для регулирования, неизбежно ведет либо к снижению эффективности лечения (при выборе минимальных параметров), либо к снижению безопасности (при применении максимальных режимов), что, в свою очередь, может привести к осложнениям. Основываясь на применении усредненных параметров воздействия (или, как минимум, в границах стандартного отклонения), можно добиться оптимальных результатов.

Таблица 6

**Усредненные параметры HIFU-воздействия на миоматозные узлы
различных МР-типов**

МР-тип узлов	Без учета МР-типа	I МР-тип	II МР-тип	III МР-тип
Объем миомы, см ³ , ±σ	55±24	37±19	58±26	156±86
Усредненное время инсонации, секунд, ±σ	2081±593	1623±593	2370±726	3985±806
Усредненная мощность воздействия, Вт, ±σ	244±26	231±21	252±23	255±30
Усредненная энергия воздействия, кДж, ±σ	522±217	380±145	604±210	994±312
Энергия воздействия на единицу объема, кДж/см ³	8,8	9,0	10,0	6,4

Контроль результата в процессе вмешательства основывали на серошкальных изменениях при ультразвуковом исследовании в режиме реального времени и смене окраски зоны фокуса на мониторе аппарата. Более того, поскольку HIFU относится к неинвазивным методам лечения, то и в дальнейшем, диагностика должна сводиться к применению неинвазивных способов оценки результата - УЗИ и МРТ. Для оценки эффекта воздействия, в качестве реперных точек были выбраны сроки 1 месяц и 6 месяцев после абляции. При анализе данных, относящихся к оценке размеров/объемов миоматозных узлов после HIFU-вмешательства, полученных с помощью УЗИ или МРТ в одни и те же промежутки времени, установлено, что, несмотря на имеющуюся разницу, порой весьма существенную, в значениях этих параметров, обнаружено совпадение относительных показателей, полученных каждым методом исследования. Это означает, что и УЗИ, и

МРТ, в целом, одинаково отражают динамику происходящих процессов. Именно поэтому предпочтительно выполнять оба метода исследования, но результаты, полученные при УЗИ, следует сопоставлять с соответствующими результатами УЗИ, а данные МРТ – с данными МРТ. Тем не менее, если по каким-либо причинам МРТ невыполнима, динамическое наблюдение возможно осуществлять под контролем УЗИ.

Исследование динамики зоны, подвергнутой HIFU-абляции, показало, что зона некроза, полученная в результате HIFU-вмешательства, не является «застывшей» структурой, а с течением времени претерпевает определенные изменения. При анализе динамики размеров очага некроза через 6 месяцев после абляции миомы, наблюдалось существенное уменьшение его объема, по сравнению с зафиксированным через 1 месяц. Для узлов III МР-типа редукция объема некротизированной ткани была выражена в большей степени (до 70%), для узлов I МР-типа – в наименьшей (около 40%). Следует уточнить, что изменение объема миомы и объема абляции, хоть и носит параллельный характер, однако скорость протекания этих явлений – разная. С одной стороны, имеется постоянное давление ткани миометрия на миоматозный узел, с другой – происходят сложные процессы в области сформировавшегося некроза, складывающиеся из противодействия внешнему давлению и, одновременно, из уменьшения объема зоны некроза за счет замещения фиброзной тканью. Соотношение этих векторов и определяет, в конечном итоге, динамику миомы и зоны, подвергнутой HIFU-абляции. Таким образом, при контроле результата вмешательства целесообразно не только оценивать по отдельности динамику объема миоматозного узла и динамику объема зоны некроза, но и их взаимоотношения. Это позволит определить превалирование тех или иных процессов в различные временные периоды и, соответственно, способствовать акцентированию внимания на них. Динамика объема миоматозного узла в сопоставлении с зоной абляции через 1 месяц и 6 месяцев после лечения, в том числе с учетом МР-типа узлов, представлена в таблице 7.

Динамика объема миомы и зоны абляции после HIFU-воздействия

MP-тип узлов	Без учета MP-типа	I MP-тип	II MP-тип	III MP-тип
Объем миомы исходный, см ³	79	58	95	231
Объем миомы через 1 месяц, см ³	79	57	88	321
Объем миомы через 6 месяцев, см ³	56	39	52	150
Степень уменьшения объема миомы по отношению к ее исходному объему через 1 месяц, %	0	2	8	увеличение на 40%
Степень уменьшения объема миомы через 6 месяцев по отношению к ее исходному объему, %	30	32	45	35
Степень уменьшения объема миомы через 6 месяцев по отношению к ее объему через 1 месяц, %	29	32	40	53
Объем зоны абляции через 1 месяц, см ³	40	38	22	110
Объем зоны абляции через 6 месяцев, см ³	21	23	12	33
Зона абляции миомы по отношению к общему объему миоматозного узла через 1 месяц, %	51	67	25	34
Зона абляции миомы по отношению к общему объему миоматозного узла через 6 месяцев, %	38	59	23	22
Степень уменьшения зоны абляции миомы через 6 месяцев по отношению к зоне абляции миомы через 1 месяц, %	47	39	46	70
Коэффициент степени уменьшения зоны абляции миомы через 6 месяцев по отношению к степени уменьшения объема миомы через 6 месяцев*	1,62	1,22	1,15	1,32

* Безразмерная величина, характеризующая, насколько быстро происходит уменьшение зоны некроза по сравнению с редукцией объема миомы.

Из представленной таблицы видно, что скорость редукции зоны некроза превышала скорость уменьшения объема миомы. В большинстве наблюдений зона некроза сокращалась, в среднем, в 1,2-1,3 раза быстрее, чем ткани миоматозного узла.

В результате HIFU-абляции происходит уменьшение миоматозных узлов. По данным литературы, согласно ранее проведенным исследованиям, эксперты сходятся во мнении, что для достижения клинического эффекта достаточно уменьшения миомы на 30%. Как следует из проведенного нами анализа, через 6 месяцев после выполнения HIFU-абляции, миома матки уменьшалась, в среднем, вдвое. Эффективность HIFU-вмешательства оказалась самой высокой при воздействии на узлы I MP-типа, несколько меньше – для миом II MP-типа и в наименьшей (хотя и достаточной) степени выражена для миоматозных узлов III MP-типа. Таким образом, отмечена зависимость результатов лечения от MP-типа узлов (табл. 8).

Зависимость степени уменьшения миомы от объема и МР-типа узла

Объем миомы	Степень уменьшения, %			
	Без учета МР-типа	I МР-тип	II МР-тип	III МР-тип
менее 15 см ³	51±31	45±26	75±25	-
15-100 см ³	53±18	53±15	48±19	28±21
более 100 см ³	41±23	45±14	33±28	28±24

Представляет практический интерес зависимость уменьшения миоматозного узла после HIFU-абляции от его исходного объема, т.е. узлы какого объема (большего или меньшего) уменьшаются в большей степени? В связи с отсутствием в доступной литературе соответствующих данных, проведен анализ зависимости «объем миомы – степень уменьшения», в том числе, с учетом МР-типа узлов. Выявлено, что к 6-му месяцу после HIFU-воздействия, миоматозные узлы объемом до 100 см³, в среднем, уменьшаются приблизительно на 50%, более крупные узлы - на 40%.

При HIFU-абляции миомы в 25% случаев наблюдалось развитие эффекта кавитации непосредственно в зоне воздействия. Уменьшение объема узлов через 6 месяцев после HIFU-воздействия, при достигнутом эффекте кавитации, в среднем, превосходило показатели для миоматозных узлов, в ходе воздействия на которые эффект кавитации не был достигнут. Таким образом, при возникновении эффекта кавитации можно предполагать более значительное уменьшение миоматозного узла и, соответственно, высокую эффективность лечения. В этой связи необходимо разумное стремление к достижению эффекта кавитации в сочетании с максимальным контролем ее распространения в ткани миоматозного узла, что обеспечит безопасность вмешательства.

Сведения об истинных процессах, происходящих в миоматозном узле непосредственно в процессе проведения HIFU-абляции и в различные сроки после ее проведения крайне скудны и противоречивы. Поскольку метод является неинвазивным, эти сведения базируются на эмпирических предположениях. Поэтому, одним из важнейших и наименее изученных вопросов является определение изменений в матке, связанных с HIFU-воздействием. В ходе исследования мы имели возможность получить морфологический материал в нескольких клинических наблюдениях (когда

HIFU-терапию проводили с целью редукции внутриузлового кровотока перед оперативным вмешательством, а также у пациентки, оперированной после первого этапа HIFU-абляции в связи с продолжающимся маточным кровотечением). При его анализе подтверждено формирование локальной зоны некроза в миоме в результате фокусированного ультразвукового воздействия при сохранении целостности окружающих тканей (рис. 4).

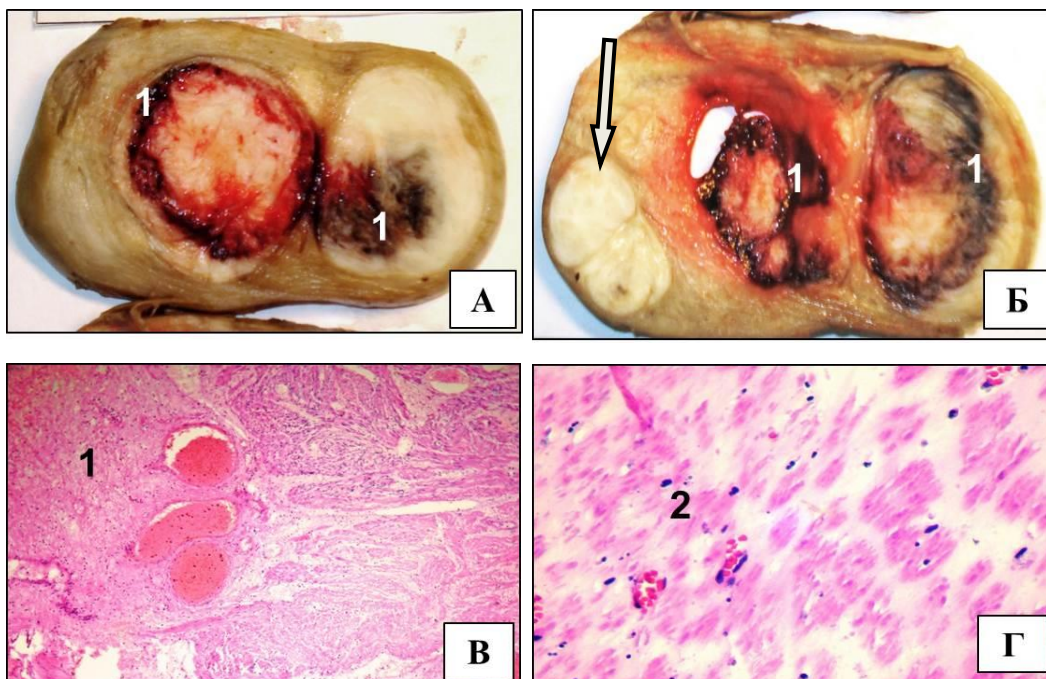


Рис. 4. Морфологическое исследование матки с миоматозными узлами после HIFU-абляции. А, Б - макропрепараты (поперечный срез матки) - миоматозные узлы. 1 - зона некроза; один из узлов без признаков повреждений (указан стрелкой). В, Г - микрофотографии, окраска гематоксилин-эозин. В - увеличение x80; Г - увеличение x160: 1 - зона некроза, в которой определяются сосуды микроциркуляторного русла, содержащие эритроцитарные тромбы. 2 - дистрофические изменения миоцитов (кариорексис, гиперхромия ядер), межклеточный отек.

Таким образом, данные, полученные при морфологическом исследовании, доказывают развитие активных некротических изменений в миоматозном узле после проведения HIFU-вмешательства.

Несмотря на единый протокол выполнения HIFU-абляции, 10% пациенток испытывали во время операции дискомфорт в виде умеренных болей. Анализ показал, что дискомфорт связан с индивидуальной переносимостью вмешательства (порогом чувствительности, в том числе болевым). Ни MP-тип узла, ни его объем, ни интенсивность мощности воздействия не продемонстрировали прямого влияния на развитие болевых ощущений в ходе вмешательства. При этом отмечено, что, независимо от

уровня седации, появление или исчезновение болевых ощущений в ходе операции было связано с мощностью воздействия. При возникновении болевых ощущений уменьшение мощности воздействия на 50-70 Вт было достаточным для их купирования.

До настоящего времени в доступной литературе мало освещен вопрос о сохранении репродуктивной функции после HIFU-абляции миомы матки. В ходе исследования продемонстрировано полное сохранение репродуктивной функции после HIFU-вмешательства у 8 (20%) из 42 пациенток, планировавших беременность, в том числе с успешным родоразрешением через естественные родовые пути.

ВЫВОДЫ

1. Метод высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой абляции (HIFU) является самостоятельным эффективным неинвазивным способом лечения больных миомой матки, сохраняющий репродуктивную функцию с возможностью родоразрешения через естественные родовые пути.

2. Эффективность HIFU-абляции зависит от МР-типа узлов: лучше поддаются абляции узлы I МР-типа, в меньшей степени – II МР-типа, в наименьшей степени – III МР-типа. При объеме миоматозного узла или суммарном объеме множественной миомы более 100 см³ целесообразно выполнение HIFU-абляции в несколько этапов.

3. В результате HIFU-абляции миомы достигается некроз ткани в зоне воздействия. К 6-му месяцу после вмешательства, по данным УЗИ и МРТ, происходит уменьшение миоматозных узлов на 30-50%, в зависимости от МР-типа узла. При динамическом наблюдении установлено, что скорость редукции зоны некроза всегда превышает скорость уменьшения миоматозного узла.

4. Для достижения оптимального результата HIFU-абляции целесообразно использование усредненных параметров воздействия (без учета МР-типа миомы): время инсонации - до 2000±600 секунд, мощность – 250±50 Вт; энергия 500±200 кДж.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- HIFU-абляция показана пациенткам с миомой матки, в том числе

множественной, симптомной или бессимптомной, не имеющим противопоказаний к анестезиологическому пособию. При объеме миоматозного узла или суммарном объеме множественной миомы более 100 см³ целесообразно выполнение HIFU-абляции в несколько этапов.

- Для оптимального выполнения HIFU-абляции и более точного прогноза эффективности вмешательства, целесообразно определение МР-типа миоматозного узла в предоперационном периоде.
- При достижении эффекта кавитации в зоне воздействия целесообразно ее поддержание и распространение в ткани миоматозного узла путем смещения точки фокусировки в близлежащие участки. При этом для соблюдения безопасности вмешательства необходим обязательный контроль состояния ткани в соседних слоях.
- С целью определения эффективности HIFU-воздействия целесообразно выполнение УЗ- и МР-контроля в сроки 1 и 6 месяцев после операции. При этом МР-контроль через 1 месяц позволяет оценить достигнутую зону некроза; первые значимые уменьшения объемов миомы фиксируются к 6-му месяцу наблюдения. Возможно дальнейшее расширение сроков контроля до 1 года. С целью прогнозирования эффективности HIFU-абляции показана оценка в динамике объема миоматозного узла, зоны некроза, а также их соотношения.
- Для всестороннего динамического контроля результата HIFU-абляции предпочтительно выполнять как УЗИ, так и МРТ. При этом результаты, полученные при УЗИ, следует сопоставлять с соответствующими результатами УЗИ, а данные МРТ – с данными МРТ. Если по каким-либо причинам МРТ невыполнима, динамическое наблюдение возможно осуществлять только УЗ-контролем.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**А. В изданиях, рекомендованных ВАК:**

1. Слабожанкина Е.А. Возможности HIFU-технологии в комплексном лечении онкологических больных / Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Серебряник П.С., Слабожанкина Е.А. // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2010. - № 2. – С. 25-29.
2. Слабожанкина Е.А. Успешные роды после фокусированной ультразвуковой абляции миомы матки / Бруслик С.В., Политова А.К., Демкина И.В., Свиридова Т.И., Слабожанкина Е.А.// Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И.Пирогова. - 2012. - Т. 7, № 2. – С. 140-141.
3. Слабожанкина Е.А. Отчет об участии с докладом в международном саммите по миниинвазивным и неинвазивным технологиям / Бруслик С.В., Свиридова Т.И., Слабожанкина Е.А., Чапаева В.Ю.// Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И.Пирогова. - 2013. – Т. 8, № 4. – С. 146-147.

Б. В прочих изданиях:

4. Слабожанкина Е.А. Лечение опухолей печени и поджелудочной железы с применением ультразвуковой абляции (HIFU) / Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Серебряник П.С., Слабожанкина Е.А., Судиловская В.В./ Сборник тезисов конференции «Актуальные вопросы неотложной хирургической гастроэнтерологии». – Геленджик, 2009. – С. 59.
5. Слабожанкина Е.А. Опыт применения высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (HIFU- технологии) в комплексном лечении вторичных опухолей печени / Бруслик С.В., Мельниченко В.Я., Серебряник П.С., Слабожанкина Е.А./ Съезд гепатологов России. Сборник тезисов. - Екатеринбург, 2009. – С. 197.
6. Слабожанкина Е.А. Ультразвуковая абляция (HIFU) метастатического рака печени и нерезектабельных опухолей поджелудочной железы / Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Серебряник П.С., Слабожанкина Е.А., Судиловская В.В./ Сборник тезисов XVII международного конгресса хирургов-гепатологов России и стран СНГ. – Уфа, 2010. – С. 147.
7. Слабожанкина Е.А. Опыт применения неинвазивной ультразвуковой технологии (HIFU) в комплексном лечении опухолей паренхиматозных органов брюшной полости и забрюшинного пространства / Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Серебряник П.С., Слабожанкина Е.А., Судиловская В.В./ Тезисы Симпозиума с международным участием «Возможности новых технологий в лучевой и функциональной диагностике». – М.: 2010. – С. 187.
8. Слабожанкина Е.А. Результаты комплексного лечения метастатического

рака печени и нерезектабельных опухолей поджелудочной железы с применением ультразвуковой абляции (HIFU) / Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Левчук А.Л., Серебряник П.С., Слабожанкина Е.А., Судиловская В.В./ Сборник тезисов Международного онкологического научно-образовательного форума. - М.: 2010. – С. 138.

9. Слабожанкина Е.А. Возможности HIFU-технологии в комплексном лечении онкологических больных / Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Серебряник П.С., Слабожанкина Е.А.// Главный врач Юга России. – 2010. - № 2. - С. 31-32.

10. Слабожанкина Е.А. Ультразвуковая абляция опухолей в многопрофильном стационаре / Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Ветшев П.С., Стойко Ю.М., Бруслик С.В., Левчук А.Л., Слабожанкина Е.А./ Тезисы XI съезда хирургов Российской Федерации. - Волгоград, 2011. - С. 401.

11. Слабожанкина Е.А. Опыт применения высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (HIFU-технологии) в лечении миомы матки / Карпов О.Э., Кира Е.Ф., Бруслик С.В., Политова А.К., Демкина И.В., Слабожанкина Е.А., Свиридова Т.И./ Сборник тезисов XII Всероссийского научного форума "Мать и дитя". - Ростов-на-Дону, 2012. – С. 166.

12. Слабожанкина Е.А. Ультразвуковая абляция (HIFU) метастатического рака печени и нерезектабельных опухолей поджелудочной железы / Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Свиридова Т.И., Слабожанкина Е.А., Судиловская В.В./ Сборник тезисов Пленума Правления Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ, Ижевск 2012. – С. 154.

13. Слабожанкина Е.А. Ультразвуковая абляция опухолей в многопрофильном стационаре / Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Слабожанкина Е.А., Свиридова Т.И./ Сборник тезисов VI съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. – М.: 2012. – С. 156.

14. Слабожанкина Е.А. Сочетанное применение эндоваскулярной эмболизации и ультразвуковой абляции в лечении гемангиомы печени / Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Свиридова Т.И., Слабожанкина Е.А., Боломатов Н.В./ Сборник тезисов Пленума правления Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ. - Нижний Новгород, 2013. – С. 122.

15. Слабожанкина Е.А. Ультразвуковая абляция (HIFU) метастатического рака печени / Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Свиридова Т.И., Слабожанкина Е.А., Судиловская В.В./ Тезисы Пленума правления Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ. – Нижний Новгород, 2013. – С. 143.