

На правах рукописи

Кондратьев

Антон Александрович

**ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ИНТРАКАПСУЛЯРНАЯ
МИОМЭКТОМИЯ: МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ,
БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ**

3.1.4. – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2021

Работа выполнена в Федеральном Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Беженарь Виталий Фёдорович – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Тапильская Наталья Игоревна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела репродуктологии ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»

Малышкина Анна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства Обороны Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2021 года в _____ часов на заседании Диссертационного Совета 99.2.037.02 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 6-8.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России и на сайте www.1spbgtmu.ru. Автореферат разослан «___» _____ 2021 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Молчанов Олег Леонидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Миома матки (ММ) – одно из наиболее распространённых гинекологических заболеваний невоспалительного генеза. В настоящее время ММ диагностируют у 2–40 % женщин репродуктивного возраста [Малышкина А.И., 2010; Адамян Л.В. и др., 2015, 2020; Donnez J. et al., 2012]. При этом, в возрасте моложе 30 лет данное заболевание отмечается у 3,3–7,8 % женщин, в возрасте 32–39 лет уже у 45–50 %, и более старшем возрасте у 50–70 % женщин [Donnez J., Dolmans M.M., 2016].

В последнее время с патогенетических позиций считается доказанным, что ММ имеет моноклональный характер, т. е. растёт из одной мутировавшей клетки или одного клона клеток, что характерно для опухолей [Беженарь В.Ф. и др., 2016]. И хотя не все исследователи согласны этой точкой зрения, появился даже научный термин для обозначения данного патологического процесса – клональная экспансия. Это, однако, не упрощает представлений о патогенезе заболевания [Bulun S.E. et al., 2015]. Накапливается всё больше указаний на то, что контроль пролиферации клеток в миоматозных узлах (МУ) осуществляется совместно эстрадиолом и прогестероном [Chabbert N. et al., 2014]. Косвенным подтверждением значимости участия прогестерона в патогенезе ММ является эффективность селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (СМПР) в лечении пациенток с данным заболеванием [Беженарь В.Ф. и др., 2016].

Несмотря на то, что клинические проявления ММ отмечаются только в 20–50 % случаев, она, несомненно, снижает качество жизни женщин [Zimmermann A. et al., 2012]. Симптомы ММ значительно варьируют в зависимости от размеров, локализации и количества миоматозных узлов. Основные группы симптомов составляют нарушения менструального цикла, бесплодие, преимущественно аномальные маточные кровотечения (АМК), болевой синдром, сдавление и нарушение функций смежных органов. Не вызывает сомнения, что она может негативно влиять на репродуктивную функцию женщин, нарушая процессы миграции сперматозоидов, транспорт эмбриона, имплантацию и вынашивание беременности [Коган И.Ю. и др., 2012; Долинский А.К. и др., 2014].

Лечение больных с ММ должно быть персонифицировано [Адамян Л.В. и др., 2020]. При этом в репродуктивном возрасте приоритетными являются органосберегающие направления и методики, направленные на сохранение менструальной и репродуктивной функций [Радзинский В.Е., Фукс А.М., 2016]. В хирургическом лечении – это, в первую очередь, лапароскопическая миомэктомия (ЛМЭ). Очевидными её преимуществами перед операцией, выполненной лапаротомным доступом, является уменьшение интраоперационной кровопотери, более быстрое восстановление пациенток, сокращение пребывания в стационаре и др. [Cohen A., Tulandi T., 2017].

Однако, пусть не частые, но встречающиеся случаи несостоятельности рубца на матке при беременности после ЛМЭ заставляют продолжать поиск оптимальных условий и методов её проведения, совершенствования хирургической методики операции [Беженарь В.Ф. и др., 2012].

Цель исследования.

На основании комплексного клинико-морфологического исследования обосновать целесообразность и модифицировать методику лапароскопической интракапсулярной миомэктомии, оценить ближайшие и отдаленные результаты операции, а также оптимизировать тактику предоперационной подготовки и послеоперационного ведения больных с симптомной миомой матки и бесплодием.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительный анализ эффективности и целесообразности предоперационной подготовки больных с миомой матки при дифференцированном назначении неoadъювантной гормонотерапии, воздействующей на различные уровни гормональной регуляции репродуктивной системы женщины.

2. Оценить гистологические и иммуногистохимические характеристики миомы матки с точки зрения выбора метода предоперационной гормонотерапии подготовки пациенток перед миомэктомией.

3. Модифицировать хирургическую технику выполнения лапароскопической миомэктомии с акцентом на интракапсулярное вылушивание узлов миомы и оценить ее эффективность в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.

4. Провести сравнительный анализ эффективности послеоперационной гормонотерапии после миомэктомии в формировании рубца стенки матки и профилактике рецидивов миомы матки.

5. Провести сравнительный анализ эффективности послеоперационной тактики ведения в преодолении бесплодия у больных с миомой матки в зависимости от вариантов гормонотерапии в послеоперационном периоде.

Научная новизна исследования

Проведено комплексное сравнительное исследование влияния селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (СМПП) и агонистов гонадолиберина (а-ГнРг) на морфологические и иммуногистохимические показатели, характеризующие состояние миоматозных узлов при неoadъювантной терапии больных с миомой матки и бесплодием перед лапароскопической миомэктомией.

Расширены теоретические представления о дифференцированных патогенетических механизмах влияния гормонотерапии перед операцией у больных с миомой матки на патофизиологические условия репарации зоны послеоперационного рубца с учетом их влияния на

различные звенья гормональной регуляции репродуктивной системы женщины.

Впервые изучена патогенетическая взаимосвязь между активностью экспрессии Ki67, митотической активностью клеток миометрия и скоростью роста миоматозных узлов у больных с миомой матки и бесплодием.

Изучено влияние селективных модуляторов прогестероновых рецепторов на экспрессию прогестероновых рецепторов, VEGF, TGF и CD31 в тканях миометрия у пациенток с миомой матки и бесплодием.

Практическая значимость

Уточнено влияние предоперационного назначения селективных модуляторов прогестероновых рецепторов на ход и особенности последующего оперативного вмешательства и послеоперационного периода при органосберегающих операциях на матке при лечении миомы.

Впервые изучено влияние гидропрепаровки миометрия в области псевдокапсулы миомы с использованием раствора адреналина и метилэргобревина на эффективность последующей лапароскопической энуклеации миоматозного узла.

Впервые изучено влияние комбинации различных методов предоперационного гормонотерапевтического лечения и стандартизированной методики лапароскопической миомэктомии (СЛМЭ) на формирование рубца в зоне энуклеации миоматозного узла.

Изучено комплексное влияние предоперационной гормонотерапевтической подготовки пациенток с использованием СМПР и последующей стандартизированной лапароскопической миомэктомии на риск рецидивирования миомы матки и эффективность реализации репродуктивной функции в послеоперационном периоде.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Селективные модуляторы прогестероновых рецепторов при предоперационном назначении у больных с миомой матки приводят к значимо более существенному регрессу узлов миомы матки, чем агонисты гонадолиберина, вне зависимости от локализации и размеров миоматозных узлов, при этом они достоверно повышают экспрессию рецепторов прогестерона в узлах миомы матки.

2. Влияние терапии селективными модуляторами прогестероновых рецепторов приводит к увеличению экспрессии VEGF, а также CD31 в псевдокапсуле миоматозных узлов, что свидетельствует о улучшении ее васкуляризации в сравнении с терапией α-ГнРГ, при этом пролиферативная активность миомы матки по уровню экспрессии Ki67 коррелирует со скоростью роста миоматозных узлов.

3. Модифицированная методика лапароскопической интракапсулярной миомэктомии в сочетании с предоперационной подготовкой пациенток с использованием селективных модуляторов прогестероновых рецепторов

создаёт оптимальные патогенетически подтвержденные условия для формирования рубца в зоне энуклеации миоматозного узла.

4. Предоперационная подготовка пациенток с использованием селективных модуляторов прогестероновых рецепторов и последующая модифицированная лапароскопическая интракапсулярная миомэктомия минимизируют риск рецидивирования миомы матки, создавая условия для реализации репродуктивной функции в послеоперационном периоде.

Апробация работы

Материалы и результаты диссертации доложены и обсуждены на следующих научно-практических конференциях и конгрессах: III Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Весенние чтения» (Москва, 2018); XXXI Международный Конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2018); XX Юбилейный Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя – 2019» (Москва, 2019); 2-й научный конгресс с международным участием «Инновации в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (Санкт-Петербург, 2019); 31st European Congress of Pathology (Франция, 2019); XXXIII Международный Конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2020). Апробация работы проведена на совместном заседании кафедр акушерства, гинекологии и неонатологии; акушерства, гинекологии и репродуктологии от 24.12.2020 комиссии (протокол № 16) от 11.03.2021 года ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.

Внедрение практических результатов в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебную работу отделения онкологии № 7 (онкогинекологии) клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (акт о внедрении результатов в практику лечебной работы от 14.01.2019).

Публикации

По теме работы опубликованы 7 научных работ, в том числе 2 печатные работы в рецензируемых журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ.

Личное участие автора

Автором работы лично проанализированы и обобщены данные отечественной и зарубежной литературы по изучаемым вопросам, самостоятельно сформированы клинические группы, проведено обследование и лечение пациентов. Автором лично проведен анализ и интерпретация клинических и лабораторных данных, их систематизация и статистическая обработка, подготовка публикаций и докладов, оформление диссертационной работы.

Структура и объём диссертации.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвящённой клинической характеристике обследованных и пролеченных пациенток, 5 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Диссертация изложена на 110 страницах, иллюстрирована 16 таблицами и 33 рисунками. Список литературы включает 153 источников. Из них 36 отечественных и 117 зарубежных авторов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.14 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 1, 4 паспорта специальности «акушерство и гинекология».

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование проводилось в период с 2016 по 2018 гг. Были обследованы и пролечены 120 пациенток поступивших для хирургического лечения в отделение онкологии № 7 (онкогинекологии) клиники акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (руководитель клиники – д.м.н., профессор В.Ф. Беженарь). Всем пациенткам была произведена СЛМЭ.

Критерии включения в исследование:

- возраст больных 19–45 лет;
- индекс массы тела 18–35 кг/м²;
- регулярный овуляторный менструальный цикл;
- информированное согласие на включение в исследование;
- наличие не менее одного миоматозного узла размерами 4–12 см (за исключением МУ 0- и 1-го типа по классификации FIGO);
- размеры тела матки до 16 недель условной беременности;
- размеры доминантного узла миомы матки не более 15 см;
- отсутствие прогрессирующей беременности;
- отсутствие противопоказаний к хирургическому лечению;
- отсутствие экстренных показаний для миомэктомии;
- планирование беременности (и/или привычное невынашивание или бесплодие, связанное с миомой матки);
- планируемое хирургическое лечение в связи с наличием миомы матки, сопровождающейся маточными кровотечениями и анемией.

Критерии невключения:

- противопоказания к гормонотерапии СМПР или а-ГнРГ (рак тела и шейки матки, яичников и молочных желез, беременность и

период лактации, кровотечения из влагалища неясной этиологии либо не связанные с миомой матки);

- наличие МУ 0- и 1-го типа по классификации FIGO;
- гиперплазия эндометрия;
- гормональное лечение, гормональная заместительная терапия, применение гормональной контрацепции в течение последнего года до начала исследования;
- обострение хронических заболеваний органов малого таза;
- трубный фактор бесплодия – наличие гидросальпинкса (-ов);
- тяжелые экстрагенитальные заболевания;
- противопоказания к хирургическому лечению.

Критерии исключения:

- наружный генитальный эндометриоз III, IV стадии;
- спаечная болезнь органов малого таза III, IV стадии;
- обострение экстрагенитальных заболеваний в раннем послеоперационном периоде.

Раскрытие темы исследования и реализация поставленных задач потребовали следующих этапов исследования:

1-й этап. Первичное клинико-лабораторное обследование пациенток, включающее в себя сбор и анализ анамнестических данных, общеклинический и гинекологический осмотр, консультации смежных специалистов. Целью данного этапа было формирование пула пациенток, нуждающихся в оперативном лечении миомы матки и не имеющих противопоказаний к эндовидеохирургическому вмешательству. **2-й этап.** Предоперационная подготовка к оперативному лечению с использованием а-ГнРГ или СМППР. **3-й этап.** Эндовидеохирургическое лечение с применением СЛМЭ. **4-й этап.** Изучение морфологических и иммуногистохимических особенностей биоптатов миоматозных узлов, псевокапсулы узлов и интактного миометрия в области формирования рубца. **5-й этап.** Оценка течения послеоперационного периода и формирования послеоперационного рубца на матке. **6-й этап.** Оценка частоты рецидива миомы матки и времени наступления беременности в зависимости от вида предоперационной подготовки пациенток.

Клиническое обследование включало анализ жалоб, анамнеза заболевания пациенток, менструальной функции, репродуктивной функции с анализом причин снижения фертильности, количества и характера родов и т. д. Всем женщинам было выполнено стандартное предоперационное лабораторное обследование: общий анализ крови, анализ мочи, определение группы крови и резус-принадлежности, реакция Вассермана, ВИЧ, маркёры 10 вирусных гепатитов В и С, биохимические показатели крови, гемостазиограмма, ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ органов малого таза. МРТ-оценка состояния рубца на матке.

Методы предоперационной подготовки.

Курс предоперационной СМПП с дозировкой 5 мг в день per os в течение 3 месяцев (1-я группа), либо курс а-ГнРГ с дозировкой 3,75 мг в месяц

внутримышечно в течение 3 месяцев (2-я группа). В контрольной группе оперативное лечение осуществлялось без предоперационной гормонотерапии.

Этапы СЛМЭ.

Гидропрепаровка миометрия в области разреза. Разрез миометрия. Энуклеация миоматозного узла. Ушивание дефекта миометрия. Морцелляция миоматозного узла. Хромогидротубация при необходимости. Ревизия и санация органов брюшной полости. Применение противоспаечного барьера.

Материалом для **морфологического исследования** служили фрагменты МУ, псевдокапсулы и миометрия. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону, после чего заключали под покровные стекла. Аналитический этап работы производили с использованием светового микроскопа Carl Zeiss Axio Imager A2.

Иммуногистохимические исследования выполняли с использованием иммуностейнера Thermo Fisher Scientific. В препаратах, окрашенных по Ван-Гизону, оценивали процентное соотношение мышечных и соединительнотканых структур с использованием гистоморфометрической программы HistoQuant. Оценку экспрессии Estrogen-R, Progesteron-R, FGF, caspase3, Ki67 производили количественным способом с использованием морфометрической программы NuclearQuant, с пересчетом полученных данных на 1 мм² среза ткани. Экспрессию CD31 и VEGF оценивали с помощью определения процентного соотношения позитивных структур к негативным с использованием программы HistoQuant.

Статистические методы. Статистическая обработка полученных в ходе исследования данных выполнялась на персональном компьютере с применением специального программного обеспечения «SPSS Statistics 22.0» для операционных систем Windows. Обработка категориальных данных произведена с использованием таблиц частот, таблиц сопряженности, критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера. Для сравнения влияния методов лечения по нормально распределенным данным использованы критерии ANOVA. Для данных, распределение которых отличается от нормального, использовались критерий Манна – Уитни или критерий Краскела – Уоллиса.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено проспективное клиническое исследование 120 женщин с ММ и показаниями к миомэктомию. Средний возраст пациенток составил $34,43 \pm 0,8$ года. Показаниями к оперативному лечению наиболее часто служили АМК (61 наблюдение – 50,8 %), быстрый рост МУ (51 наблюдение – 42,5 %) и выраженный анемический синдром (49 – 40,8 %) (рис. 1).

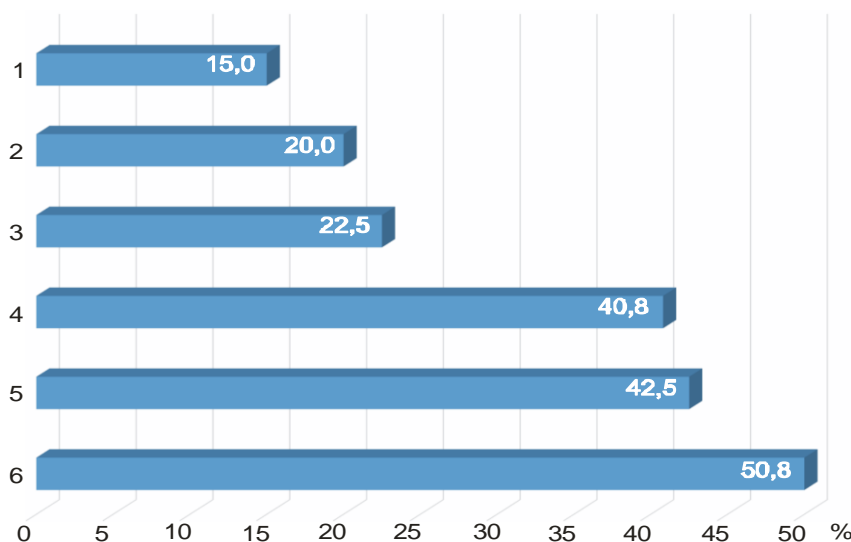


Рисунок 1 - Показания к оперативному лечению обследованных женщин (%).
 1 — нарушение функций смежных органов; 2 — дисменорея; 3 — бесплодие;
 4 — анемия; 5 — быстрый рост миоматозного узла; 6 — аномальные маточные кровотечения.

Несколько реже показаниями к операции послужили: бесплодие (27 наблюдений – 22,5 %; из них в 20 случаях бесплодие первичное – 74,1 %, и в 7 случаях бесплодие вторичное – 25,9 %), дисменорея (20,0 %) и нарушение функции смежных органов (15,0 %). При этом на повышенную утомляемость, слабость и плохое самочувствие жаловались всего 38 пациенток (31,7 %). Менархе у обследованных женщин наступало в среднем в $13,4 \pm 0,19$ года. Из акушерско-гинекологического анамнеза обратила на себя внимание низкая репродуктивная активность. При этом на бесплодие жаловались только 22,5 % пациенток, средняя частота родов в обследованной когорте женщин составила $0,77 \pm 0,17$, а аборт – $0,53 \pm 0,11$ на пациентку. Кроме того, отмечалась высокая наследственная отягощённость, наличие ММ у ближайших родственниц отметили 53 женщины (44,2 %). Необходимо отметить, что у 12 пациенток (10,0 %) данное оперативное вмешательство было уже вторым в связи с рецидивированием ММ. Остальные данные акушерско-гинекологического анамнеза представлены в таблице 1.

Из соматических заболеваний обследованной когорты женщин на первом месте, если не считать перенесённых в детстве инфекций (70,8 %), были заболевания сердечно-сосудистой системы (20,0 %). Вторыми по частоте встречаемости были эндокринные заболевания и поражения ЖКТ (13,3 %). На 3-м и 4-м местах были заболевания мочевыделительной системы (10,8 %) и варикозная болезнь нижних конечностей (10,0 %). Частота встречаемости поражений других органов и систем была менее 10 %.

Все обследованные пациентки были разделены на три группы.

1-я группа (основная): у них проведен курс предоперационной терапии СМРП (с дозировкой 5 мг в день per os) в течение 3 месяцев – 40 пациенток.

Таблица 1 - Данные акушерско-гинекологического анамнеза обследованных женщин

Признак /встречаемость	n	%
ВЗОМТ	32	26,7
Эктопия шейки матки	30	25
Доброкачественные образования яичников	17	14,2
НГЭ	12	10
Полип эндометрия	8	6,7
Гиперплазия эндометрия	4	3,3
Оперативные вмешательства на репродуктивных органах в анамнезе		
Гистероскопия	13	10,8
Миомэктомия	12	10
Резекция яичника (-ов)	9	7,5

2-я группа (сравнения): пациентки, у которых проведен предоперационный курс а-ГнРГ (с дозировкой 3,75 мг в месяц внутримышечно) в течение 3 месяцев – 30 пациенток.

3-я группа (контрольная): пациентки без предоперационной подготовки – 50 пациенток.

Средний возраст больных в 1-й группе был $33,8 \pm 1,25$; во 2-й группе – $33,1 \pm 0,9$ и в 3-й – $36,4 \pm 1,6$ года ($p = 0,40$).

Динамика размеров матки и доминантного МУ на фоне проводимой терапии представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Динамика размеров матки и доминантного МУ на фоне проводимой терапии

Параметр	Группа		
	1	2	3
Исходный объём матки (см ³)	857,2±1,1	854,4±1,3	849,5±1,3
Исходный объём доминантного МУ (см ³)	308,7±5,1	309,1±6,3	307,3±6,8
Конечный объём матки (см ³)	709,4±1,0*	739,5±1,3*	849,5±1,3
Конечный объём доминантного МУ (см ³)	244,0±5,67*	270,75±6,94	307,3±6,8

* разница с исходным уровнем статистически достоверна ($p < 0,05$)

Исходный объём матки при УЗ-оценке до предоперационного лечения в группах практически не различался и составил в 1-й группе $857,2 \pm 1,1$ см³, во 2-й группе – $854,4 \pm 1,3$ см³, и в 3-й группе – $849,5 \pm 1,3$ см³. Исходное содержание гемоглобина (в 1-й и 2-й группах до лечения, в 3-й группе предоперационный) также статистически значимо не различалось. В 1-й группе он составил $86,9 \pm 2,7$ г/л; во 2-й группе – $95,7 \pm 3,2$ г/л; и в 3-й группе – $94,3 \pm 2,3$ г/л ($p > 0,05$). В предоперационной подготовке пациентки 3-й (контрольной) группы не участвовали. Их исходные параметры не изменились к моменту операции, поэтому они в дальнейшем в данной главе упоминаться не будут. Аменорея в первый месяц лечения развилась у 16

пациенток 1-й группы (40,0 %) и 25 пациенток 2-й группы (83,3 %). При этом в случае возникновения АМК время контроля над кровотечением в группах значительно отличалось. Так в 1-й группе этот показатель составил в среднем $3,9 \pm 0,23$ дня, во 2-й – $5,7 \pm 0,3$ дня ($p = 0,0005$) (рис. 2).

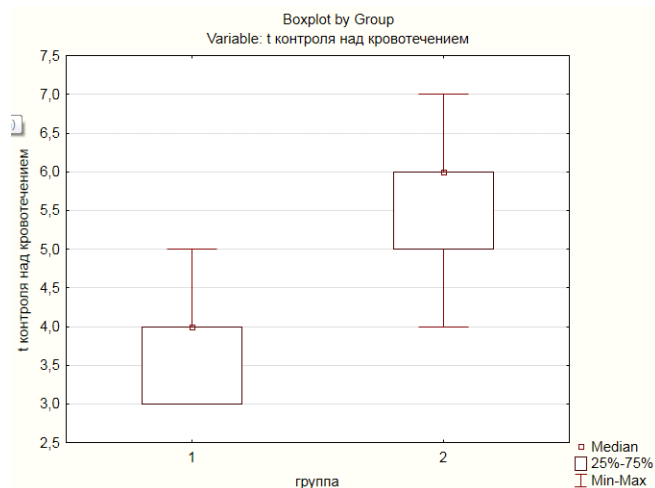


Рисунок 2 - Время контроля над АМК в группах обследованных пациенток.

В 1-й и 2-й группах к моменту оперативного вмешательства содержание гемоглобина выросло на 39,9 % и 18,7 % соответственно. Но если на фоне а-ГнРГ мы можем констатировать только выраженную тенденцию, то на фоне СМРП разница в исходном и конечном значениях данного показателя была статистически достоверной. Таким образом, результаты нашего исследования, с одной стороны, подтвердили точку зрения авторов, считающих, что а-ГнРГ и СМРП способствует существенному уменьшению размеров матки и вероятности появления и уменьшению степени анемии, а с другой впервые продемонстрировали существенную предпочтительность СМРП по исследуемым параметрам. И это при более лёгкой переносимости СМРП, по сравнению с а-ГнРГ (рис. 3, 4).

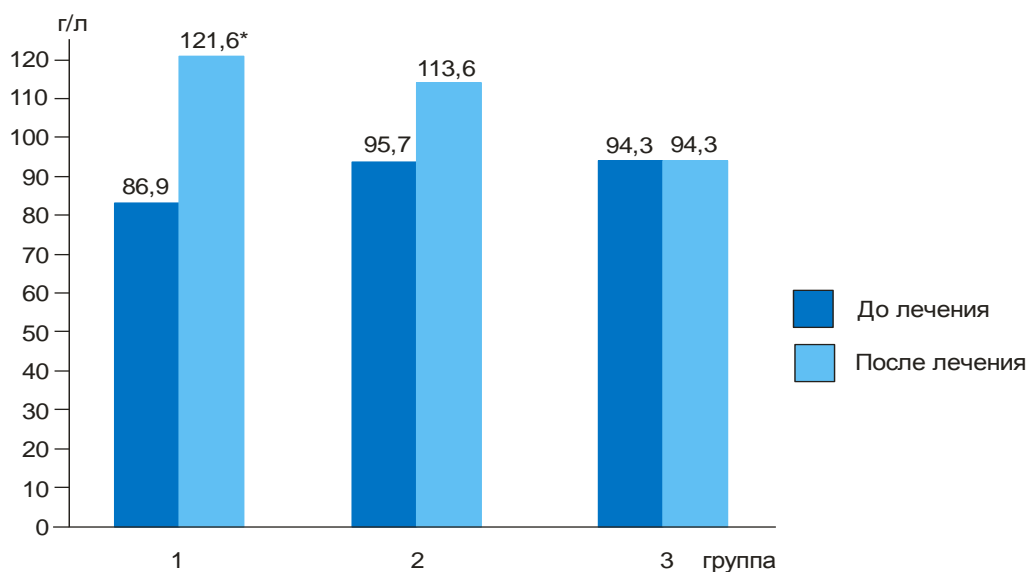


Рисунок 3 - Динамика содержания гемоглобина, г/л (* $p < 0,05$).

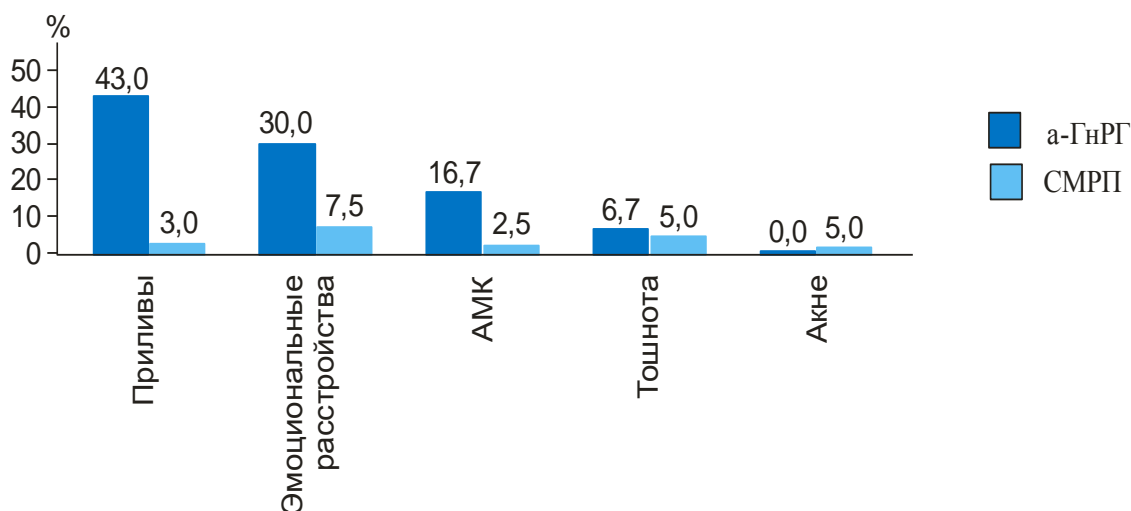


Рисунок 4 - Нежелательные явления проведенного лечения, %.

На 3-м этапе исследования пациенткам всех групп выполнялась модифицированная интракапсулярная лапароскопическая миомэктомия. Для гидропрепаровки использовали 20-60 мл раствора, полученного путем смешения 400 мл изотонического раствора хлорида натрия, 1 мл 0,1 % раствора адреналина гидрохлорида, 0,2 мг метилэргобревина. Для минимизации электрохирургической и термической травмы миометрия, для выполнения разреза на матке использовалась ультразвуковая энергия: гармонический скальпель «Ultracision» (Ethicon, США) или «Lotus» (BOWA, Германия).

Во всех случаях миоматозный узел удалялся интракапсулярной методикой с акцентом на оставление т.н. псевдокапсулы миомы, что при глубоком расположении трансмуральных миоматозных узлов, в большинстве случаев, позволяло избежать вскрытия полости матки. Ушивание дефекта миометрия с помощью отдельных мышечно-мышечных эндошвов с использованием техники экстракорпорального завязывания хирургических узлов при помощи толкателя нитей (пушера) (Karl Storz, Германия).

Для марцеализации миоматозного узла использовали морцеллятор «Rotocut G1» (Karl Storz, Германия), который устанавливался в центральный 12-мм порт вместо троакара. Хромогидротубация выполнялась по стандартной методике для исключения (подтверждения) фактора трубно-перитонеального бесплодия. По окончании операции применяли противовоспалительные барьеры. Использовались следующие барьеры: Interseed[®], Intercoat[®] (Ethicon, США).

Следует отметить, что несмотря на стандартизацию лапароскопической миомэктомии длительность оперативного вмешательства и объём операционной кровопотери в группах были различными (табл. 3). Обращала также на себя внимание достоверная разница в длительности операции между 1-й и 2-й группами ($p_{1,2} = 0,0002$) и 1-й и 3-й группами ($P_{1,3} = 0,0001$), тогда как показатели между группами 2 и 3 достоверно не различались ($p = 1,0$) (рис. 5).

Таблица 3 - Параметры оперативного вмешательства

Параметр	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Объём доминантного узла (см ³)	244,0±5,7	270,8±6,9	307,3±6,8
Вскрытие полости матки (%)	6,7*	35,0	22,0
Длительность (мин)	84,23±13*	104,6±20,3	101,62±20,9
Кровопотеря (мл)	116,33±38,2*	190,5±64,6	181,80±80,3

*Разница с другими группами статистически достоверна ($p < 0,05$)

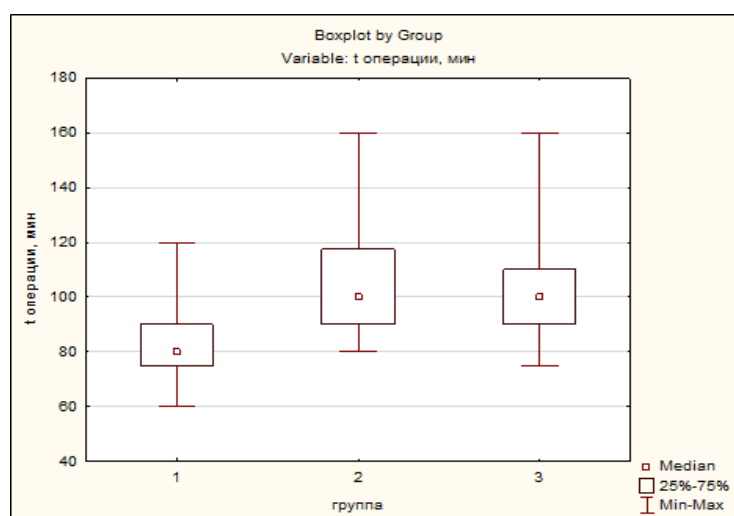


Рисунок 5 - Длительность ЛМЭ в обследованных группах, мин.

Известно, что прогестерон активно участвует в накоплении клеточного субстрата МУ. Активно изучается роль различных факторов роста в патогенезе ММ. Обсуждается роль и значение псевдокапсулы МУ в формировании полноценного рубца на матке после миомэктомии. Однако все эти вопросы находятся в стадии накопления материала. В связи с этим нами было проведено исследование экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в миометрии, псевдокапсуле МУ и тканях МУ, показавшее что достоверной разницы в интенсивности экспрессии в исследуемых гистологических структурах вне зависимости от метода предоперационной терапии, по сравнению с контрольной группой, нет. Это свидетельствует о сопоставимости рецепторного аппарата в тканях МУ, псевдокапсулы и матки. Более выраженная экспрессия рецепторов прогестерона, по сравнению с экспрессией рецепторов эстрогенов, подтверждает значимость прогестерона в патогенезе роста МУ. Для определения уровня пролиферативной активности использовали индекс пролиферативной активности Ki67. Данный маркер пролиферативной активности широко используется при изучении пролиферативной активности различных опухолевых клеток. Однако данных

о его активности при ММ в литературе почти не встречается. Наименьшим данный индекс был в тканях пациенток, получавших СМРП (рис. 6).

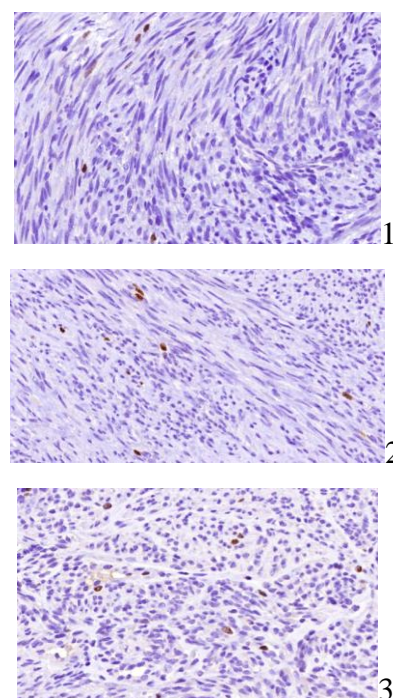
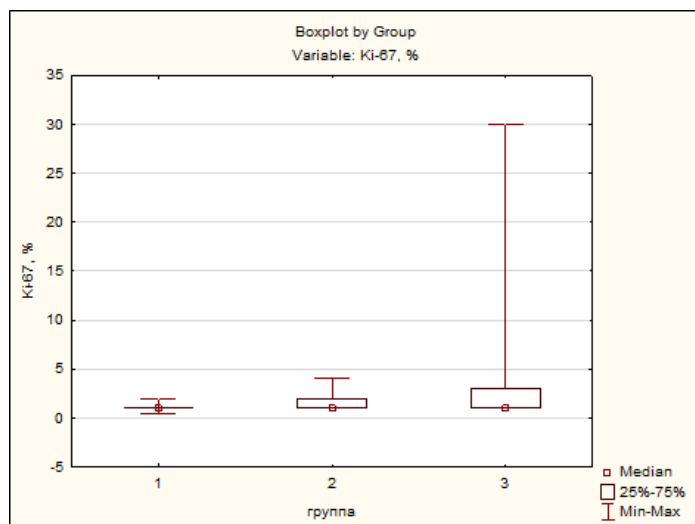


Рисунок 6 - Индекс пролиферативной активности Ki-67 (%) в миоматозном узле (1 — минимальная, 2 — низкая, 3 — умеренная) в группах обследованных пациенток.

Кроме индекса пролиферативной активности Ki67, мы изучали активность ключевого исполнителя каспаза-зависимого апоптоза Caspase 3. Данных о её активности при ММ в доступной нам литературе найти не удалось. Результаты наших исследований показали, что наименьшей экспрессия Caspase 3 была в группе контроля, наибольшей в 1-й группе (рис. 7).

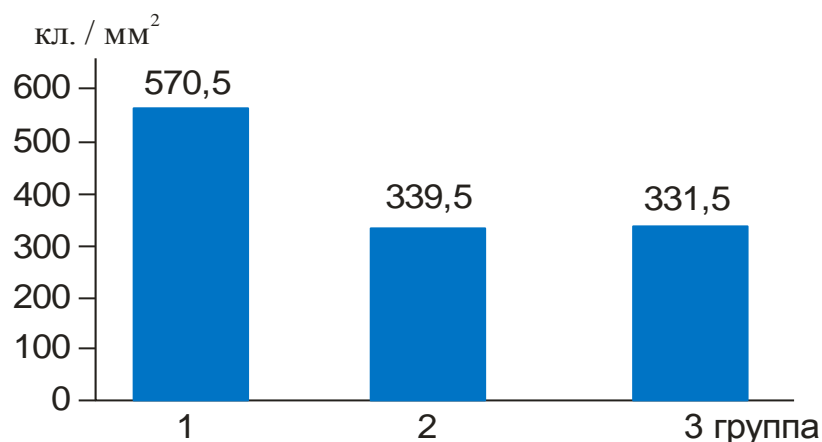


Рисунок 7 - Активность экспрессии Caspase 3 (число позитивно окрашенных клеток / мм²).

Данные индекса Ki67 в сочетании с активностью Caspase 3 свидетельствуют о наиболее выраженном снижении пролиферативной активности клеток ММ на фоне СМРП.

Выраженность васкуляризации псевдокапсулы оценивали по экспрессии молекул клеточной адгезии эндотелиальных клеток CD31 и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Данные литературы по ним при ММ и особенно при оценке состояния псевдокапсулы единичны и противоречивы. Исследования показали, что наиболее активной экспрессия клеток CD31 была в 1-й группе, наименьшей в 3-й группе (рис. 8).

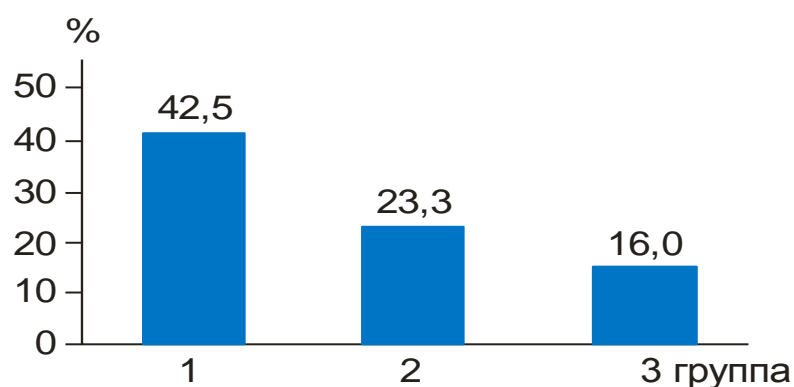


Рисунок 8 - Частота встречаемости выраженной экспрессии CD31 в группах.

Та же закономерность наблюдалась и при анализе экспрессии VEGF (рис. 9, 10).

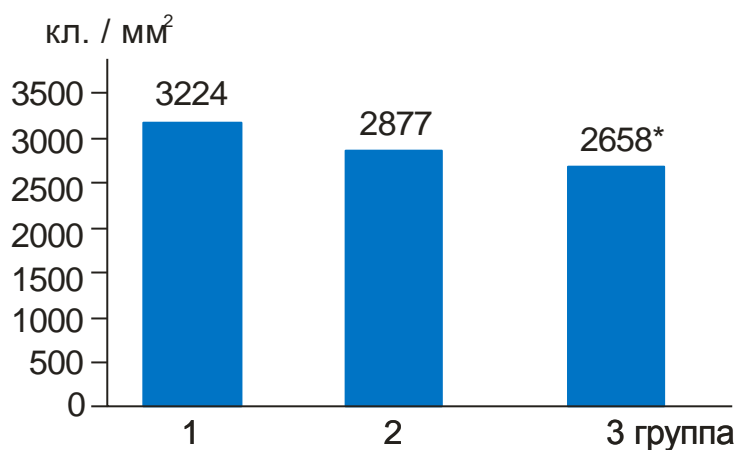


Рисунок 9 - Активность экспрессии VEGF (число позитивно окрашенных клеток / мм²) (*p<0,05).

Статистически достоверная разница между активностью в тканях псевдокапсулы пациенток 1-й группы ($3224 \pm 56,7$) и 3-й группы ($2658 \pm 57,6$, $p < 0,05$) свидетельствует о выраженном положительном влиянии СМРП, в отличие от а-ГнРГ ($2877,10 \pm 66,8$). Ключевым этапом стандартизированной лапароскопической миомэктомии является собственно интракапсулярная миомэктомия. Именно на неё приходится основное количество проблем, возникающих при оперативном вмешательстве, в первую очередь таких, как

повышение кровопотери и вскрытие полости матки, увеличивающие вероятность неблагоприятного течения раннего послеоперационного периода.

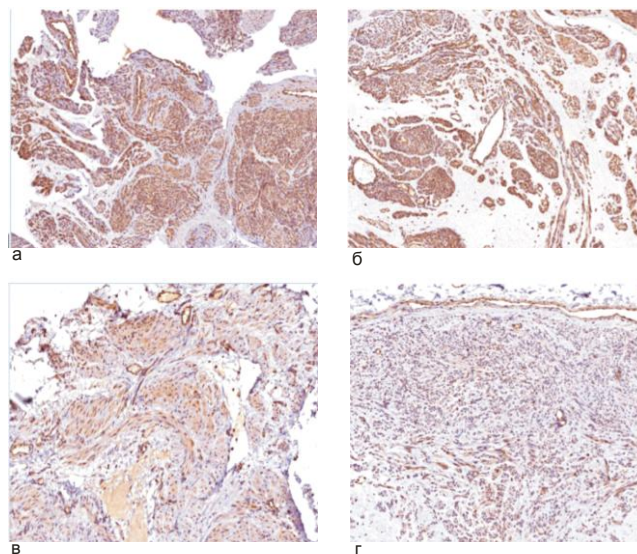


Рисунок 10 - Экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в сосудах и других структурах капсулы и лейомиомы. (а — капсула, б — МУ в 1-й группе; в — капсула, г — МУ во 2-й группе).

Анализ полученных результатов свидетельствует о статистически достоверном снижении длительности оперативного вмешательства у пациенток после СМРП, по сравнению с группой пациенток после а-ГнРГ и контрольной группы (рис. 11).

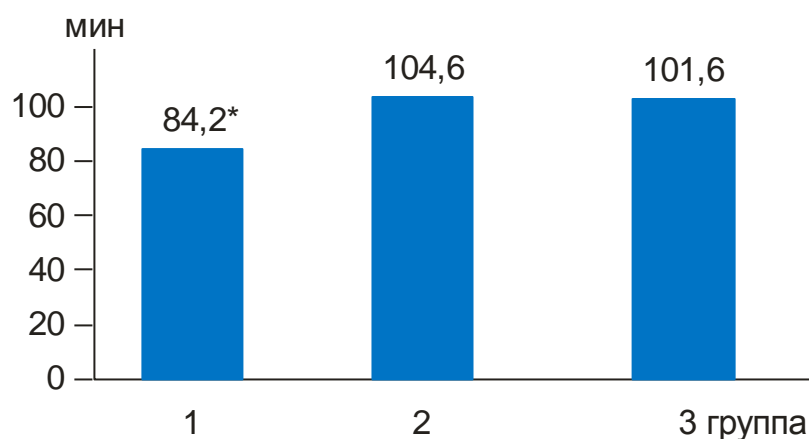


Рисунок 11 - Длительность оперативного вмешательства (* $p < 0,05$).

Учитывая стандартизированность всех этапов оперативного вмешательства, выявленное сокращение длительности может быть объяснено исключительно более технически лёгкой и быстрой хирургической диссекцией в зоне псевдокапсулы и собственно энуклеации МУ в связи с изменением их свойств под воздействием СМРП. Проведение интракапсулярной миомэктомии после воздействия на ткани ММ и её

псевдокапсулы СМРП сопровождалось достоверно более редким вскрытием полости матки, по сравнению с остальными группами. Кровопотеря также оказалась наименьшей при проведении стандартизированной лапароскопической миомэктомии на фоне предоперационной СМРП.

Таким образом, с методологической точки зрения, оптимальным является проведение стандартизированной лапароскопической интракапсулярной миомэктомии после предоперационного курса СМРП. Ранний послеоперационный период протекал в целом благоприятно во всех группах, что, несомненно, связано с используемым нами малоинвазивным лапароскопическим доступом. При этом наши исследования показали, что антибактериальная терапия и терапия препаратами железа достоверно меньше использовались у пациенток 1-й группы (табл. 4). Это подтвердило нашу точку зрения, что методологически оптимальным является проведение СЛМЭ после предоперационного курса СМРП.

Таблица 4 - Особенности терапии в раннем послеоперационном периоде

Параметр	Группа					
	1 n = 40		2 n = 30		3 n = 50	
	Абс. число	(P ± Sp), %	Абс. число	(P ± Sp), %	Абс. число	(P ± Sp), %
Антибактериальная терапия, n (%)	3	7,5 ± 4,22	7	23,3 ± 7,85	13*	26,0 ± 6,26
Терапия препаратами железа, n (%)	4	10,0 ± 4,80	4	13,3 ± 6,31	19*	38,0 ± 6,93
*Разница с показателем 1-й группы статистически достоверна (p < 0,01)						

Всем пациенткам в послеоперационном периоде для профилактики рецидива ММ на 6 месяцев назначался КОК, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела в контрацептивном режиме 21/7. Средняя глубина катamnестического исследования была чуть менее 3 лет: 34,5 ± 3,2 мес. Основными параметрами, подлежащими исследованию, были состояние рубца на матке, динамика фертильности и частота рецидивов ММ, включая повторное оперативное лечение.

Оценке состояния рубца на матке после ЛМЭ придаётся большое значение в современной акушерско-гинекологической литературе. Оценка зоны рубца на матке была проведена с помощью МРТ малого таза с динамическим контрастированием через 6 месяцев после оперативного вмешательства. Анализ равномерности накопления контрастирующего вещества в зоне рубца выявил статистически достоверную разницу между данными у пациенток 1-й и 3-й групп (рис. 12).

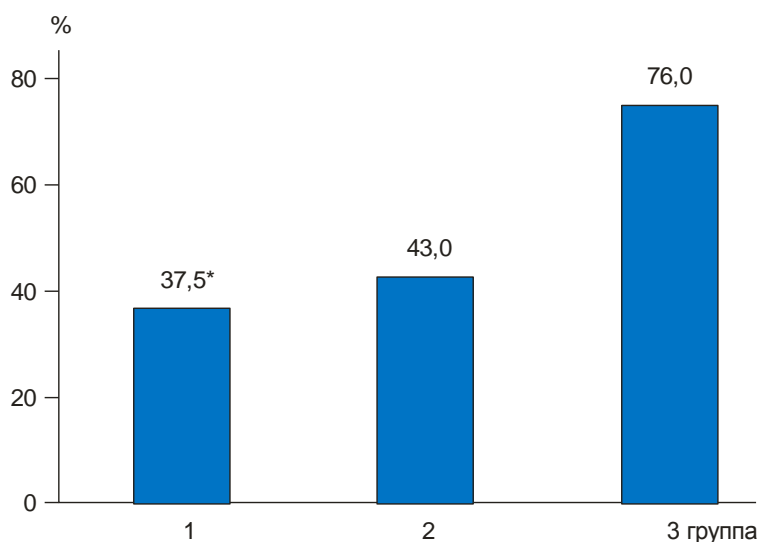


Рисунок 12 - Неравномерное накопление контрастирующего вещества в зоне рубца (% , * $p < 0,05$).

Из этого нами был сделан вывод, что при интракупулярной миомэктомии после предоперационного назначения селективных модуляторов прогестероновых рецепторов создаются наиболее благоприятные патофизиологические условия для формирования полноценного послеоперационного рубца на матке.

Частота рецидивов на протяжении трёх лет от момента оперативного вмешательства оказалась относительно невысокой и составила в среднем чуть менее 12 %. При этом после проведения интракупулярной миомэктомии на фоне назначения селективных модуляторов прогестероновых рецепторов частота рецидивов ММ была минимальной и статистически значимо отличалась от частоты рецидивов в контрольной группе (рис. 13).

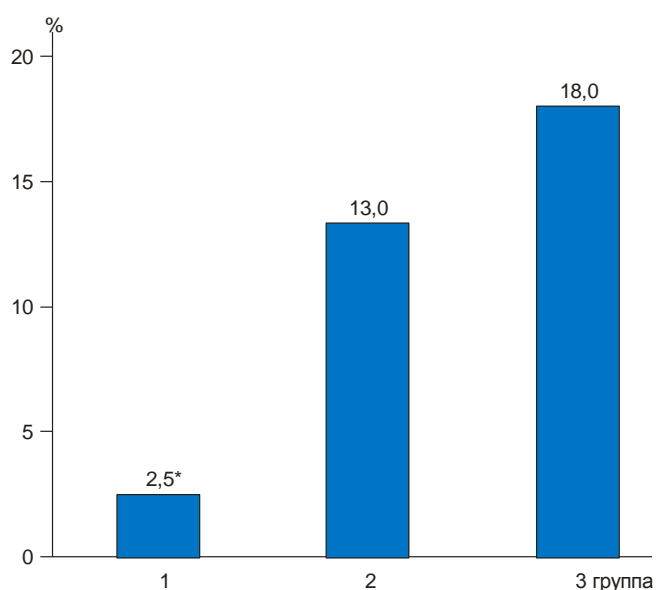


Рисунок 13 - Частота послеоперационных рецидивов ММ в группах (%).

Подобная же закономерность отмечалась и при анализе частоты повторных оперативных вмешательств в группах.

Следовательно, после интракапсулярной миомэктомии на фоне предоперационного назначения селективных модуляторов прогестероновых рецепторов достоверно реже возникают рецидивы миомы матки и необходимость повторного оперативного вмешательства.

Вопросы взаимоотношений ММ и фертильности – одно из активно разрабатываемых направлений исследований современной гинекологии и репродуктологии. ЛМЭ в целом благоприятно сказывается на возможности женщин реализовать свой репродуктивный потенциал. После успешно проведенного оперативного вмешательства желающих осуществить свою детородную функцию женщин, жалующихся на бесплодие, оказалось больше, чем до него (табл. 5).

Таблица 5 - Жалобы на бесплодие до и после МЭ

Параметр	Всего	Группа		
		1	2	3
Количество жалующихся на снижение фертильности до операции	27	9	6	12
Количество жалующихся на снижение фертильности сразу после операции	34	11	8	15
Бесплодие 1 до операции	20	7	5	8
Бесплодие 1 сразу после операции	23	8	5	10
Бесплодие 2 до операции	7	2	1	4
Бесплодие 2 сразу после операции	11	3	3	5

Видимо, симптомное течение ММ отесняло для них на задний план проблемы фертильности. Это ещё раз подтверждает опубликованные данные о негативном влиянии ММ на качество жизни женщин. По длительности бесплодия все группы были сопоставимы. Стандартизированная лапароскопическая интракапсулярная миомэктомия оказалась эффективным методом преодоления бесплодия вне зависимости от характера предоперационной терапии, что подтверждает данные литературы. У 82,4 % пациенток, заинтересованных в беременности, беременность наступила в течение первых двух лет после окончания противорецидивного курса после оперативного вмешательства.

Важно отметить, что основная масса пациенток забеременели в течении первых 11 месяцев после окончания лечения. Статистически достоверной разницы в частоте наступления беременности и родов выявлено не было. Однако наблюдалась отчётливая тенденция к более полному восстановлению фертильности в группе пациенток, с предоперационной СМРП, по сравнению

с группой контроля. Та же закономерность наблюдалась и в отношении родов.

Таким образом, проведённые нами исследования показали преимущества предоперационной подготовки перед СЛМЭ пациенток с ММ СМПР, по сравнению с а-ГнРГ. При этом, поскольку ни СМПР, ни а-ГнРГ не могут в полной мере рассматриваться как элементы патогенетической терапии ММ, патогенез которой на сегодняшний день до конца не изучен, результаты исследования с нашей точки зрения убедительно демонстрируют предпочтительность, в условиях отсутствия чётких представлений о патогенезе заболевания, воздействия на периферические звенья эндокринной системы по сравнению с центральными звеньями регуляции. Для достижения максимально положительного эффекта в отношении восстановления фертильности представляется методологически целесообразным проводить предоперационный курс терапии селективными модуляторами прогестероновых рецепторов.

ВЫВОДЫ

1. Предоперационная селективная модуляция прогестероновых рецепторов матки приводит к достоверно более выраженному клиническому регрессу миоматозных узлов, чем блокада рецепторов гонадолиберина. На фоне 3-х месяцев предоперационной терапии СМПР доминантный миоматозный узел уменьшался на 25,7 %, а при блокаде рецепторов гонадолиберина — на 13,4 % ($p < 0,005$). Регресс узлов при лечении СМПР сопровождался достоверно большим увеличением содержания гемоглобина: на 39,9 %, чем при терапии агонистами гонадолиберина - 18,7 % ($p < 0,05$).

2. Пролиферативная активность в тканях миомы матки на фоне модуляции прогестероновых рецепторов была достоверно ниже, чем при блокаде рецепторов гонадолиберина и в контрольной группе. Индекс пролиферативной активности Ki67 в 1-й группе составил $1,0167 \pm 0,4$ %*, во 2-й — $1,50 \pm 0,82$ %, в 3-й — $2,6 \pm 4,22$ % (* $p < 0,05$). Активность Caspase 3 (число позитивно окрашенных клеток на 1 мм²): в 1-й группе $570,5 \pm 8,99$ *; во 2-й группе $339,5 \pm 9,97$; в 3-й группе $331,5 \pm 7,88$ (* $p < 0,05$).

3. Васкуляризация тканей псевдокапсулы по оценке экспрессии CD31 и VEGF была значимо более выражена после модуляции прогестероновых рецепторов. Так, в псевдокапсуле у пациенток 1-й группы она составляла $3224 \pm 56,7$ (число позитивно окрашенных клеток на 1 мм²), тогда как в группе контроля $2658 \pm 57,6$ ($p < 0,05$). Выраженная экспрессия CD31 имела место в 42,5 % случаев в 1-й группе, в 23,3 % случаев во 2-й группе, и в 16,0 % случаев в 3-й группе.

4. Интракупулярная лапароскопическая миомэктомия после предоперационной курса СМПР статистически значимо реже осложнялась вскрытием полости матки. Так, частота вскрытия полости матки в 1-й группе составила 6,7 %, во 2-й группе 35,0 %, в 3-й группе 22,0 %. Это сопровождалось достоверным уменьшением интраоперационной

кровопотери: $116,33 \pm 38,2$ мл в 1-й группе, $190,5 \pm 64,6$ мл во 2-й, и $181,80 \pm 80,3$ мл в 3-й группе.

5. Интракапсулярная миомэктомия после предоперационной модуляции прогестероновых рецепторов приводит к формированию более полноценного послеоперационного рубца на матке. Так, при оценке зоны рубца на матке с помощью МРТ малого таза с динамическим контрастированием через 6 месяцев после операции достоверно различалась частота неравномерного накопления контрастирующего вещества в области рубца в 1-й и 3-й группах: 37,5 % случаев и 76,0 % случаев соответственно.

6. После интракапсулярной миомэктомии на фоне предоперационной модуляции прогестероновых рецепторов достоверно реже возникают рецидивы миомы матки и необходимость повторного оперативного вмешательства. Частота рецидивов миомы матки в течение 3 лет послеоперационного наблюдения в 1-й группе составила 2,5 %, в контрольной группе – 18,0 %. Повторные хирургические вмешательства в связи с рецидивом заболевания в 1-й группе не потребовались, а в контрольной группе потребовались в 14,0 % случаев.

7. Интракапсулярная миомэктомия после предоперационной селективной модуляции прогестероновых рецепторов более благоприятно влияет на восстановление фертильности пациенток с миомой матки. Так, в 1-й группе беременность наступила у 92,2 % женщин, а в 3-й группе – у 73,3 % женщин. Из числа забеременевших родами беременность закончилась у 83,3 % пациенток 1-й группы и 72,7 % пациенток 3-й группы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для создания условий наиболее успешного проведения лапароскопической миомэктомии, формирования полноценного рубца на матке и реализации репродуктивной функции после операции необходимо проводить следующие мероприятия.

1. Предоперационная подготовка пациенток в течении трёх месяцев перед ЛМЭ позволяет существенно улучшить прогноз оперативного вмешательства. При прочих равных условиях наиболее перспективной с данной точки зрения представляется селективная модуляция прогестероновых рецепторов. При отсутствии препаратов данной группы возможна замена их агонистами ГнРГ.

2. При проведении лапароскопической миомэктомии особое внимание необходимо уделить интракапсулярному выделению миоматозного узла с максимально возможным оставлением псевдокапсулы миомы.

3. Послеоперационная гормонотерапевтическая реабилитация больных с миомэктомией должна включать в себя назначение низкодозированных комбинированных оральных контрацептивов.

4. Для оценки состояния рубца на матке после ЛМЭ через 6 мес после оперативного вмешательства целесообразно использовать МРТ малого таза с динамическим контрастированием.

5. При отсутствии в течении 11 месяцев после оперативного вмешательства спонтанного возникновения беременности у пациенток, в ней заинтересованных, необходимо рекомендовать им консультацию репродуктолога для планирования ВРТ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Bejenar V.F., Komlichenko E.V., Dedul A.G., Sheveleva T.S., Malushko A.V., Kalinina E.A., Kodratiev A.A. Innovative approaches in the treatment of the uterine myoma to restore reproductive function // Gynecological Endocrinology. – 2015. – Vol. 31 (Suppl 1). - P. 22–26.

2. Беженарь В.Ф., Комличенко Э.В., Шевелева Т.С., Кондратьев А.А. Терапия миомы матки: от хирургии к медикаментозной стратегии // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2016. – Т. 33, №4. – С. 147-156.

3. **Беженарь В.Ф., Комличенко Э.В., Ярмолинская М.И., Дедуль А.Г., Шевелева Т.С., Малушко А.В., Кондратьев А.А. Инновационные подходы к восстановлению репродуктивной функции у больных с миомой матки // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 1. С. 80–87.**

4. Беженарь В.Ф. Инновационные подходы к восстановлению репродуктивной функции у больных с миомой матки / В.Ф. Беженарь, А.А. Кондратьев, Э.В. Комличенко, Т.С. Шевелева // Сборник материалов VIII межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь от рождения до старости. Возможности профилактики». 2016. – С. 8.

5. Миома матки: принципы лечения: учебно-методическое пособие / Т.Ю. Жемчужина, Г.Б.Рябинин, А.Г.Ткачук, А.К.Долинский, Ф.В.Беженарь, А.В.Малушко, Э.В.Комличенко, А.Н.Плеханов, Т.С.Шевелева, А.А.Кондратьев, С.Ю.Круглов // под ред. В.Ф.Беженаря - СПб.: РИЦ ПСПб ГМУ, 2017. – С. 64.

6. Беженарь В.Ф., Шевелева Т.С., Кондратьев А.А., Малушко А.В., Паластин П.М. Опыт применения долгосрочной интермиттирующей терапии улипристала ацетатом у пациенток с миомой матки и бесплодием // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2017. - № 2. – С. 58-64.

7. **Беженарь В.Ф., Кондратьев А.А., Аракелян Б.В., Садыхова Э.Э. Миомэктомия с позиций иммуногистохимической характеристики опухоли матки и выбора метода предоперационной подготовки // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2019; - Т. 18, № 2. - С. 13-26.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

а-ГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона
АМК – аномальные маточные кровотечения
ИГХ – иммуногистохимическое исследование
ИМТ – индекс массы тела
ИППП – инфекции, передающиеся половым путем
КОК – комбинированные оральные контрацептивы
ЛГ – лютеинизирующий гормон
ЛМЭ – лапароскопическая миомэктомия
ЛНГ-ВМС – левоноргестрел-содержащее внутриматочное средство
ММ – миома матки
МРТ – магнитно-резонансная томография
МС – метаболический синдром
НГЭ – наружный генитальный эндометриоз
НМЦ – нарушение менструального цикла
НЯ – нежелательные явления
ПГЭ – простая гиперплазия эндометрия
ПЭ – полип эндометрия
РП – рецепторы к прогестерону
РЭ – рецепторы к эстрадиолу
СЛМЭ - стандартизированная лапароскопическая миомэктомия
СМПР – селективные модуляторы прогестероновых рецепторов
УЗИ – ультразвуковое исследование
IGF – инсулиноподобный фактор роста
EGF – эпидермальный фактор роста
FIGO – Международная федерация акушеров и гинекологов
Ki-67 – ядерный протеин, регулятор клеточного цикла
MMP – матриксная металлопротеиназа
TGF – трансформирующий фактор роста
VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста