

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

Шаповалов Алексей Геннадьевич

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ХИРУРГИЧЕСКОЙ
ТАКТИКЕ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ
МИОМЕ МАТКИ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ
У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2020

Работа выполнена в ГОСУДАРСТВЕННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО» (далее – ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО) Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк.

Научный руководитель: **Железная Анна Александровна**
 доктор медицинских наук, доцент
 ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО
 профессор кафедры акушерства, гинекологии,
 перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО

Официальные оппоненты: **Ткаченко Людмила Владимировна**
 доктор медицинских наук, профессор
 Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
 Министерства здравоохранения Российской Федерации
 заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФУВ

Мирович Евгений Давидович
 доктор медицинских наук, доцент
 ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО
 профессор кафедры акушерства и гинекологии

Ведущая организация: **ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
 ЛУГАНСКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
 «ЛУГАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
 МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
 ИМЕНИ СЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»**

Защита состоится «22» апреля 2020 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.009.01 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283114, г. Донецк, ул. Панфилова, 3, ДОНЕЦКИЙ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА.

Тел.: (062)344-41-51, факс: (062)344-40-01; e-mail: sovetd01.009.01@mail.ru.
 С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (проспект Ильича, 16, г. Донецк, 283003) или на официальном сайте ВАК (<http://vak.mondnr.ru>).

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 г.

Ученый секретарь
 диссертационного совета Д 01.009.01, к.м.н.

В. В. Вустенко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В спектре опухолевых заболеваний женской половой сферы наибольшая частота принадлежит миоме матки (Адамян Л.В. и др., 2015; Бадмаева С.Ж. и др., 2019; E.A. Stewart et al., 2017). Беременность, протекающая на фоне миомы матки, осложняется угрозой прерывания (15–22%), дистрессом плода (16%), кровотечениями, которые нередко заканчиваются оперативным вмешательством вплоть до потери репродуктивного органа – матки (Тихомиров А.Л., 2013; Феофилова М.А. и др., 2017; Dubuisson J., 2019). Восстановление генеративной функции после миомэктомии достигает 69% случаев при столь же высоком риске осложнений во время беременности со стороны рубца (Гасанов Я.М., 2015; Bao H., 2018; Paul P.G. et al., 2017).

Таким образом, проблема диагностики и лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста является актуальной проблемой современной гинекологии.

Диссертация выполнена в соответствии с планом НИР ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО и является фрагментом НИР «Разработать и внедрить дифференцированный подход к диагностике, лечению и профилактике нарушений репродуктивного здоровья различного генеза» (2016–2019 гг., руководитель НИР – чл.-кор. НАМНУ, д.м.н., профессор Чайка В.К., шифр темы 16.09.16).

Степень разработанности темы исследования. Установлено, что прогестерон является ведущим гормоном, который стимулирует рост миомы, а эстрогены являются гормонами-синергистами (Кира Е.Ф. и др., 2016; Lewis T.D. et al., 2018). Более 90% клеток миомы содержат рецепторы к прогестерону (Тихомиров А.Л., 2013). Определение характера васкуляризации узлов может косвенно указывать на соотношение рецепторов к прогестерону и эстрогенам в опухоли (Бабаджанова Г.С., 2017; Татарова Н.А. и др., 2019).

Прогностическими критериями быстрого роста миоматозного узла являются повышение показателей пиковой скорости кровотока, снижение индекса резистентности и систоло-диастолического отношения в сосудах по периферии узла (Железная А.А. и др., 2016; Islam M.S. et al., 2019).

Состоятельность рубца на матке во многом определяет благоприятное течение последующих беременностей и родов. Разрыв матки по рубцу является безусловным показанием к проведению кесарева сечения, причем, незамедлительно после появления его первых признаков (Буянова С.Н. и др., 2014; Муратова Н.Д., 2015; Стрижаков А.Н. и др., 2016).

На сегодняшний день нет единой концепции лечения как этапа восстановления репродуктивной функции женщин с миомой матки, недостаточно четко определены критерии выбора различных методов лечения (оперативного, консервативного или оперативно-консервативного) и реабилитации на стадии подготовки к беременности с использованием современных методов исследования. Вопрос объема оперативного

вмешательства с целью сохранения органа (матки) с применением современных кровосберегающих и противоспаечных материалов, а также методик и средств по укреплению послеоперационного рубца на матке остается открытым, нет четких критериев соответствия послеоперационного рубца на матке предстоящему планированию беременности.

Цель: повысить эффективность восстановления репродуктивной функции у женщин репродуктивного возраста с миомой матки больших размеров путем разработки и внедрения научно обоснованного дифференцированного подхода к лечению и послеоперационной реабилитации.

Задачи исследования:

1. Провести проспективное комплексное обследование женщин с миомой матки, включающее изучение показателей гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой систем, тиреоидного статуса, состояния соматического здоровья, и на основании полученных результатов провести коррекцию выявленных нарушений.
2. Оценить тип кровотока в миоматозных узлах методом трехмерной доплерографии для определения характера роста опухоли и сопоставить с данными гистологического исследования.
3. Изучить характер изменений внутриопухолевого кровотока и их взаимосвязь с экспрессией рецепторов к стероидным гормонам в узлах опухоли и на этой основе выработать оптимальную тактику ведения пациенток.
4. Усовершенствовать и внедрить операцию (консервативная миомэктомия) при интерстициальных миоматозных узлах (≥ 5 см) с применением инновационных методик и средств по укреплению послеоперационного рубца на матке с целью профилактики его разрыва во время предстоящей беременности и родов.
5. Обосновать применение блокаторов прогестероновых рецепторов у женщин, прооперированных по поводу миомы матки в прегравидарном периоде, и оценить их эффективность и преимущества по сравнению с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (а-ГнРГ).
6. Разработать комплексный дифференцированный подход к лечению и реабилитации пациенток репродуктивного возраста с миомой матки больших размеров в зависимости от типа кровотока, уровня и соотношения прогестероновых и эстрогеновых рецепторов, а также оценить его эффективность.

Объект исследования: миома матки у женщин репродуктивного возраста с нарушением репродуктивной функции.

Предмет исследования: особенности клинической картины, гормонального гомеостаза, тиреоидного статуса, морфологии узлов миомы; экспрессия рецепторов к эстрогенам и прогестерону в узлах опухоли и неизменном миометрии; эхо- и гистоструктура опухоли; взаимосвязь показателей кровотока, рецепторного аппарата и гистологического строения опухоли.

Научная новизна. В диссертации приведено новое решение актуальной задачи современной гинекологии – восстановление детородной функции у женщин с преимущественно интерстициальной миомой матки больших размеров.

Впервые на основании комплексного ультразвукового исследования с применением трехмерной эхографии и трехмерной энергетической доплерографии миоматозных узлов определены их объем, структура и тип кровоснабжения, что позволило установить взаимосвязь между типом кровотока и гистологическим строением опухоли.

Методом корреляционного анализа доказано преимущественное действие прогестерона на процессы васкуляризации и роста миомы матки.

Впервые разработана оперативная техника с применением оментоутероластики, позволяющая во время хирургического вмешательства укрепить рубец после удаления больших (≥ 5 см) интрамуральных узлов, контролировать в послеоперационном периоде с помощью УЗИ процесс восстановления ткани в рубце и ее полноценность для течения последующей беременности.

Впервые во время операции по удалению больших интрамуральных узлов был применен плазмолифтинг для более быстрой регенерации тканей в области послеоперационного рубца, что дает возможность во время последующей беременности снизить частоту его несостоятельности.

Доказано, что препаратами выбора при проведении послеоперационной реабилитации женщин с миомой матки являются блокаторы прогестероновых рецепторов.

Разработан и внедрен комплекс усовершенствованной консервативной миомэктомии лапаротомным доступом и послеоперационной реабилитации, что подтверждено тремя рационализаторскими предложениями.

Теоретическая и практическая значимость работы. В диссертации представлено новое решение актуальной задачи современного акушерства и гинекологии: повышение эффективности восстановления репродуктивной функции у женщин репродуктивного возраста с миомой матки больших размеров. На основании изучения патогенеза, дифференцированного подхода к диагностике и лечению миомы матки у женщин репродуктивного возраста разработан и внедрен научно-обоснованный комплекс диагностических и лечебных мероприятий, включающий некоторые особенности оперативной техники с использованием инновационных технологий, назначение блокаторов прогестероновых рецепторов в послеоперационном периоде с целью адекватного восстановления репродуктивной функции и снижения частоты послеоперационных осложнений.

Доказано, что пролиферативному типу миомы соответствуют опухоли с диффузным кровотоком, а простому типу – с периферическим. Выявлена связь показателя васкуляризационно-поточного индекса (VFI) с концентрацией в опухоли рецепторов к прогестерону, что доказывает

преимущественное действие последнего на процессы васкуляризации и роста миомы матки.

Разработана оперативная техника с применением оментоутероластики, позволяющая во время оперативного вмешательства укрепить рубец после удаления больших (≥ 5 см) интрамуральных узлов и обеспечить его полноценность для течения последующей беременности. Разработанные положения и рекомендации внедрены в процесс обучения врачей-курсантов, врачей-интернов акушеров-гинекологов.

Для врачей-акушеров-гинекологов предложен алгоритм диагностики и дооперационной подготовки женщин репродуктивного возраста с наличием миомы матки. Применение предложенной методики способствует достоверному снижению частоты несостоятельности послеоперационного рубца на матке на 12% ($p < 0,05$) и достоверному увеличению в 2 раза ($p < 0,05$) частоты реализации репродуктивной функции.

Методология исследования. Исследование проведено в 2013–2019 гг. на базе ДОНЕЦКОГО РЕСПУБЛИКАНСКОГО ЦЕНТРА ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА (ДРЦОМД), кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО Донецкой Народной Республики. Проведено проспективное исследование 150 пациенток репродуктивного возраста с миомой матки больших размеров, которые в перспективе планируют беременность, для обоснованного применения разработанной программы, включающей дооперационную подготовку, оперативное лечение по модифицированной методике и реабилитационную послеоперационную терапию с учетом выявленного типа кровотока в опухоли. После получения информированного согласия пациенток были сформированы группы с соблюдением прав пациентов в соответствии с Хельсинкской Декларацией 1975 г. и поправками 2005 г.

Методы исследования: общеклинические, инструментальные, ультразвуковые, хирургические, радиоиммунометрические, биохимические, морфогистологические, иммуногистохимические, статистические.

Положения, выносимые на защиту:

1. Тип кровотока в опухоли соответствует ее гистохимическому и гистологическому варианту, что обеспечивает дифференцированный подход к тактике лечения данной патологии у женщин репродуктивного возраста, а также возможность прогнозировать вероятные рецидивы опухоли.

2. Разработанная оперативная техника с применением оментоутероластики позволяет во время оперативного вмешательства снизить объем кровопотери, укрепить послеоперационный рубец и совместно с применением плазмолифтинга послеоперационного шва контролировать процесс восстановления миометрия и его полноценность в контексте последующей беременности.

3. У пациенток с миомой матки в возникновении и развитии опухоли важную роль играет повышение экспрессии рецепторов к стероидным

половым гормонам со значительным преобладанием прогестероновых рецепторов в миоматозных узлах, что имеет значение для выбора препаратов – блокаторов прогестероновых рецепторов в послеоперационном реабилитационном периоде с целью профилактики рецидива миомы.

4. У пациенток с миомой матки, планирующих беременность, применение препаратов, блокирующих рецепторы к прогестерону, способствует нормализации процессов пролиферации в миоматозных узлах, что позволяет провести адекватное восстановление их репродуктивной функции.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, применением принципов и методов доказательной медицины, информативностью методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных. Сформулированные выводы и рекомендации аргументированы, логически вытекают из результатов исследования.

Основные положения материалов диссертационной работы были представлены на I-ом Республиканском съезде врачей ДНР (г. Донецк, 16–17 июня 2016 г.); Научно-практической конференции «Роль гемостатических субстанций в акушерской практике» (г. Донецк, 19 апреля 2017 г.); 79-ом Международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (г. Донецк, 18–20 мая 2017 г.); Научно-практической конференции «Безопасное материнство: современные взгляды и возможности» (г. Донецк, 19 мая 2017 г.); XVIII-ом Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя – 2017» (г. Москва, 27–29 сентября 2017 г.); Научно-практической конференции «Современные методы ранней диагностики и профилактики нарушений репродуктивного здоровья и заболеваний молочной железы в практике акушера-гинеколога» (г. Донецк, 18 октября 2017 г.); Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (г. Донецк, 15 ноября 2018 г.); XXXII-ом Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (г. Москва, 4–7 июня 2019 г.). Апробация работы проведена на заседании Ученого совета НИИ Репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи ГОУ ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО (08.11.2019).

Личный вклад соискателя. Автор самостоятельно провел информационно-патентный поиск по проблеме миомы матки у женщин репродуктивного возраста, планирующих беременность, обосновал актуальность исследования и необходимость его проведения, сформулировал задачи исследования, а также разработал его дизайн. Самостоятельно выполнены накопление и систематизация первичной документации, отбор пациенток и распределение их в группы. Автором предложен способ оперативного лечения интрамурально расположенных крупных узлов (≥ 5 см) с оментоутеропластикой и плазмолифтингом послеоперационного рубца для ускорения репаративных процессов;

предложено углубленное УЗИ с применением 3D-энергетической доплерографии для диагностики типа кровотока в узле, выявления его связи с гистологическим строением опухоли и показателями рецепторов к прогестерону и эстрогенам в узлах опухоли. Автором лично проведено клиническое обследование и оперативное лечение пациенток сравниваемых групп с коррекцией выявленных гормональных нарушений.

Самостоятельно проведена статистическая обработка данных, анализ и интерпретация результатов, сформулированы выводы, разработаны и внедрены в работу учреждений здравоохранения МЗ ДНР практические рекомендации.

Автором подготовлены материалы для публикаций и выступлений на конференциях, самостоятельно оформлены диссертационная работа и автореферат. Участие диссертанта в совместных публикациях подтверждено соавторами.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 7 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, утвержденный приказом Министерства образования и науки Донецкой Народной Республики.

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы диссертационной работы внедрены в практику ДРЦОМД, ДОНЕЦКОГО КЛИНИЧЕСКОГО ТЕРРИТОРИАЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБЪЕДИНЕНИЯ, НИИ Репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, Центральной городской клинической больницы № 6 г. Донецка, Центральной городской клинической больницы г. Докучаевска.

По результатам исследования оформлены рационализаторские предложения: «Способ лечения пациенток репродуктивного возраста с миомой матки больших размеров путем усовершенствования методики реконструктивно-пластической операции» (№ 6254 от 21.11.2018), «Способ периоперационной подготовки женщин репродуктивного возраста с миомой матки больших размеров» (№ 6255 от 21.11.2018) и «Способ диагностики морфологического типа миомы матки, характера опухолевого роста и интенсивности кровотока у женщин репродуктивного возраста» (№ 6256 от 21.11.2018).

Научные разработки по материалам диссертации используются в учебном процессе на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО при обучении врачей-интернов, ординаторов и слушателей ФИПО.

Объем и структура диссертации. Полный текст диссертации изложен на 171 странице компьютерного текста (основной текст – 147 страниц) и включает в себя введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, три главы собственных исследований, заключение

с выводами и практическими рекомендациями, список литературы. Библиографический указатель содержит 199 источников, в том числе 121 отечественный и 78 иностранных. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 32 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось в четыре этапа: I – проспективное обследование небеременных женщин репродуктивного возраста с миомой матки с целью дообследования и проведения дооперационной подготовки; II – разработка алгоритма дифференцированного комплексного подхода к диагностике и лечению; III – анализ результатов исследований, разработка и внедрение комплекса лечебных мероприятий и послеоперационной реабилитации; IV – оценка эффективности разработанных и внедренных лечебно-профилактических мероприятий.

В исследование включено 150 пациенток репродуктивного возраста с миомой матки больших размеров, которые планируют беременность, и 40 соматически и гинекологически здоровых женщин того же возраста.

На I этапе распределение в группы проводилось в зависимости от типа кровотока в узлах миомы: группа П – 82 женщины с периферическим кровотоком, группа Д – 68 пациенток с диффузным кровотоком. На II этапе 150 женщин с наличием миомы методом рандомизации были распределены в группы: основную (I, n = 75) – где дооперационная подготовка, оперативное лечение и послеоперационная реабилитация были проведены по разработанной программе; сравнения (II, n = 75) – где лечебные мероприятия проводились согласно утвержденному протоколу МЗ.

Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст (18–45 лет); наличие преимущественно интрамурально расположенного миоматозного узла (-ов) больших размеров (диаметр доминирующего узла ≥ 5 см); нарушение репродуктивной функции; наличие репродуктивных планов; информированное согласие женщины на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие субсерозных узлов малых и средних размеров; наличие злокачественной опухоли; эндокринная патология (сахарный диабет); аномалии развития матки.

Статистическая обработка количественных и качественных признаков включала подсчет среднего значения и ошибки среднего, а также абсолютной и относительной частоты. Переменные сравнивали методом углового преобразования Фишера, χ^2 -критерия. Проведен множественный корреляционный анализ с помощью критерия согласия Пирсона. Эффективность разработанного комплекса оценивали методами клинической эпидемиологии, экономическую эффективность – методом суммарных затрат.

Результаты исследований. На I этапе было установлено, что объем матки при диффузном кровотоке в опухоли (группа Д, n = 68) почти в 8 раз превосходил размеры органа у здоровых пациенток ($772,0 \pm 35,5$ против

$102,8 \pm 6,4 \text{ см}^3$, $p < 0,05$), при периферическом (группа П, $n = 82$) – в 6 раз ($685,4 \pm 30,3 \text{ см}^3$, $p < 0,05$).

У пациенток группы Д преобладали жалобы на нарушение менструального цикла (НМЦ) – 67 (98,5%) случаев, тазовую боль – 53 (77,9%) и учащенное мочеиспускание – 63 (92,7%) случаев, у пациенток группы П они регистрировались достоверно реже (соответственно, в 68 (82,9%), 36 (43,9%) и 57 (69,5%) случаях, $p < 0,05$). Структура гинекологических заболеваний в сравниваемых группах не имела достоверно значимых различий, за исключением эндометриоза (группа П – 9 (11,0%), группа Д – 14 (20,6%) случаев, $p < 0,05$).

У пациенток группы Д достоверно чаще встречалась анемия (27 (39,7%) против 24 (29,3%) пациенток в группе П, $p < 0,05$), а также заболевания щитовидной железы (14 (20,6%) против 12 (14,6%) в группе П, $p < 0,05$).

Изучение гормональных показателей выявило, что для обоих типов кровотока было характерно трехкратное превышение нормальных показателей тиреотропного гормона (ТТГ) ($p < 0,05$) (Рисунок 1). Показатель Т3 своб. в сыворотке крови у пациенток группы Д был достоверно меньше, чем в группе П, но на 12% превышал таковой в контрольной группе ($p < 0,05$). Т4 своб. наиболее был снижен в группе П ($p < 0,05$).

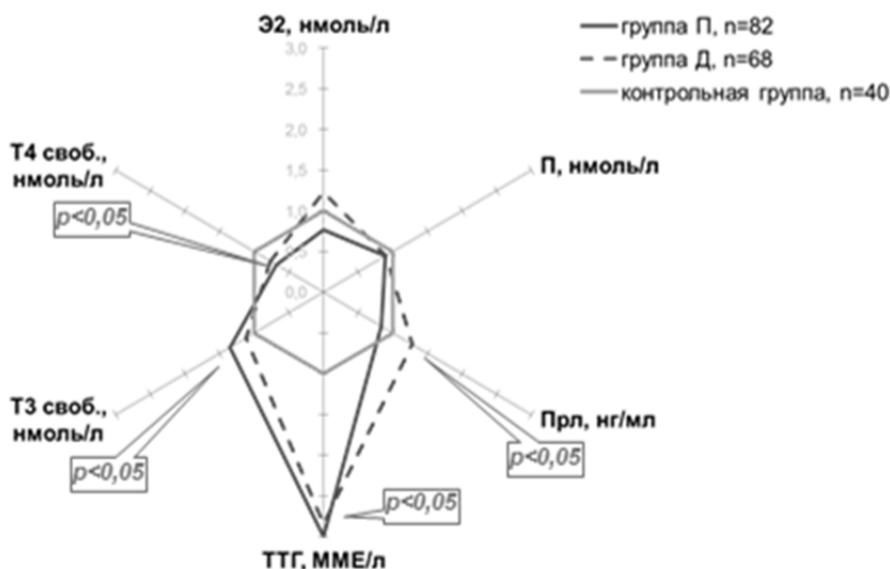


Рисунок 1 – Исходные показатели гормонов в сыворотке крови у пациенток с диффузным и периферическим типом кровотока в узлах миомы относительно гормонального статуса женщин контрольной группы

На II этапе исследования выявлено, что периферическому типу кровотока соответствует простая миома матки и миома матки с деструктивными изменениями узла различной степени. Морфологические особенности при деструктивных изменениях в опухоли (43 (52,4%) пациенток группы П): гиалиноз, большое количество эктазированных сосудов, заполненных кровью и некротической тканью, очаги некроза и некробиоза, а также выраженный отек с кистозной дегенерацией (Рисунок 2а). Для простого типа миомы без дистрофических изменений (39 (47,6%))

пациенток группы П) характерно наличие в клетках эозинофильной цитоплазмы; в строме различное количество фибробластов и степень гиалиноза; скудные, небольших размеров, со сниженным кровотоком зоны роста; по периферии узла сосуды крупного калибра, в центре – небольшое количество сосудов капиллярного типа (Рисунок 2б).

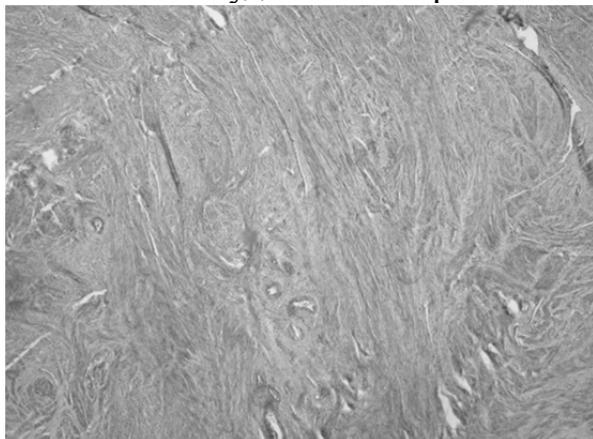


Рисунок 2а – Деструктивные изменения узла, разнонаправленные хаотично переплетающиеся удлиненные клетки и волокна. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

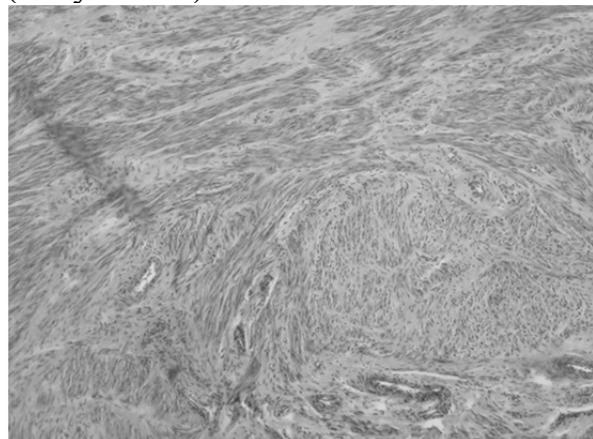


Рисунок 2б – Простая миома, клеточный полиморфизм не выражен, фигуры митозов на светооптическом уровне не определяются. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

У всех пациенток группы Д в узлах опухоли выявлялась высокая пролиферативная активность, что выражалось в большом количестве митозов, в 2–3 раза превышающем таковой в миоме простого типа. Паренхима преобладала над стромой, многочисленные и активные зоны роста, более выраженный кровоток в узлах и в миометрии вокруг них. Также регистрировалась максимальная активность ангиогенеза (Рисунок 3).

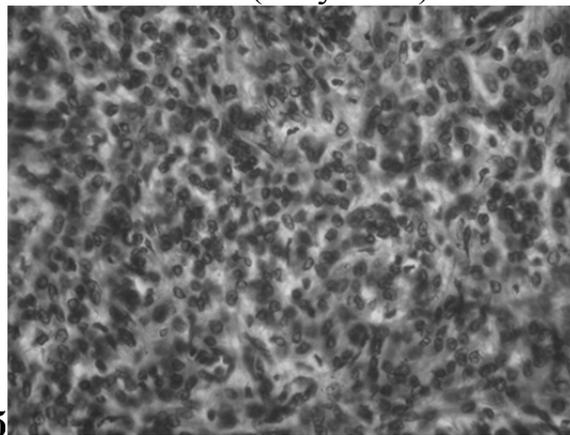
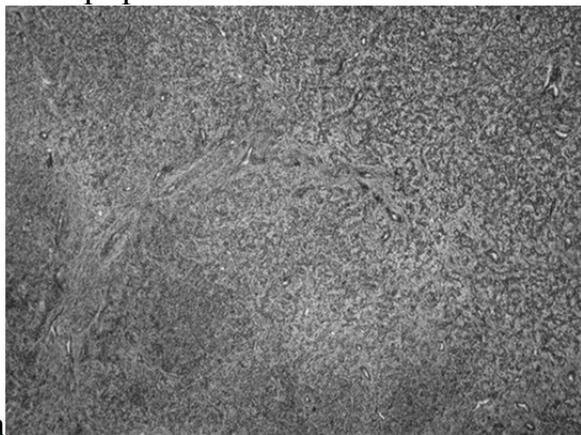


Рисунок 3 – Проллиферирующая миома. Чрезвычайно развита клеточная структура. Ядра относительно униформны. Характерна волокнистая структура, сосуды с толстыми стенками, вытянутые ядра, четкая граница с прилегающим миометрием. Отсутствует ядерная атипия, митозы выявляются редко (до 4 в 10 полях зрения). Окраска гематоксилином и эозином, а – $\times 40$; б – $\times 400$

По данным 3D-доплерографии показатели внутриопухолевого кровотока в группе Д достоверно выше таковых при неизменном миометрии, тогда как в группе П наблюдалось их существенное снижение (Рисунок 4).

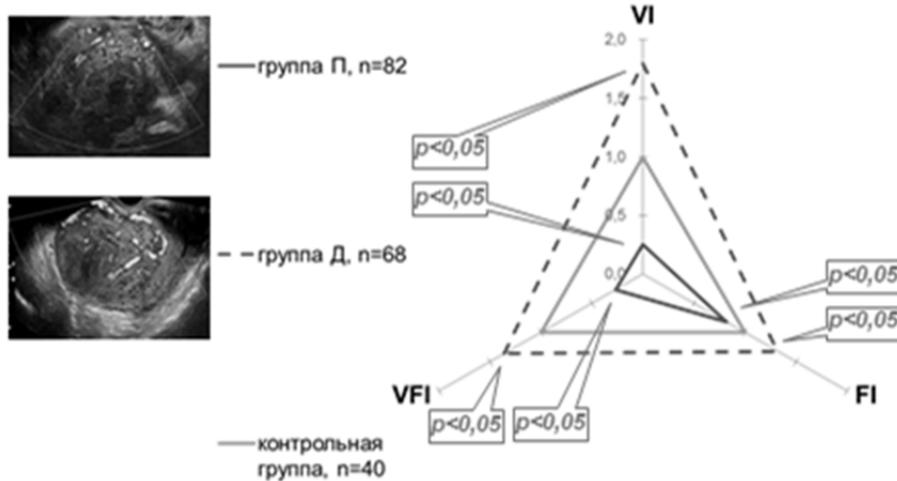


Рисунок 4 – Показатели кровотока при 3D-доплерографии у пациенток с миомой матки относительно таковых у женщин с неизменным миометрием

Анализ связи доплерометрических показателей внутриопухолевого кровотока с показателями концентрации рецепторов к прогестерону (РП) и эстрогенам (РЭ) в удаленном миоматозном узле (узлах) показал преобладающее влияние прогестерона на структурные изменения в опухоли и повышенную ее васкуляризацию у пациенток группы Д. Установлена прямая корреляционная связь между индексом васкуляризации и экспрессией РП в опухоли, а также между VI, FI и VFI и соотношением РП/РЭ ($p < 0,05$) (Рисунок 5). Таким образом, при диффузном кровотоке в миоме преимущественное влияние рост-активирующего действия прогестерона. Следовательно, антипрогестины могут ингибировать рост миомы как за счет блокирования прогестеронового эффекта, так и за счет уменьшения васкуляризации опухоли.

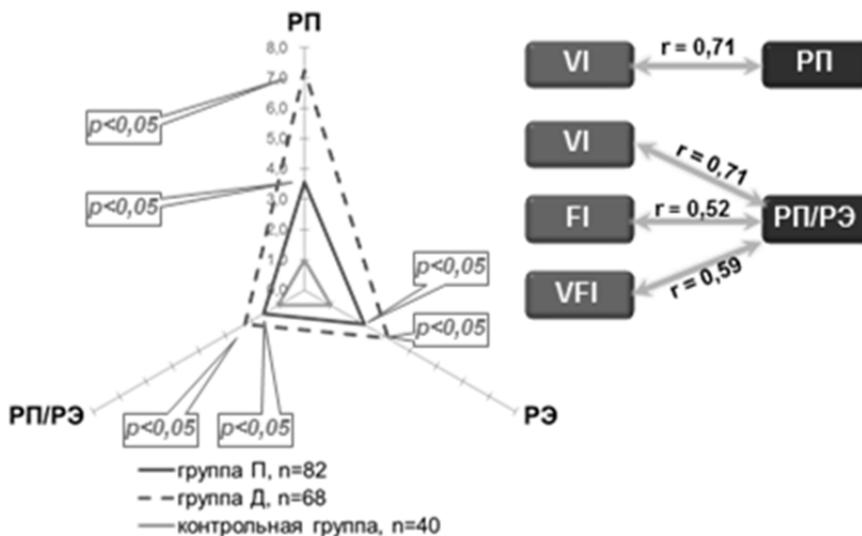


Рисунок 5 – Показатели экспрессии РЭ и РП в удаленных узлах опухоли у пациенток с миомой матки относительно таковых у женщин с неизменным миометрием

На III этапе разработан и внедрен комплекс лечебных мероприятий, включая оперативное вмешательство по оптимизированной методике с применением новых технологий и средств по укреплению послеоперационного рубца.

В процессе подготовки к оперативному лечению всем пациенткам было проведено УЗИ с 3D-доплерографией. За 1–1,5 часа до операции (исходя из предполагаемого ее объема) у пациентки производили забор 10,0–40,0 мл крови для приготовления обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП).

Перед удалением узлов миомы для профилактики интраоперационного кровотечения проводилась перевязка восходящей ветви маточной артерии выше внутреннего зева и яичниковой ветви маточной артерии непосредственно у углов матки с обеих сторон (модификация Патента № 2 565 841(RU) «Способ лечения и профилактики акушерских кровотечений» (Иванян А.Н. и соавт.)) быстрорассасывающимся шовным материалом; введение терлипрессина в миоматозные узлы и в мышцу матки.

Для укрепления рубца (рубцов) дефект на матке заполняли резецированной пряжей большого сальника, затем накладывали викриловые швы (оментоутеропластика). Это позволяет предотвратить деформацию матки, обеспечить укрепление послеоперационного рубца, снизить кровопотерю.

Для ускорения регенерации послеоперационной раны использовали ОТП, поскольку ее дополнительное введение способствует улучшению микроциркуляции, ускоряет репаративные процессы в ране за счет выброса в первые сутки активированными тромбоцитами до 70% содержащихся в их гранулах факторов роста и биологически-активных веществ. Действие тромбоцитов длится до 8 суток после их введения в ткани, что способствует быстрому восстановлению кровотока.

После удаления узлов проверяли проходимость маточных труб, осуществляли контроль гемостаза, проводили контрапертурное дренирование брюшной полости. На кожу накладывали викриловые швы, асептические повязки.

Продолжительность операции у пациенток группы I составила в среднем $39,8 \pm 8,2$ мин., тогда как в группе II – $62,2 \pm 8,1$ мин. ($p < 0,05$). Средняя кровопотеря в группе I ($100,2 \pm 20,3$ мл) была вчетверо меньше показателя группы II ($420,3 \pm 21,2$ мл, $p < 0,05$). В группе I ни в одном случае не было выявлено послеоперационных гематом, а в группе II указанное осложнение наблюдалось в 3 (4,0%) случаях и в 5 (6,7%) – кровотечение из дренажей брюшной полости ($p < 0,05$).

После операции пациенткам группы I назначали блокаторы прогестероновых рецепторов (мифепристон 25 мг в сутки): при периферическом типе кровоснабжения опухоли – в течение 3-х месяцев, при диффузном – в течение полугода.

При состоятельности рубца на матке (УЗИ-контроль через 1, 2, 3 и 6 месяцев) и коррекции выявленных ранее гормональных нарушений – разрешено планировать беременность: при диаметре узла 5–6 см – через 6–

7 месяцев, при величине узла 7–10 см и более – не ранее 9–12 месяцев после окончания послеоперационной терапии.

На IV этапе была оценена эффективность лечения миомы в сравниваемых группах. Одним из осложнений после проведенной миомэктомии была анемия: в группе I – легкой степени (34,7%), в группе II – средней и тяжелой степени (52,0%, $p < 0,05$), что потребовало проведения дополнительных сеансов гемотрансфузии в послеоперационном периоде. Срок госпитализации в группе I был меньше на 36%, чем в группе II ($4,7 \pm 1,2$ койко-дней против $6,4 \pm 1,5$, $p < 0,05$).

Динамический УЗ-контроль показал, что у пациенток группы I обильная васкуляризация послеоперационного рубца наблюдалась через 2 месяца, в группе II – лишь к концу 3-го месяца. У пациенток сравниваемых групп объем матки прогрессивно снижался и концу 3-го месяца уменьшился вчетверо от исходных значений, но после отмены а-ГнРГ (группа II) появилась тенденция к увеличению объема органа при стабильном показателе в группе I ($p < 0,05$) (Рисунок 6).

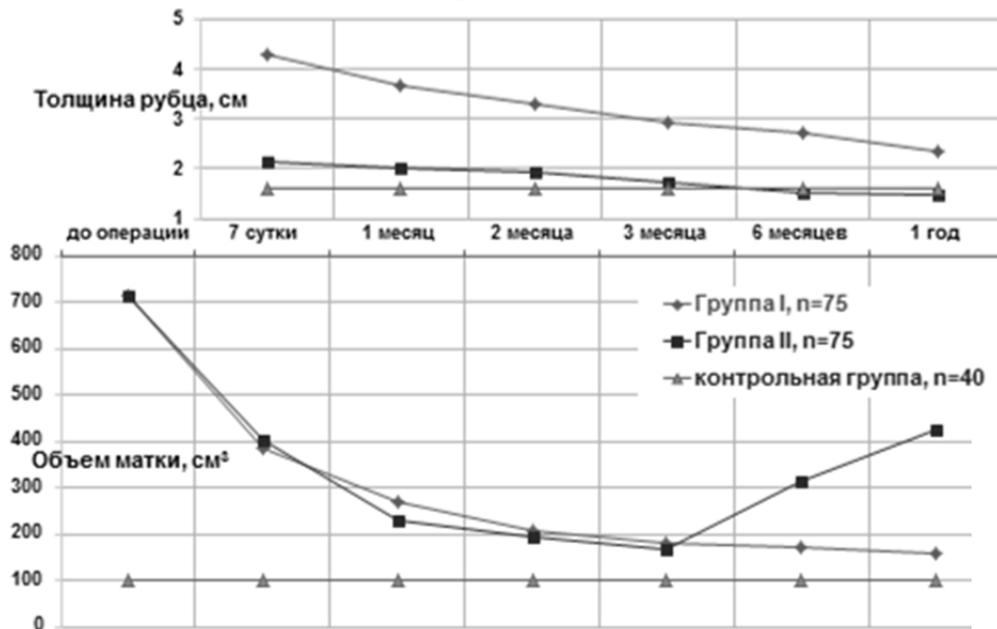


Рисунок 6 – Динамика толщины послеоперационного рубца и объема матки у пациенток сравниваемых групп ($M \pm m$)

В группе I рецидив опухоли произошел в 9 (12,0%) случаях, а болевой синдром наблюдался в 7 (9,3%), в группе II – соответственно, в 29 (38,7%) и в 30 (40,0%) случаях ($p < 0,05$).

Частота НМЦ в группе II втрое превосходила показатель у пациенток группы I (32,0 против 10,7%, $p < 0,05$). Частота анемии также имела достоверно значимые различия в сравниваемых группах (соответственно 8,0 и 17,3%, $p < 0,05$). В группе II каждая вторая женщина (52,0%) жаловалась на симптомы фармакологического климакса, в группе I этот показатель был снижен в 10 раз (5,3%, $p < 0,05$), увеличение массы тела отмечали 40% пациенток группы II и 8% в группе I ($p < 0,05$).

Частота наступления беременности у пациенток сравниваемых групп свидетельствовала о высокой результативности мероприятий, проведенных пациенткам группы I (52 (69,3%) против 29 (38,7%) в группе II, $p < 0,05$).

У пациенток группы I не было случаев несостоятельности послеоперационного рубца на матке, в группе II у 2 (2,7%) пациенток было его истончение во время беременности, неравномерность – у 3 (4,0%), угроза разрыва матки по рубцу – у 4 (5,3%) ($p < 0,05$).

Таким образом, экономическая эффективность представленного метода лечения составила 9,6% ($p < 0,05$), за счет сокращения продолжительности операции на 43% ($p < 0,05$) и сроков пребывания в стационаре – на 36% ($p < 0,05$). Предлагаемый комплексный подход способствовал уменьшению объема матки на 70% ($p < 0,05$) и его стабилизации, снижению частоты болевого синдрома в 4 раза ($p < 0,05$); нарушений менструального цикла – втрое ($p < 0,05$); бесплодия – вдвое ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты подтверждают значимость патогенетически обоснованного комплексного подхода к проведению консервативной миомэктомии по поводу миомы матки больших размеров у женщин репродуктивного возраста в контексте реализации ими в последующем своей репродуктивной функции.

Результаты исследования подтверждают связь УЗ-показателей с гистологическим строением опухоли, а также с экспрессией рецепторов к прогестерону и эстрогенам в ее узлах.

Основное направление представленного исследования – программа прегравидарной подготовки, включающая комплексный оперативно-медикаментозный подход у пациенток репродуктивного возраста, которые планируют в перспективе рождение ребенка, на основании изучения локализации узла миомы, типа кровотока и оценки рецепторного аппарата в опухоли с сопоставлением полученных результатов с морфологическим типом миомы.

Установлено, что предложенная оптимизация консервативной миомэктомии с последующей поэтапной реабилитацией пациенток позволяет значительно снизить процент несостоятельности послеоперационного рубца при наступлении и вынашивании беременности и повысить эффективность восстановления репродуктивной функции.

ВЫВОДЫ

В диссертации приведено новое решение актуальной задачи современного акушерства и гинекологии – повысить эффективность восстановления репродуктивной функции у женщин репродуктивного возраста с миомой матки больших размеров. На основании изучения основных аспектов патогенеза, дифференцированного подхода к диагностике и лечению миомы матки у женщин репродуктивного возраста разработан и внедрен научно обоснованный комплекс диагностических и лечебных

мероприятий в прегравидарном периоде, включая некоторые особенности оперативной техники с использованием инновационных технологий, а также назначение блокаторов прогестероновых рецепторов в послеоперационном периоде с целью адекватного восстановления репродуктивной функции и снижения частоты послеоперационных осложнений.

1. Выявлено, что формирование и развитие миомы происходит при нормальных показателях уровня прогестерона и эстрогенов в периферической крови, на фоне гормональной дисфункции щитовидной железы со снижением уровня свободной фракции тироксина почти на 30% ($12,4 \pm 1,6$ против $17,2 \pm 0,4$ нмоль/л, $p < 0,05$), что свидетельствует о влиянии функции щитовидной железы на формирование миомы.

2. Доказано, что показатели внутриопухолевого кровотока, выявленные методом трехмерной энергетической доплерографии, связаны с типом васкуляризации миомы матки, что дает возможность косвенно судить о гистологическом строении опухоли и прогнозировать ее возможные рецидивы. Установлено также, что диффузному внутриопухолевому кровотоку соответствует пролиферирующий тип миомы, а периферическому – простой тип, что определяет дифференцированный подход к лечению данной патологии.

3. Выявленная корреляционная связь между индексом васкуляризации и показателем экспрессии рецепторов к прогестерону ($r = 0,71$, $p < 0,05$) в узлах миомы доказывает прямое влияние прогестерона на активный запуск ангиогенеза и процессы васкуляризации в опухоли, что дает основание для применения блокаторов прогестероновых рецепторов в лечении миомы и в качестве профилактики рецидива ее роста в послеоперационном периоде.

4. Установлено, что временная компрессия маточных сосудов, оментоутероластика, локальный интраоперационный плазмолифтинг позволяют снизить кровопотерю во время операции в 4,2 раза ($p < 0,05$), избежать деформации органа при удалении больших интерстициальных узлов, укрепить послеоперационный рубец и ускорить регенерацию и кровоснабжение в области послеоперационного ложа узла, что позволяет снизить осложнения при вынашивании беременности.

5. Доказано, что действие препаратов – блокаторов прогестероновых рецепторов, способствует стабильному уменьшению объема матки после консервативной миомэктомии в 4,6 раза относительно исходного значения ($p < 0,05$) и в 2,7 раза относительно показателя в случае приема агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов ($p < 0,05$), а также снижению частоты рецидива опухоли в 3 раза ($p < 0,05$). Установлено достоверное снижение частоты осложнений гормональной терапии в результате приема блокаторов прогестероновых рецепторов относительно агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов в 3,3 раза ($p < 0,05$).

6. Доказано, что внедрение разработанного комплекса мероприятий с включением модификации инновационными технологиями консервативной миомэктомии, блокаторов прогестероновых рецепторов, коррекции функции щитовидной железы в прегравидарном периоде у женщин с

миомой матки позволяет снизить частоту болевого синдрома в 4,3 раза; нарушений менструального цикла – в 3 раза; рецидива опухоли – в 3,2 раза; бесплодия – в 2 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем женщинам с миомой матки должно быть проведено УЗИ с применением энергетической доплерографии с целью определения локализации, размеров миоматозных узлов и типа внутриопухолевого кровотока. Параметры в узле кровотока:

- диффузного: VI – 4,1–7,6, FI – 37,7–48,9, VFI – 0,13–0,16;
- периферического: VI – 0,8–2,7, FI – 24,5–31,4, VFI – 0,03–0,07;
- при склонности к рецидивированию: VI \geq 8,0, FI \geq 49,0, VFI \geq 0,15.

2. При доминантном интрамуральном миоматозном узле более 5 см проводить консервативно-пластическую миомэктомию лапаротомным доступом. Для уменьшения кровопотери до удаления узлов проводить компрессию восходящих ветвей маточной артерии и яичниковой ветви маточной артерии.

3. Для ускорения регенерации послеоперационного рубца показан интраоперационный плазмолифтинг – обкалывание сформированного рубца на матке обогащенной тромбоцитами аутоплазмой, заготовленной за 1–1,5 часа до операции, в количестве 5,0–10,0 мл.

4. С целью уменьшения деформации матки и для укрепления рубца (рубцов) дефект заполнять резецированной пряжей большого сальника пациентки с последующим наложением викриловых швов.

5. Для профилактики вскрытия полости матки и внутриматочных синехий перед операцией в полость матки следует вводить баллон по типу катетера Фолея, который извлекают через 2–3 дня.

6. После операции назначать блокаторы прогестероновых рецепторов (мифепристон 25 мг в сутки): при наличии диффузного внутриопухолевого кровотока – в течение 6 месяцев, периферического – в течение 3 месяцев.

7. При состоятельности рубца на матке (УЗИ-контроль через 1, 3, 6 месяцев) и коррекции выявленных гормональных нарушений возможно планирование беременности.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Вопросы органосохраняющего лечения миомы матки у женщин репродуктивного возраста не теряют своей актуальности в связи с высоким риском невозможности реализации данным контингентом женщин репродуктивной функции и высокой частотой осложнений во время вынашивания беременности.

Несмотря на то, что проблема состоятельности послеоперационного рубца на матке, как одного из ключевых факторов благополучного вынашивания беременности, решена с помощью проводимой во время миомэктомии оментоутероластики и плазмолифтинга, требуют изучения вопросы ангиогенных факторов роста в послеоперационном рубце, а также

объективных показателей влияния на них плазмолифтинга и блокаторов рецепторов к прогестерону. Дальнейшие исследования в данном направлении представляются весьма перспективными.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых изданиях ВАК Минобрнауки ДНР (статьи):

1. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в акушерско-гинекологической практике / А. А. Железная [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 72–78. *(Диссертант провел клиническое исследование, анализ результатов, статистическую обработку)*

2. Изолированная оментоутеропексия при консервативной миомэктомии у женщин репродуктивного возраста с миомой матки больших размеров / В. К. Чайка [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2016. – Т. 21, № 1. – С. 52–56. *(Диссертант провел литературный и патентный поиск, часть клинического исследования, разработал методiku, обобщил результаты, провел статистическую обработку данных)*

3. Шаповалов, А. Г. Периоперационная подготовка женщин репродуктивного возраста с миомой матки больших размеров / А. Г. Шаповалов, А. А. Железная // Медико-социальные проблемы семьи. – 2016. – Т. 21, № 2. – С. 24–31. *(Диссертант провел клиническое исследование, обосновал методiku, обобщил результаты)*

4. Шаповалов, А. Г. Анализ клинико-функциональных показателей у женщин детородного возраста с миомой матки / А. Г. Шаповалов, А. А. Железная // Медико-социальные проблемы семьи. – 2017. – Т. 22, № 1. – С. 48–52. *(Диссертант провел клиническое исследование, статистическую обработку, анализ и обобщение результатов)*

5. Шаповалов, А. Г. Ультразвуковые показатели внутриопухолевого кровотока в миоматозных узлах и их взаимосвязь с гистологическим строением опухоли у женщин репродуктивного возраста / А. Г. Шаповалов, А. А. Железная, О. Г. Белоусов // Медико-социальные проблемы семьи. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 61–66. *(Диссертант провел анализ литературных источников, часть клинического исследования, статистическую обработку и обобщил результаты)*

6. Железная, А. А. Оценка показателей внутриопухолевого кровотока и их взаимосвязь с уровнем экспрессии прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в узлах лейомиомы / А. А. Железная, А. Г. Шаповалов, Т. Н. Демина // Медико-социальные проблемы семьи. – 2019. – Т. 24, № 1. – С. 17–22. *(Диссертант провел анализ литературных источников, клиническое исследование, статистическую обработку, обобщил результаты)*

7. Шаповалов, А. Г. Отдаленные результаты консервативной миомэктомии у женщины репродуктивного возраста (клинический случай) / А. Г. Шаповалов, А. А. Железная, Т. Н. Демина // Медико-социальные проблемы семьи. – 2019. – Т. 24, № 2. – С. 102–106. *(Диссертант собрал*

клинический материал, систематизировал и обобщил результаты, сформулировал выводы)

Публикации в нецензурируемых изданиях РФ (тезисы):

8. Железная, А. А. «Изолированная оментоутероластика» при миомэктомии / А. А. Железная, А. Г. Шаповалов // Материалы XVIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя – 2017». – М., 2017. – С. 115–116. *(Диссертант провел клиническое исследование, систематизировал и обобщил результаты, сформулировал выводы)*

Публикации в нецензурируемых изданиях ДНР (тезисы):

9. Абдулова, Я. П. Дифференциальный подход к лечению женщин репродуктивного возраста с миомой матки больших размеров/ Я. П. Абдулова, А. Г. Шаповалов // Материалы 79-го медицинского конгресса молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины». – Донецк, 2017. – С. 146. *(Диссертант провел клиническое исследование, систематизировал и обобщил результаты, сформулировал выводы)*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

а-ГнРГ	– агонисты гонадотропин-рилизинг гормона
ДРЦОМД	– ДОНЕЦКИЙ РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА
НМЦ	– нарушение менструального цикла
ОТП	– обогащенная тромбоцитами аутоплазма
РП	– рецепторы к прогестерону
РЭ	– рецепторы к эстрогенам
Т3 своб.	– свободная фракция трийодтиронина
Т4 своб.	– свободная фракция тироксина
ТТГ	– тиреотропный гормон
УЗИ	– ультразвуковое исследование
FI	– поточный индекс
VFI	– васкуляризационно-поточный индекс
VI	– индекс васкуляризации