

СТУПИНА ЮЛИЯ НИКОЛАЕВНА

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД
К ВЫБОРУ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Краснова Ирина Алексеевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Высоцкий Максим Маркович

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндоскопической хирургии Факультета дополнительного профессионального образования, профессор кафедры

доктор медицинских наук, профессор

Гус Александр Иосифович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение ультразвуковой и функциональной диагностики заведующий отделением

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 года в 14.00 на заседании Диссертационного совета Д 208.072.15 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте: www.rsmu.ru

Автореферат разослан « » 2021 года.

Учёный секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Хашукоева Асият Зулъчифовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Миома матки, по-прежнему, остается причиной каждой третьей гистерэктомии в мире. По результатам глобального национального исследования историй болезни из 188 стран мира в период с 1990-2013 гг., миома матки диагностирована более чем у 177 миллионов женщин (Vos T., et al, 2015). В настоящее время признано, что гистерэктомия является высокотравматичной операцией для женщин репродуктивного возраста, что требует пересмотра показаний для радикального хирургического лечения миомы матки в пользу проведения органосохраняющего лечения данной патологии (Хашукоева А.З., 2017; Леваков С.А., 2019).

Субмукозная локализация миомы является наиболее частой причиной бесплодия или потери беременности в репродуктивном возрасте (Liang B., et al, 2018). Методом выбора хирургического лечения пациенток с данной локализацией миоматозных узлов остается гистерорезектоскопия (Давыдов А.И. и соавт., 2017; Есипова И.А., 2020). Однако, подобная тактика не всегда приемлема, требует профессиональных навыков и сопряжена с рядом интраоперационных осложнений при увеличении объема самого узла и преобладании интерстициального компонента (Zhang RC et al., 2019). Отмечено увеличение частоты формирования послеоперационных внутриматочных синехий, снижающих репродуктивный потенциал (Давыдов А.И. и соавт., 2017; Takai U., 2018). В литературе дискутируется целый ряд методов предоперационной подготовки начиная с эмболизации маточных артерий до агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (АГнРг) [Арютин Д.Г., 2011; Аксенова В.Б., 2011; Краснова И.А., 2012]

Обнадеживающие прогнозы были сопряжены с появлением селективных модуляторов прогестероновых рецепторов (Коренная В.В., 2013; Хашукоева А.З., 2017; Arendas K. Et al., 2016; Whitaker L.H. et al., 2017), роль которых в настоящее время не определена. Несмотря на ограничения в применении препарата по решению Федеральной службы надзора в сфере здравоохранения от 30 марта 2020 на территории РФ, Европейское медицинское агентство (ЕМА) в резолюции от 11 января 2021 года уже сняло запрет на использование УПА, лишь ограничив

показания к применению. Данный обнадеживающий факт позволяет рассматривать селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, как перспективную фармакологическую группу препаратов для использования в дальнейшей гинекологической практике. Ранжирование пациентов для выбора варианта предоперационной подготовки на основании современных методов визуализации, ведущая роль в которых принадлежит ультразвуковым технологиям, определяет современные тенденции гинекологической практики в отношении больных с субмукозной миомой матки (Torok P. et al., 2016; Liang B., 2018). Анатомо-топографическое расположение, объем, морфотипы миоматозных узлов, требуют более детального предоперационного диагностического алгоритма, основанного на методах объемной визуализации (Carpmas, 2016; Camilli 2017). В связи с этим, актуальными следует считать проблемы предоперационного персонифицированного подхода в выборе тактики ведения, не только для определения показаний к фармакологической подготовке, но и планирования оптимального хирургического пособия во время миомрезекции у больных с субмукозной миомой матки в репродуктивном возрасте.

Степень разработанности темы

В настоящее время, приоритетным направлением в лечении субмукозной миомы матки является внутриматочная хирургия. Методы предоперационной подготовки дискутируются, также как и подходы гистероскопической миомрезекции. Выбор методы подготовки выполнения трансцервикальной миомэктомии определяется анатомо-топографическими особенностями миоматозных узлов. Предложенный впервые комплексный подход для предоперационной оценки миоматозных узлов на основании 3D/4D-эхографических технологий, учитывающих многофакторные количественные параметры, позволяет избежать ошибок и субъективности, объективно оценивать эффективность предоперационной подготовки. Научных работ, сопряженных с разработкой алгоритма предоперационной диагностики с использованием 3D-эхографии для прогнозирования и выбора тактики ведения, а также послеоперационного наблюдения ранее не представлено.

Цель исследования

На основании современных технологий улучшить диагностику и лечение субмукозной миомы матки

Задачи исследования

1. Разработать эхографические критерии оценки типа субмукозной миомы матки при 3D-эхографии.
2. Изучить влияние методов предоперационной на миому матки, клинические проявления и соматический статус пациентки.
3. Оценить технику миомрезекции при различных типах субмукозной миомы матки.
4. Сформировать алгоритм дифференцированного подхода к выбору тактики лечения субмукозной миомы матки трансцервикальным доступом.

Научная новизна

Впервые на основании комплексной оценки данных 3D-эхографии и количественных параметров (индекс пролабирования- ИП и альфа угол, определения типа узла, объема и морфологических признаков) представлен оптимальный алгоритм для предоперационной оценки анатомо-топографического расположения субмукозных миоматозных узлов для последующего выбора тактики оперативного ведения. Впервые показана закономерность динамического уменьшения миоматозных узлов на фоне предоперационной подготовки УПА в зависимости от расположения и морфологического строения миомы матки. Впервые проведен анализ динамики изменения объема узлов в зависимости от топографии, размера и морфотипа на фоне предоперационной подготовки с использованием параметров 3D-эхографии. Впервые изучена методика миомрезекции при использовании «холодной» петли у пациенток со II-III типом миоматозных узлов. На основании проведенных исследований получены результаты применения УПА с позиции клинической эффективности и безопасности, а также эффективности предоперационной подготовки и воздействия на эндометрий у пациенток репродуктивного возраста.

Теоретическая и практическая значимость научного исследования

Расширен предоперационный алгоритм обследования больных с миомой матки за счет разработки эхографических критериев диагностики субмукозной миомы при 3D-эхографии. Доказана сопоставимость методов (точность, специфичность и чувствительность) 3D-эхографии в сравнении с гистероскопией и гидросонографией для диагностики субмукозной миомы матки. Обосновано использование разнообразных техник при гистерорезектоскопии субмукозных миом, в том числе использования «холодной» петли. Дана оценка клинической эффективности и возможных побочных эффектов при приеме 3 месячного курса УПА. Определены отдаленные исходы (12 месяцев) после медикаментозной подготовки УПА в отношении миоматозных узлов других локализаций.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели было проведено обследование кагортным методом пациенток с субмукозной миомой матки, обратившихся в гинекологическое отделение ГБУЗ ГKB №31 ДЗ г. Москвы на обследование и оперативное лечение. Для обследования пациенток использовался комплекс современных клинических и ультразвуковых методов. Последующая оценка результатов проводилась на основании данных гистероскопии, морфологии и последующего проспективного анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Дополнительное использование в алгоритме ультразвукового предоперационного обследования параметров 3D-эхографии (альфа угол, ИП, расстояния до серозного покрова, объем миоматозного узла) позволяет повысить точность УЗИ диагностики субмукозных узлов.
2. 3-месячный курс приема УПА позволяет провести предоперационную подготовку для изменения размеров и топографии миомы.
3. Предоперационная подготовка способствует уменьшению глубины мышечного ложа, что снижает риски непреднамеренной травмы эндометрия по средством регресса объема миоматозного узла и сопряженного уменьшения эндометриальных ворот резекции.

4. Персонализированный подход на основании предоперационного диагностического алгоритма определяет выбор тактики ведения у пациенток репродуктивного периода с субмукозной миомы матки.

Степень достоверности результатов исследования

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета современных лицензированных компьютерных программ Statistica 7.0, IBM SPSS Statistics 21 и Microsoft Excel 2016. Данные представлялись с помощью методов описательной статистики. Количественные значения сравниваемых групп представлены как среднее отклонение ($M \pm SD$). Достоверность различий между двумя группами оценивалась по критерию Стьюдента(t) при малой численности групп использовали непараметрический Краскела–Уоллиса, U-теста Манна-Уитни с учетом поправки Бонферрони для попарных сравнений и критерия Вилкоксона. Статистически значимым для всех видов анализа считали значения $p \leq 0,05$. Оценка точности диагностического теста и эффективности прогноза осуществлялась при помощи анализа ROC-кривых.

Апробация работы

Основные результаты исследований доложены и обсуждены на: X Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2017), на Всероссийском Научно-образовательном конгрессе «Современные принципы ультразвуковой диагностики в акушерстве, гинекологии и перинатологии» (Москва, 2017).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения России, сотрудников гинекологических отделений ГБУЗ «Городская клиническая больница №31» ДЗМ г. Москвы и ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции» ДЗ г. Москвы 11 ноября 2019, протокол №4.

Личный вклад соискателя

Автором изучены современные отечественные и зарубежные литературные источники. Автором лично проведена работа по клинико-инструментальному скринингу тематических пациенток, оперативному вмешательству, анализу клинико-лабораторных и инструментальных исследований; статистической обработке полученных данных и анализу результатов исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной деятельности

Научные положения диссертации соответствует формуле специальности 14.01.01. – акушерство и гинекология. Результаты проведённого исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 4, 5 паспорта акушерства и гинекология.

Внедрение результатов работы в практику

Полученные научные и практические данные внедрены в работу гинекологических отделений ГБУЗ ГKB №31 ДЗМ (главный врач – к.м.н., Ефремова Н. М), ГБУЗ Центр планирования семьи и репродукции ДЗМ (главный врач – к.м.н., Латышкевич О.А.). Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе при подготовке студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФGAOY BO PНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Публикации по теме работы

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 2 – в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования РФ.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 161 странице печатного текста, состоит из 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя литературы, включающего 316 источников, из них 104 – отечественных и 212 – зарубежных. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 9 диаграммами, 1 графиком и 16 рисунками.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена за период с 2013 по 2017 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФGAOY BO PНИМУ им.

Н.И. Пирогова в ГБУЗ Городской клинической больнице №31 Департамента здравоохранения г. Москвы (заведующий кафедрой – академик РАН, профессор Курцер М.А.).

В исследование включены 169 пациенток с миомой матки. Группу I составили 81 пациентка, включенные в исследование до 2017 года, у которых в качестве предоперационной подготовки использовался улипристал ацетат (5 мг/сут) в течение 3 месяцев. Важно отметить, что официальные ограничения по данному препарату вступили в силу в 2020 году (PRAC, 2020). Группу II (без предоперационной подготовки) сформировали 88 наблюдаемых. Учитывая количество миоматозных узлов, все пациентки были разделены на подгруппы: подгруппа А – единственный миоматозный узел субмукозной локализации, подгруппа В – множественные миоматозные узлы (единственный субмукозный миоматозный узел в сочетании с узлами других локализаций): в подгруппы IA и IB вошли 40 и 41 наблюдаемая, IIA и IIB составили 45 и 43 обследованных, соответственно. Подгруппы пациентов были сопоставимы по возрасту, жалобам, сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии.

Критериями включения в исследование являлись: репродуктивный возраст (18-49 лет), с учетом мотивационного фактора, направленного на сохранение менструальной и детородной функции, наличие субмукозного миоматозного узла I-II типа по классификации FIGO с минимальным размером лидирующего узла не менее 3 см (14 см^3) и максимальным не более 8 см (268 см^3).

Критерии исключения: наличие субмукозного миоматозного узла 0 типа по классификации FIGO с максимальным размером лидирующего узла более 8 см (268 см^3), рубец на матке, общая величина матки более 12 недель беременности, наличие 2 и более субмукозных узлов, общие противопоказания к наркозу и гистерорезектоскопии; онкологические заболевания в анамнезе, сопутствующая клинически значимая гинекологическая патология на момент включения в исследование, анамнестические указания на заболевания печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей, снижение гемоглобина менее 100 г/л, сывороточное железо менее 9 мкмоль/л к моменту проведения гистерорезектоскопии.

На этапе включения в исследование после детального сбора анамнестических данных, всем пациентам выполнено ультразвуковое исследование в режиме 2D/3D с использованием 3D-трасвагинального датчика на аппарате Toshiba Aplio MX (Toshiba Medical Systems, Europe B.V.) с применением стандартных настроек для работы в гинекологии. Все исследования выполнялись на 5-7 день менструального цикла по общепринятому протоколу. На основании полученных ультразвуковых данных пациенты случайным образом ранжировались по группам.

Одномоментно при проведении стандартного УЗИ в В-режиме последовательно исследовались гемодинамические показатели внутриматочного кровотока, оценивались уголнезависимые характеристики: индекс резистентности (ИР, IR), максимальная систолическая скорость ($V_{\max}$, см/сек) в сосудах перифиброидного и интранодулярного сплетений.

3D-эхография: при достижении оптимальной визуализации в сагиттальной плоскости сканирования тела матки, выбиралась минимально возможная по размерам «контрольная рамка сканирования», угол сканирования составлял 90-120°. Объем полученной информации сохранялся на жестком диске ультразвукового сканнера, дальнейшая обработка проводилась в режиме off-line, с использованием сертифицированного программного обеспечения. Нами использовались следующие режимы 3D-визуализации: режим мультипланарной реконструкции, режим ультразвуковой томографии - TUI (Tomographic Ultrasound Imaging), VOCAL (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis).

Мультипланарная реконструкция, отображающая область интереса в трех взаимноперпендикулярных плоскостях, с возможностью одномоментного вращения, для выбора оптимальной плоскости визуализации расположения узла, совпадающей с его осью, с целью определения типа миоматозного узла. Для объективности оценки нами введены и модифицированы дополнительные критерии: угол альфа и ИП.

Угол альфа субмукозного компонента вычислялся в полученной при обработке объема данных двухмерной оптимальной плоскости, проходящей через

наибольший диаметр миоматозного узла перпендикулярно стенке матки, из которой он исходит.

Индекс пролабирования (ИП), предложенный в работе И.А. Есиповой (2015) для оценки типа субмукозных миоматозных узлов, вошел в структуру предложенного нами алгоритма эхографической оценки при миоме матки. ИП определялся как соотношение размера субмукозного компонента к диаметру миоматозного узла, выраженному в процентах. Таким образом, при 0 типе в полости матки находится 100% миоматозного узла, при I типе миомы – более 51%, при II – менее 50% диаметра миоматозного узла, соответственно.

Дополнительно для улучшения контрастности изображения и уточнения анатомо-топографических взаимоотношений выявленных миоматозных узлов применялся режим ультразвуковой томографии -*TUI (Tomographic Ultrasound Imaging) или Multi View* с толщиной срезов от 0,5 до 2,5мм.

В *VOCAL (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis)* определялся объем ($V\text{-см}^3$) выявленных миоматозных узлов в автоматическом режиме, посредством заданной сферы, диаметр которой равнялся диаметру миоматозного узла, измерения проводились по всем миомам, выявленным в стандартном 2D-протоколе.

Полученные сонографические данные у 40 пациентов II группы, сопоставлялись с гистероскопией и данными интраоперационного ультразвукового сопровождения, когда введенный в полость матки физиологический раствор, выполнял роль эхографического контраста по аналогии с методикой *гидросонографии*. В момент проведения диагностической гистероскопии проводилось нагнетание в полость матки стерильного физиологического раствора, со скоростью нагнетания 50-100 мл/мин и давлением $P = 150\text{-}200$ мм рт.ст. Объём вводимого физиологического раствора составлял 50-100 мл. Далее перекрывался вентиль обратного тока жидкости. При достигнутой инсуффляции полости матки и создания параметров, характерных для гистеросонографии, определялся угол альфа при 2D сканировании с использованием транвагинального датчика (7,5 МГц).

Ультразвуковое исследование в режиме 2D/3D проводилось всем пациентам через 12 месяцев послеоперационного периода, а также промежуточные

исследования при использовании УПА пациентами группы I на дооперационном этапе через 1-2-3 месяца от начала приема данного препарата.

Согласно дизайну исследования, всем пациентам выполнялось оперативное лечение, методом выбора являлась *гистерорезекция* с помощью системы Versapoint (США) с использованием монополярного электрода, в условиях постоянно-проточной жидкостной гистероскопии с использованием токопроводящей жидкости (0,9% раствор хлорида натрия) по методике резектоскопии.

Патологоанатомическое исследование удаляемого тканевого фрагмента (миоматозный узел, эндометрий) проводилось по стандартной общепринятой методике.

Учитывая рекомендации производителя на момент исследования, проводился мониторинг гепато-билиарной системы, который включал *биохимический анализ крови* (АЛТ, АСТ, билирубин общий, прямой) пациенткам группы I до начала лечения, после окончания приема УПА и через 6 месяцев после лечения в клинко-диагностической лаборатории ГБУЗ ГКБ №31 ДЗМ.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью критерия Краскела–Уоллиса ($\alpha=0,05$), U-теста Манна-Уитни ($\alpha=0,0033$, $0,0083$, $0,005$ с учетом поправки Бонферрони для попарных сравнений) и критерия Вилкоксона ($\alpha=0,05$) в пакетах лицензированных компьютерных программ Statistica 7.0, IBM SPSS Statistics 21 и Microsoft Excel 2016. Для сравнения групп по качественным признакам использовался критерий Хи-квадрат с критическим уровнем значимости $0,05$. Оценка точности диагностического теста и эффективности прогноза осуществлялась при помощи анализа ROC-кривых.

Результаты исследования и их обсуждение

Стандартная оценка в 2D-сканировании предполагает определение количества и локализации миоматозных узлов, согласно классификации FIGO 2011, что являлось основанием для ранжирования пациентов по группам в соответствии с дизайном исследования. У больных с одинаковой частотой наблюдались миоматозные узла I и II типа – 48,5% и 51,5% соответственно, при этом статистически не отличаясь в подгруппах. Узлы III и V типов выявлялись у 7,7 и

8,0% наблюдаемых, IV и VI типы отмечены в меньшем количестве наблюдений и не превышали 5,0%. Преимущественное расположение субмукозных миом у 89,4% обследованных больных было по передней и задней стенкам матки, что не создавало исходных технических трудностей для ее выполнения и статистически не отличалось по группам. Предпосылки для технически сложных резекций с учетом локализации миоматозных узлов в проекции дна матки на уровне перешейка и ребер матки были выявлены у каждой 10 пациентки.

Объем миоматозных узлов рассчитывался посредством программного обеспечения VOCAL, увеличение диаметра на 1 см приводит к увеличению его объема в 2 раза, изменяясь по геометрической прогрессии.

Индивидуальный анализ показал, что у каждой третьей наблюдаемой объем миоматозного узла I типа и II типа ранжировался от 51 до 85 см³ при диаметре от 4,6 до 5,5 см, и от 40 до 96 см³ - 4,2 - 5,7 см, соответственно, что достоверно не отличалось в группах ($p > 0,05$). По нашим данным, объем миоматозного узла при планировании последующей терапии, один из решающих факторов в выборе метода операции, поскольку наиболее достоверно соотносится с рисками при выполнении трансцервикальной миомэктомии.

Определение анатомо-топографического расположения миоматозного узла включает комплексную оценку на основании данных 3D-эхографии: α угол и ИП. Данные параметры следует расценивать в качестве предикторов выбора фармакологической предоперационной подготовки.

По нашим данным, при I типе α угол от 20 до 90°, при II типе α угол составлял $> 90^\circ$. На первом этапе мы сопоставили данные нескольких методов: интраоперационно при 2D-гидросонографии и 3D-эхографии, что поочередно соотносилось с результатами гистероскопии, в контрольной группе обследования (группа II). Полученные численные значения угла α достоверно не отличались при использовании представленных методов подсчета ($p > 0,05$). Специфичность и чувствительность 3D-эхографии сопоставимы с данными гистероскопии, составляют 97,5% и 100% соответственно, что позволяет рассчитать угол α с

высокой точностью без контрастирования полости матки, оценивать тип миоматозных узлов на дооперационном этапе.

Наименьшее значения угла альфа для узлов I типа составляло 20-30°, наибольшее 80-90°, что было диагностировано у 10 (5,9%) и 7 (4,1%), соответственно. Распределение по значению угла α подслизистых узлов II типа выявило преобладание узлов с углом 120-140° – у 45 (26,6%) пациентов. Распределение узлов по группам было статистически сопоставимо, достоверных отличий не выявлено ($p \leq 0,05$). Введение в алгоритм обследования больных с субмукозной миомы матки количественного параметра – ИП, математическая модель которого подразумевает характеристику, отражающую степень выраженности свободного края миоматозного узла для наиболее эффективной последующей миомрезекции. Вычисленный ИП в группах исследования отражал прогностическое значение для оценки субмукозной части узла и прогнозирования техники миомрезекции в дальнейшем. ИП при узлах I типа в среднем составил $87,5 \pm 7,5\%$, при узлах II типа – $37,9 \pm 6,8\%$. Важность определения индекса пролабирования на этапе планирования оперативного лечения продиктована сопряженной сложностью миомрезекции при выраженном объеме погруженной в миометрий части миоматозного узла. ИП находится в обратной зависимости от объема погруженной части. Уменьшение ИП менее 30% сопряжено с интраоперационными рисками, когда ворота резекции меньше интерстициального компонента удаляемого узла. Эффективность выполнения резекции миоматозного узла во многом зависела от предполагаемого размера эндометриальных ворот резекции. Введение данного понятия, отражающего максимально удобный диаметр для выполнения резекции при минимально возможном повреждении окружающего эндо- и миометрия, позволило нам в дальнейшем обозначить возможные хирургические риски и послеоперационные последствия при различных анатомо-топографических вариантах миомы матки.

Группу I обследуемых составила 81 пациентка репродуктивного возраста, получающие в непрерывном режиме УПА в дозировке 5 мг в день в течение 3 месяцев непрерывно. Контрольные точки исследования предполагали комплексное

обследование через 3 месяца приема препарата и через 6 месяцев от начала приема УПА. Ни одного наблюдения нарушений функции гепатобилиарной системы выявлено не было у обследованных больных, по результатам биохимического скрининга и данным УЗИ гепатобилиарной системы. Отмечено достоверно значимое повышение среднего значения АСТ, но не более, чем в 1,5-2 раза, абсолютные значения при этом оставались в пределах референсных границ, что не являлось показанием к прекращению приема УПА, через 6 месяцев после окончания терапии зарегистрировано снижение уровня АСТ у всех наблюдаемых до первоначальных значений. Фармакологическая аменорея в комплексе с антианемической терапией способствовала нормализации показателей общего анализа крови, увеличение уровня гемоглобина на в среднем на 30%, независимо от исходного уровня.

Среди нежелательных явлений были отмечены следующие: увеличение массы тела, обусловленное повышением аппетита в ночные часы, при этом прибавка массы тела до 1 кг у 30 (37,0%) пациенток, 2-3 кг – у 25 (30,8%) наблюдаемых. Прибавка более, чем на 2 кг, послужила основанием отказа от дальнейшего использования УПА у 3 пациентов через 30-45 дней от начала приема. У каждой второй наблюдаемой (39-48,1%) среди жалоб в анкете нежелательных явлений отмечались головные боли разной степени выраженности: встречались головная боль легкой и средней степени тяжести – у 17 (21%) и 18 (22,2%) пациенток, соответственно. Сильные мигреноподобные боли, которые купировались приемом нестероидных противовоспалительных средств, отмечены у 4 (4,9%) наблюдаемых, в связи с чем 2 из них прекратили прием УПА через 25-38 дней от первого приема. Эмоциональные расстройства, такие как лабильность настроения, плаксивость и апатия, зарегистрированы у 11 (13,6%) обследуемых. Развитие депрессии на фоне приема УПА диагностировано у 1 больной, что также послужило обоснованным отказом от продолжения терапии. Более продолжительные и обильные АМК у 3 наблюдаемых потребовали оперативного лечения, в связи с неэффективностью консервативной терапии. Таким образом, из дальнейшего наблюдения были исключены 9 пациенток.

Специфическая трансформация эндометрия на фоне УПА имела разнородную эхографическую картину, к окончанию 3 месяца приема УПА толщина М-эхо достигала максимальных значения, составляя в среднем $12,5 \pm 0,9$ мм. В среднем увеличение толщины эндометрия варьировало от 20 до 147% к исходным значениям. Эхографическая картина эндометрия в большинстве наблюдений (28-38,9%) характеризовалась следующими изменениями: неоднородная губчатая структура повышенной эхогенностью, что соответствовало по данным гистологического заключения эндометрию пролиферативного типа с фармакологическим воздействием, характеризующийся множественными гиперхромными ядрами (РАЕС).

Последующее динамическое наблюдение проводилось у 72 больных, оценивались следующие 3D-эхографические параметры: ИП, α угол, ширина основания узла, расстояние до серозного покрова матки, объем и диаметр узла, а также узлов других локализаций в подгруппе В.

Наиболее клинически значимое, на наш взгляд, благоприятное воздействия УПА заключается в уменьшении объемов миоматозных узлов. Мы позволили себе ранжировать миоматозные узлы с учетом исходного объема, без соотношения с анатомо-топографическим расположением. При этом объем менее 14 см^3 соответствовал миоматозным узлам менее 3,0 см в диаметре, в группу более 65 см^3 вошли узлы, диаметр которых в среднем превышал 5 см. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1- Изменения размеров миоматозных узлов у наблюдаемых группы I на фоне приема УПА в течение 3 месяцев

Объем миоматозного узла, см^3	Количество миоматозных узлов		Объем миоматозного узла ($m \pm \sigma$, см^3)	
	До начала приема	Через 3 месяца приема УПА	До начала приема	Через 3 месяца приема УПА
Менее 14,0	17	22	$11,4 \pm 1,8$	$9,1 \pm 0,9$
14,1 – 65,0	29	26	$46,0 \pm 1,2$	$33,4 \pm 1,9$
Более 65	42	40	$67,5 \pm 2,7$	$50,5 \pm 1,4$

Полученные данные позволили нам подтвердить достоверное уменьшение объемов узлов независимо от локализации и исходного диаметра. Наиболее значимая динамика до 27,4% от первоначального объема встречалась при исходной величине от 14,1 до 65,5 см³. Процент уменьшения объема узлов при объеме менее 14 см³ и более 65,6 см³ составил 20,2% и 25,2%, соответственно, через 3 месяца предоперационной подготовки УПА.

Индивидуальный анализ полученных результатов показал, уменьшение общего объема матки при единичном субмукозном узле на 42,4%, при множественной миоме матки динамики уменьшения объемов была значимо меньше ($p \leq 0,05$), составляя 26,5%. Подобная диссоциация изменений была обусловлена меньшей чувствительностью интерстициальных и субсерозных узлов к УПА. Сопоставляя в дальнейшем динамику регресса узлов с учетом их анатомо-топографических особенностей, мы пришли к выводу, что наиболее значимое уменьшение размеров у группы пациенток с I и II типом узлов и составило 42,8% и 43,1% при единичной или множественной локализации узлов, соответственно. При множественном характере миомы, объем узлов III, IV типа уменьшился в среднем на 25,7%, при V, VI типах – в среднем на 16,9%. Динамическое наблюдение миоматозных узлов интерстициальной и субсерозной локализаций в послеоперационном периоде в течение последующих 9-12 месяцев выявило прогрессивное восстановление объема узлов без учета локализации. Таким образом, в ходе проводимого исследования установлено, что клинически значимые изменения объема миоматозного узла на фоне трехмесячного курса УПА носят временный регрессионный характер. Миоматозные узлы интерстициальной и субсерозной локализации при множественном характере миомы в 100% наблюдений восстанавливают свои исходные размеры через 12 месяцев после удаления клинически значимой субмукозной миомы.

Важным эффектом приема УПА следует считать модификацию топографии субмукозных миом. отмечалась миграция у 3 пациенток узлов из II типа в III, пролабирование до 0 типа узлов I типа у 2 наблюдаемых, и трансформация узлов II типа в I у 7 больных, подобные транслокации значимо отразились на последующей

тактике ведения, определялись по разработанному нами алгоритму ультразвукового обследования. Помимо этого, выявленное нами изменение угла α свидетельствовало о продвижении узлов в полость матки непосредственно в пределах своего типа, своего рода экспульсия узлов в полость матки с переходом одного типа в другой выявлена у 9 из 72 наблюдаемых, что подтверждено уменьшением угла альфа и увеличением ИП при динамическом 3D-УЗИ.

Значимое изменение угла альфа в сторону уменьшения отмечено у 49 (68,1%) больных, при этом выявлено уменьшение интерстициального компонента и преобладание субмукозной части при сохранении исходного типа узла. Как было сказано выше, у 12 (16,7%) обследованных значимое изменение альфа угла, позволило достоверно зафиксировать трансформацию типов узлов: у 3 пациенток при значениях альфа угла свыше 160° уменьшение объема узла привело к исчезновению деформации полости матки и переходу узла в III тип. Альфа угол менее 40° , отмеченный у 2 наблюдаемых для предоперационной подготовки, через 3 месяца приема УПА, что соответствовало динамики более, чем на $23-25^\circ$, продемонстрировав максимальное изменение более, чем на 40% и формированием 0 типа миомы, выделением отчетливой «ножки» узла без визуализации интерстициального компонента.

Отмеченная ранее обратно пропорциональная зависимость α угла и индекса пролабирования, показала динамическое увеличение индекса пролабирования, при уменьшении α угла на фоне предоперационной подготовки УПА, что обусловлено миграций узлов по направлению к полости матки, как показано на рисунке 1.

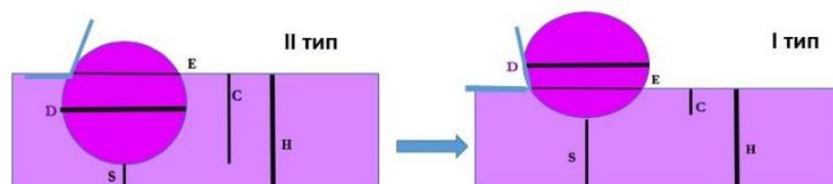


Рис. 1 – Изменение индекса пролабирования при уменьшении альфа угла, сопряженное с трансформацией типа миоматозного узла

Вычисленный ИП в группе предоперационной подготовки УПА, при узлах I типа варьировал от 69,2% до 87,7% до начала приема, от 71,2 до 93,7% через 3

месяца приема УПА. При сохранении II типа топографического расположения миоматозного узла у 22 из 35 обследованных по окончании приема УПА, индекс пролабирования составлял в среднем $36,3 \pm 6,7\%$ к моменту выполнения миомрезекции увеличивался в среднем на $5,7\%$ в каждом наблюдении, составляя в среднем $39,1 \pm 8,6\%$.

Ретроспективно проведен анализ сонографических признаков различных морфотипов миомы на основании данных предоперационного наблюдения и последующего гистологического заключения после миомрезекции у 72 наблюдаемых группы I. Среди обследованных больных преобладали два основных морфологических типа: простая лейомиома у 33 (45,9%) и фибромиома в 34 наблюдениях – 47,2%, у 5 при простой лейомиоме обнаружены также фрагменты эпителиоидной лейомиомы (1), ангиолейомиомы (1), кусочки аденомиомы (2), у 1 пациентки с кистозной дегенерацией узла морфологически выявлено некробиотическое изменение ткани. Простая лейомиома до предоперационной подготовки УПА характеризуется однородной гипо- или изоэхогенной структурой миоматозного узла, V max варьировала от 9,4 до 11,3 м/сек, ИР от 0,45 до 0,55 соответственно. Фибромиомы, напротив, определялась отчетливой слоистостью внутреннего строения в виде гиперэхогенных циркулярных линий. Vmax варьировала от 11,3 до 12,4 м/сек. ИР – 0,55-0,67. Показатели ИР в большинстве наблюдений превышали 0,61. На основании проведенного ROC-анализ прогностической значимости индекса резистентности (ИР) в определении морфотипа миомы матки на дооперационном этапе возможности доплерографии соответствуют 89,5% специфичности при 72, 8% чувствительности.

Непосредственно выполнение удаление миомы в нашем исследовании включало в большинстве наблюдений совокупность нескольких. Основная техника, применяемая при удалении субмукозных узлов – «слайсинг». При удалении миоматозных узлов I типа (ИП более 50%, α угол менее 30°) ворота резекции соответствуют или меньше ширины основания узла, что в практическом аспекте не приводит к вынужденному расширению ворот резекции и непреднамеренному повреждению большего объема эндометрия. Важно отметить, что

предоперационная подготовка УПА в I группе привела к трансформации типа узла из II в I у 7 наблюдаемых, что позволило без технических затруднений выполнить одномоментное удаление узлов.

Видимая транслокация миоматозных узлов по направлению к полости матки без изменения исходного типа узла и регрессия объема узла в большинстве наблюдений, способствовала уменьшению эндометриальных ворот резекции и облегчению выполнения самой операции с минимизацией негативного дополнительного интраоперационного влияния на окружающий эндо- и миометрий. Трансформация узла в 0 тип наблюдалась у 2, при сформированной ножке миоматозного узла мы отказались от механического удаления, считая данную методику агрессивной, сопряженной с определенными рисками, не позволяющей визуально контролировать ход операции. В данных наблюдениях использовалась выше описанная методика поэтапного слайсинга узла с использованием биполярного резектора. Все фрагменты, оставшиеся в полости матки после операции, удалялись кюреткой или окончатými щипцами. Контрольный осмотр полости проводили, в условиях сниженного внутриматочного давления, для выявления кровоточащих участков.

Наличие интерстициального компонента при II типе миомы, когда ИП менее 50%, при α угле более 120° , следует считать отягощающим фактором для хирурга, требующим сочетания нескольких техник для эффективного выполнения операции. Необходимо учитывать, что при такой топографии эндометриальные ворота резекции, как правило, больше ширина основания узла. При диаметре миомы не более 3,5 см у 32 больных группы I и у 38 наблюдаемых группы II на первом этапе нами выполнялся слайсинг пролабирующей части узла, по ранее описанной методике. Комбинация нескольких методик в 100% наблюдений потребовалась при диаметре миоматозного узла от 3,5 до 5,0 см, что диагностировано у 10 и 16 наблюдаемых в группе I и II, соответственно. Параметры субмукозных узлов при большем диаметре, как правило, определяют выраженность интерстициального компонента, в нашем исследовании ИП был менее 30%, α угол более 120° . Подобное топографическое расположение при большем диаметре создавало

неблагоприятные условия для сохранения полноценного эндометрия и не позволило в 9 наблюдениях выполнить хирургическое пособие одномоментно. Как и в ранее описанных клинических ситуациях, на первом этапе всем пациенткам по стандартной методике выполнялся слайсинг визуализируемой в полости матки субмукозной части узла. Энуклеация интрамуральной части миомы за счет разделения фиброзно-соединительных мостиков, которые прикрепляют миоматозный узел к псевдокапсуле проводилась различными способами. Принцип гидромассажа, за счет меняющегося направленного градиента объема вводимой жидкости, что способствовало сокращению матки и постепенному выталкиванию участков узла, расположенного межмышечно, эффективно сочетался с контактным массажем у 17 из 26 наблюдаемых. Продуктивному разделению плотных сращений миомы с псевдокапсулой способствовало использованием холодной петли у 23 из 26 наблюдаемых. Проведение гистерорезекции во всех наблюдениях осуществлялось под ультразвуковым контролем. Видимые кровоточащие сосуды коагулировали петлей или роликовым электродом с использованием коагулирующего тока мощностью 50 - 60 Вт, с последующим поэтапным слайсингом, выделяющегося интрамурального компонента.

Мы отметили, что на ход резекции существенно влияет морфология узла. Ретроспективно установлено, что у большинства больных с лейомиомой (92,3%), границы узла были четкие, не размытые, выделение из интерстициальной части их происходило активно по мере резекции. Кистозная дегенерация на фоне приема УПА у 3 больных приводила к техническим затруднениям, что требовало ультразвуковой навигации. Хронометраж проводимых операций осуществлялся по общепринятой методике в каждом клиническом наблюдении. Наиболее часто встречаемые в исследовании миоматозные узлы от 3,1 до 4,5 см резецировались в течение 35,5 минут в группе I и 45,0 минут в группе II. Объем интраоперационной кровопотери не превышал 100 мл. Следует отметить, что использование комбинированных техник резекции в сочетании с вариабельностью внутриматочного давления и потока вводимой жидкости позволяли своевременно выявлять и коагулировать кровоточащие участки.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Полученные теоретические и практические результаты позволяют сформулировать перспективы дальнейшей разработки темы диссертации: внедрение в клиническую практику современных критериев анатомо-топографической оценки субмукозных миом по данным 3D-эхографии для прогнозирования метода предоперационной подготовки и возможных интраоперационных рисков, разработка персонализированного подхода к ведению пациенток репродуктивного возраста с субмукозной миомой матки.

Выводы

1. Трансвагинальная 3D-эхография является высокоинформативным методом предоперационной оценки субмукозных миом, специфичность и чувствительность которой составляет 97,5% и 100%, соответственно.
2. Оценка 3D-эхографических параметров при типировании субмукозной миомы матки включает: вычисление угла альфа и ИП, определение ширины основания, оценку толщины миометрия от серозного покрова до основания ММ, топографию узла относительно продольной оси матки; определение указанных эхографических критериев улучшает точность предоперационной диагностики при планировании последующей тактики ведения.
3. У большинства обследованных пациенток (87,6%) прием УПА в течение 3 месяцев не вызвал негативных клинических проявлений, способствовал контролю маточных кровотечений у 96,3% пациентов, позволил достичь референтного уровня гемоглобина у 83,9% перед миомрезекцией.
4. Трехмесячный прием УПА способствовал уменьшению объема миоматозных узлов в зависимости от типа, морфологии и объема: максимальное уменьшение относительно исходного объема выявлено при субмукозной миоме матки (44,3%), минимальное- при субсерозной миоме (16,0%), при интерстициальной миоме 25,7%; лейомиома от 24,3 до 42,1%, фибромиома в среднем на 29,2%; минимальному уменьшению подвержены узлы диаметром менее 3 и более 5 см- 28,5% и 32,4%, соответственно, а максимальному-узлы диаметром 3-5 см - 44,2%.
5. У пациенток с I типом миоматозного узла техника миомрезекции не отличалась в группах с предоперационной подготовкой и без таковой. Основным

хирургическим приемом миомрезекции является техника слайсинга, при этом применение УПА позволяет уменьшить ворота резекции и снизить хирургическую травму эндо- и миометрия у пациенток с узлами свыше 14 см³ (или 3 см в диаметре), в том числе за счет перехода II типа в I у 12,5% наблюдаемых.

6. У пациенток со II типом миоматозного узла наряду с техникой слайсинга для минимизации травмы эндометрия целесообразно использование методики энуклеации интерстициальной части миомы без расширения эндометриальных ворот резекции (холодная петля, гидромассаж, давление эндомата). Применение УПА улучшает исходы миомрезекции узлов II типа за счет уменьшения объема узла, увеличения ИП и уменьшения угла альфа.

7. Целесообразность предоперационной подготовки перед миомрезекцией определяется типом миомы, ее объемом и реализованностью репродуктивной функции. Использование предоперационной подготовки позволяет снизить хирургическую травму эндо- и миометрия за счет уменьшения ворот резекции, а использование технических приемов выделения узла из интерстициального ложа уменьшает площадь поврежденного эндометрия.

Практические рекомендации

1. В протокол ультразвукового обследования перед планированием миомрезекции у пациенток с миомой матки в репродуктивном периоде необходимо ввести 3D-эхографию, позволяющую определить количество, объем, анатомо-топографическое расположение с определением ИП и угла α . Угол α менее 90° соответствует миоматозному узлу I типа, чем меньше градус, тем меньше выражен интерстициальный компонент. Угол α более 90° определяет узлы II типа, чем больше градус, тем более выражен интерстициальный компонент. ИП находится в обратной зависимости, при узлах I типа менее 50%, при узлах II типа - более 50%, расстояние до серозного покрова менее 3 мм сопряжено с повышенным риском интраоперационных осложнений.

2. Проведение миомрезекции после подготовки УПА должно быть выполнено в интервале от 4-5 месяцев, что позволяет снизить интраоперационную кровопотерю и избежать инструментальное удаление эндометрия перед миомрезекцией.

3. Гистероскопическая миомрезекция при миоматозном узле I типа выполняется преимущественно по методике слайсинга, не требует дополнительных технических приемов для выделения узла из мышечного ложа.
4. Комплекс технических приемов (холодная петля, гидромассаж, вариабельность внутриматочного давления) при гистероскопической резекции миоматозных узлов II типа требует ультразвукового интраоперационного мониторингирования, а для минимизации травмы эндометрия помимо техники слайсинга рекомендуется проведение технических приемов, облегчающих выделения узла из мышечного ложа.
5. Миоматозные узлы III типа после обязательной предоперационной подготовки УПА и узлы при кистозной дегенерации требуют ультразвуковой интраоперационной навигации для формирования оптимальных «ворот резекции» в эндометрии и выделения интерстициальной части использованием дополнительных методик (гидромассаж, холодный контур, петля Mazzon).

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Ступина, Ю.Н. Субмукозная миома матки. Оптимизированный подход в лечении / Ю.Н. Ступина, И.А. Есипова, В.Б. Аксенова //Материалы X Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России» – Сочи, 2017. – С. 142.
2. Ступина, Ю.Н. Эмболизация маточных артерий и миома матки. Прогноз репродуктивного здоровья / Ю.Н. Ступина, В.Б. Аксенова, В.Г. Бреусенко // Материалы X Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России – Сочи, 2017. – С. 3.
3. Ступина, Ю.Н. Эмболизация маточных артерий. Прогнозирование результатов по данным ультразвукового исследования / В.Б. Аксенова, Ю.Н. Ступина //Материалы Всероссийского Научно-образовательного конгресса Современные принципы ультразвуковой диагностики в акушерстве, гинекологии и перинатологии/ М., 2017. - С.235-237.
4. Ступина, Ю.Н. Значение ультразвукового исследования в миграции субмукозных узлов на фоне предоперационной подготовки/ И.А. Краснова, Ю.Н.

Ступина, В.Б. Аксенова //Материалы XVIII Всероссийского общеобразовательного форума «Мать и Дитя» - М.. 2017. – С.128.

5. Ступина, Ю.Н. Миомрезекция. Нужна ли предоперационная подготовка? /Г.М. Савельева, И.А. Краснова, Е.Н. Каухова, Ю.Н. Ступина //Материалы XXX Юбилейного международного конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» -М., 2017. – С.229.

6. Ступина, Ю.Н. Гистеророскопическая резекция субмукозной миомы матки. Вопросы медикаментозной подготовки / Краснова И.А., Аксенова В.Б., Есипова И.А., Ступина Ю.Н., Даниелян Я.С., Хитрая В.А.// **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.**-2018-Т.17. - №5, С. 11-20.

7. Ступина, Ю.Н. Органосохраняющее лечение миомы матки и репродуктивное здоровье как альтернатива хирургическому лечению. /Краснова И.А., Аксенова В.Б., Есипова И.А., Пивоварова О.Ю., Ступина Ю.Н., Даниелян Я.С. //Хирургическая практика-2018-№4, С. 47-50.

8. Ступина, Ю.Н. Повышение эффективности лечения миомы матки методом эмболизации маточных артерий/ Савельева Г.М., Краснова И.А., Бреусенко В.Г., Аксенова В.Б., Арютин Д.Г., Ступина Ю.Н., Даниелян Я.С. // Opinion Leader.-2018- № 3 (4)- С.59-62.

9. Ступина, Ю.Н. УЗИ в оценке предоперационной подготовки у пациенток с субмукозной миомой матки перед миомрезекцией/Краснова И.А., Аксенова В.Б., Пивоварова О.Ю., Даниелян Я.С., Ступина Ю.Н., Шишкина Т.Ю.// Материалы VII съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) с международным участием, Москва -2019. – С.44.

10. Ступина, Ю.Н. Повышение эффективности лечения миомы матки методом эмболизации маточных артерий/Бреусенко В.Г., Краснова И.А., Аксенова В.Б., Пивоварова О.Ю., Ступина Ю.Н., Даниелян Я.С.// Материалы XX Юбилейного Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя» - М., 2019. – С. 110.