

На правах рукописи

РОЩИНА ВИКТОРИЯ АНАТОЛЬЕВНА

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

3.1.4 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

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

Москва – 2023

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

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, доцент

Гришин Игорь Игоревич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук

Брюнин Дмитрий Викторович

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедра акушерства и гинекологии №1, профессор кафедры

Доктор медицинских наук, профессор

Щукина Наталья Алексеевна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», отделение оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром, главный научный сотрудник

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___»_____2023 года в 14.00 часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул.Островитянова, д.1

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

Автореферат разослан «___»_____2023 г.

Учёный секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Хашукоева Асият Зульчифовна



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Миома матки (ММ) – одна из самых распространенных доброкачественных опухолей в гинекологии. Частота заболевания среди женщин репродуктивного возраста составляет до 70%. Варианты лечения пациенток с ММ включают хирургический подход и медикаментозную терапию [Ярмолинская М.И., 2013; Стрижаков А.Н., 2016; Доброхотова Ю.Э., 2018; Тапильская Н.И., 2018]. Длительное время ММ была главной причиной проведения органосохраняющих операций в гинекологической практике и занимала третье место в мире по частоте хирургических вмешательств у пациенток репродуктивного периода [Леваков С.А., 2019; Al-Hendy A., 2017; Shahid R., 2020]. Миомэктомия была единственной альтернативной хирургической тактикой лечения ММ, которая изначально проводилась путем проведения лапаротомии, а в последние десятилетия осуществляется методом лапароскопии или гистерорезектоскопии [Гончарова М.А., 2019; Брюнин Д.В., 2020; Подзолкова Н.М., 2020; Chen R., 2020].

Учитывая современные тенденции, направленные на реализацию органосохраняющей тактики ведения пациенток, в настоящее время наиболее актуальны высокоэффективные и малоинвазивные методы лечения, дающие возможность женщине не только сохранить орган, но и реализовать репродуктивную функцию [Высоцкий М.М., 2017; Шаповалова А.И., 2019; Siebiera M., 2020].

Одним из таких методов является эмболизация маточных артерий (ЭМА), представляющая собой малоинвазивную органосохраняющую процедуру лечения ММ, которая предлагает альтернативу традиционному хирургическому удалению ММ [Доброхотова Ю.Э., 2011; Манухин И.Б. с соавт., 2017; Сосин С.А., 2017; Gingold J.A., 2018].

С целью оптимизации репродуктивного здоровья продолжаются поиски подходов к лечению ММ с минимизацией рисков рецидивов [Караваев Ю.Е., 2012; Moravek M.B., 2015].

До настоящего времени отсутствуют данные об эффективности ЭМА и частоте рецидивов в 5–15-летний постэмболизационный период [Gingold J.A., 2018]. Это объясняется отсутствием чётких стандартизированных подходов к оценке качества жизни, а также недостаточным периодом наблюдения для анализа отдаленных результатов лечения после применения ЭМА [Ахбишев Б.Х., 2014; Савельева Г.М., 2018; Kröncke T., 2019; Lavian J.D., 2020].

ММ является многофакторным заболеванием и процесс развития происходит через различные патогенетические механизмы. Существует

множество факторов роста, которые были выявлены в миометрии и лейомиоме [Тихомиров А.Л., 2021; Zhang L., 2019; Kirschen G.W., 2021]. Однако, о многих из них имеется только частичная информация [Bernacchioni C., 2021].

Известны, немногочисленные данные исследований и обзоров при изучении причин развития ММ и возможных предпосылок рецидивов, различной экспрессии маркеров, таких как VEGF, CD-117, Desmin, Actin, Vimentin, Ki-67 после ЭМА, что может прогнозировать рецидив и диктует необходимость дальнейшего исследования данного вопроса для более эффективного лечения ММ [Сидорова И.С., 2013; Щукина Н.А. и соавт., 2018; Navarro A., 2020; Aly J.M., 2020].

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

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

Степень разработанности темы исследования

Своевременная и ранняя диагностика, компетентная оценка степени выраженности клинических признаков миомы матки, их лечение позволит улучшить результаты терапии в отдаленных периодах [Буянова С.Н., 2018; Barnard E.P., 2017; Mailli L., 2020]. Существует целый комплекс подходов к лечению миомы матки [Адамян Л.В., 2015; Серов В.Н., 2017; Sandberg E.M., 2018]. Однако, нет однозначного ответа о наилучшем плане лечения ММ с точки зрения диагностики иммуногистохимических показателей. Важным вопросом является поиск экспрессии маркеров экспульсии миоматозного узла, таких как VEGF, CD-117, Desmin, Actin, Vimentin, Ki-67 [Machado-Lopez A., 2021; Zannotti A., 2021]. В связи с этим, продолжаются поиски выявления универсальных факторов риска развития и прогрессирования симптомов ММ для разработки новых подходов и оптимизации вариантов клинического лечения данного заболевания [Щукина Н.А., 2014; Муратова Н.Д., 2015; Демура Т.А., 2016; Баширов Э.В., 2018; Шрамко С.В., 2019; Ящук А.Г., 2019; Aninye I.O., 2021]. Таким образом ЭМА становятся все более актуальными клиническим методом лечения в качестве альтернативы традиционным стратегиям.

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Оценить клиническую эффективность эмболизации маточных артерий и миомэктомии у пациенток с миомой матки в отдаленные сроки.
2. Оценить динамику уменьшения лидирующего узла и объема матки, а также гормональный статус и доплерометрические показатели кровотока в яичниках в отдаленные сроки после лечения ЭМА и миомэктомии.
3. Изучить частоту рецидивов миомы матки после ЭМА и миомэктомии в отдаленный период.
4. На основании проведенного иммуногистохимического исследования изучить возможность прогнозирования экспульсии миоматозного узла у пациенток с миомой матки после ЭМА.

Научная новизна результатов исследования

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

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

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании полученных клинико-инструментальных данных определена эффективность ЭМА; обоснована тактика ведения пациенток после ЭМА в отдаленные сроки. На большом клиническом материале

проанализирована и обоснована целесообразность определения ИГХ маркеров в прогнозировании развития экспульсии миоматозных узлов у пациенток с миомой матки в постэмболизационный период, что повышает качество ведения пациенток после ЭМА. С учетом полученных данных разработан дифференцированный подход к ведению пациенток с миомой матки в зависимости от размера узла. Доказано, что лечение миомы матки методом ЭМА обеспечит возможность улучшить качество жизни, предоставить возможную альтернативу хирургическому вмешательству.

Методология и методы исследования

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

Основные положения, выносимые на защиту

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

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

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

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

Степень достоверности результатов исследования

Степень достоверности проведенного исследования определяется репрезентативным объемом выборки обследованных пациентов,

применением объективных и современных методов исследования, сроками наблюдения и корректными методами статистики. Научные положения, рекомендации и выводы, сформулированные в диссертации, логически вытекают из системного анализа результатов выполненных исследований.

Апробация работы

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

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врачей 18-го гинекологического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения городской клинической больницы № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы 6 апреля 2021 года, протокол № 9.

Личный вклад автора

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

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

Публикации по теме диссертации

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

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

Объем и структура диссертации

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

Материалы и методы исследования

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

Из них выбрано 216 пациенток, которые составили первую – основную

группу, от 22 до 55 лет (средний возраст – $36,6 \pm 6,4$ лет), наблюдение составило от 1 года до 15 лет, после проведения ЭМА по поводу миомы матки.

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

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

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

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

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

Оценка гормонального статуса, включала в себя определение эстрадиола (E2), прогестерона (P), АМГ иммунохемилюминесцентным методом на микрочастицах на аппарате Immulite 2000 XPi (Siemens, Германия) и иммуноферментным методом на микрочастицах, (ХЕМА, Россия) в клинко-диагностической лаборатории городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы.

УЗИ органов малого таза выполняли на аппаратах Esaote MyLab 70, фирма «Esaote» (Италия), с модулем CFM, оснащенным конвексным электронным датчиком, высокочастотным трансвагинальным ЕС-1123 7 МГц (диапазон 3-9 МГц), низкочастотным трансабдоминальным СА-631 3,5 МГц

(3,5 МГц). Гистероскопия, биполярная гистерорезектоскопия производились с помощью эндоскопического оборудования фирмы Karl Storz (Германия).

Двусторонняя селективная и суперселективная ангиография сосудов бассейна внутренней подвздошной артерии проводилась ангиокардиографическими аппаратами PHILIPS INTEGRIS ALLURA 9000 (PHILIPS, Голландия) и OEC-9800 (GENERAL ELECTRIC, США).

Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование материала проводилось в патологоанатомическом отделении городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы. После депарафинизации и регидратации парафиновых срезов проводили ИГХ-исследование по стандартному протоколу в автоматическом режиме в иммуногистостейнере BenchMark XT (Ventana, «Roche», Швейцария) с использованием панели детекции DAB Universal Ultra View для визуализации выбранных диагностических маркеров в тканях опухоли.

Статистическая обработка выполнялась с использованием пакета программ IBM Statistica 10 и SAS JMP 11 (США). Для описания числовых шкал применялись среднее значение и стандартное отклонение в формате « $M \pm S$ ». Сопоставления двух групп по числовым показателям осуществлялись с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, трех и более групп – при помощи непараметрического критерия Краскела-Уоллеса. Статистическая достоверность различий групп для бинарных и номинальных шкал осуществлялась с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона в случае независимых групп, и на основе метода МакНеймера в случае зависимых групп. Анализ динамики показателей для сравнения двух периодов осуществлялся на основе непараметрического теста Уилкоксона, в случае сравнения трех и более измерений – на основе непараметрического критерия Фридмана. Различия в группах считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении анализа соматической патологии у пациенток с миомой матки, было выявлено отсутствие достоверных различий по основным факторам анамнеза и экстрагенитальной патологии, что свидетельствует о сопоставимости этих групп.

При изучении репродуктивной функции достоверных различий между беременностями и родами в группах также не выявлено.

При оценке характеристики менструальной функции на дооперационном этапе доминировали аномальные маточные кровотечения в I-й группе у 80,6%, во II-й – у 75,6% и III-й – у 66,7% пациенток, а также болевой синдром – у 64,4%, у 56,7% и 46,7% соответственно. Данные

основных симптомов пациенток представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Основные симптомы у пациенток с миомой матки (МКБ10:D25)

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

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

При гинекологическом исследовании было выявлено, что размеры матки были увеличены во всех исследуемых группах. Обнаруженные размеры матки варьировали от 8-10 до 21 недель условной беременности.

При исследовании одиночная ММ была выявлена в 75 (34,7%) наблюдаемой в I-й группе, у 26 (28,8%) и 12 (40,0%) – во II-й и III группах пациенток соответственно.

По локализации в группе одиночных миоматозных узлов интерстициальные миоматозные узлы получили наибольшее распространение. В случае множественной ММ в I-й группе также было выявлено превалирование интерстициальных миоматозных узлов 3-5 типа, во II-й группе отмечено наибольшее значение как интерстициальных узлов 4 типа, так и субмукозных миоматозных узлов 2 типа, в III-й группе пациенток

– миоматозных узлов с интерстициальным 3-5 типом расположения.

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

Средняя величина объема матки и миоматозных узлов у пациенток достоверно не отличалась в исследуемых группах. В I-й группе объем матки составили $291,9 \pm 39,2$ см³, объем лидирующего миоматозного узла – $171,4 \pm 17,8$ см³, во II-й группе объем матки определялся $293,7 \pm 38,0$ см³, объем лидирующего миоматозного узла – $164,7 \pm 18,4$ см³, в III-й группе объем матки находился в пределах $286,7 \pm 36,7$ см³, объем лидирующего миоматозного узла – $168,9 \pm 18,2$ см³.

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

Анализ доплерометрических показателей индекса резистентности маточных и интраовариальных артерий средние показатели кровотоков не отличались в исследуемых группах.

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

Показаниями к ЭМА являлись аномальные маточные кровотечения, болевой синдром, дизурия, диспареуния, чувство тяжести в нижних отделах живота, нарушение функции соседних органов, сохранение матки как органа для реализации репродуктивных планов и отказ от хирургического лечения. При оценке динамики клинической симптоматики в 1-й год после ЭМА у пациенток I-й группы и II-й группы после миомэктомии, было обнаружено, что жалобы на аномальные маточные кровотечения остались в первой группе – у 4,6%, болевой синдром – у 4,2% и во второй группе АМК – у 10,0%, болевой синдром – у 8,9% (Таблица 2). Статистические различия между I группой и II группой выявлены по росту опухоли, дизурии, диспареунии, чувстве тяжести в нижних отделах живота, нарушении функции соседних органов. Таким образом, через 1 год в целом клинические проявления миомы матки купировались или уменьшились на 95,5% после ЭМА. При наблюдении выявлено, что у 4,5% пациенток I группы было отсутствие уменьшения миомы, продолжающиеся обильные кровяные выделения, что побудило нас считать ЭМА неэффективной процедурой, данным пациенткам была проведена повторная ЭМА; у 1,9% пациенток проведена впоследствии

гистерэктомия. Субмукозный миоматозный узел 2-3 типа был у 78 пациенток, что составило 36,1%. В течение 3-6 месяцев после ЭМА у 31 пациентки – 14,4% (39,7% – в группе субмукозных миом) произошла экспульсия миоматозного узла. У остальных 47 пациенток – 21,8% (60,3% – в группе субмукозных миом) произошло размягчение узлов и появление клинических признаков рождения миоматозных узлов – кровяных выделений, схваткообразных болей, что потребовало экстренной госпитализации и проведения трансвагинального удаления узлов. Манипуляция проводилась при обычном расширении цервикального канала. Мы рассматриваем такой исход как вариант нормального течения постэмболизационного периода, так как впоследствии у таких пациенток диагностировались матки нормальных размеров, т.е. происходило «выздоровление».

Таблица 2 – Клинические проявления миомы через 1 год после лечения

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

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

В связи с уменьшением объемов матки и миоматозного узла в течение 5 лет после эмболизации маточных артерий, в дальнейшем происходило уменьшение таких симптомов как дизурия, диспареуния, чувство тяжести в нижних отделах живота. Таким образом, после проведения ЭМА у пациенток с миомой матки отмечалась общая тенденция к улучшению показателей качества жизни. При более детальном анализе нами выявлено, что динамика уменьшения клинических признаков ММ, таких как аномальные маточные

кровотечения, после ЭМА у 7,0% пациенток I группы сохранялись в течение пятилетнего периода и отличались от II группы – частота составила 22,2% пациенток; болевой синдром в I группе – 5,4% и II группе – 20,0%; рост опухоли – 3,9% и 13,3%; чувство тяжести в нижних отделах живота 1,6% и 8,9%; нарушение функции соседних органов 1,6% и 7,8% в соответствующих группах (Таблица 3).

Таблица 3 – Клинические проявления миомы через 5 лет после лечения

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

В течение от 1 года до 5 лет после ЭМА менструальная функция достоверных колебаний не претерпевала. В дальнейшем, был произведен сравнительный анализ клинической симптоматики в отдаленные периоды наблюдения – через 10 и 15 лет (Таблица 4, Таблица 5).

Таблица 4 – Клинические проявления миомы через 10 лет после лечения

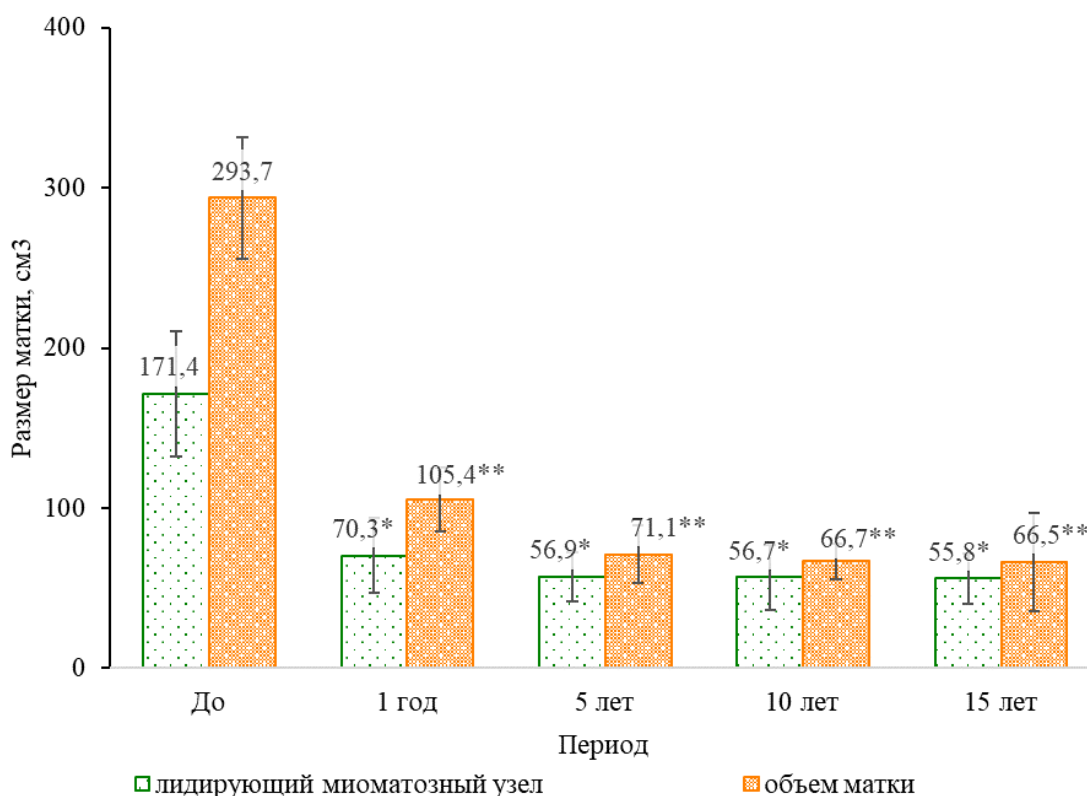
Жалобы	I группа (n=128)		II группа (n=90)		p
	Абс (n)	Отн (%)	Абс (n)	Отн (%)	
Аномальные маточные кровотечения	9	7,0	11	12,2	0,19
Болевой синдром	9	7,0	6	6,7	0,91
Рост опухоли	2	1,6	10	11,1	0,01
Дизурия	4	3,1	2	2,2	0,68
Диспареуния	3	2,3	5	5,6	0,21
Чувство тяжести в нижних отделах живота	1	0,9	6	6,7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

Таблица 5 – Клинические проявления миомы через 15 лет после лечения

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

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

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



Примечание: *- $p < 0,05$ при сравнении с размером лидирующих узлов до ЭМА

** - $p < 0,05$ при сравнении с объемом матки до ЭМА

Рисунок 1 – Динамика изменения объемов матки после ЭМА

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

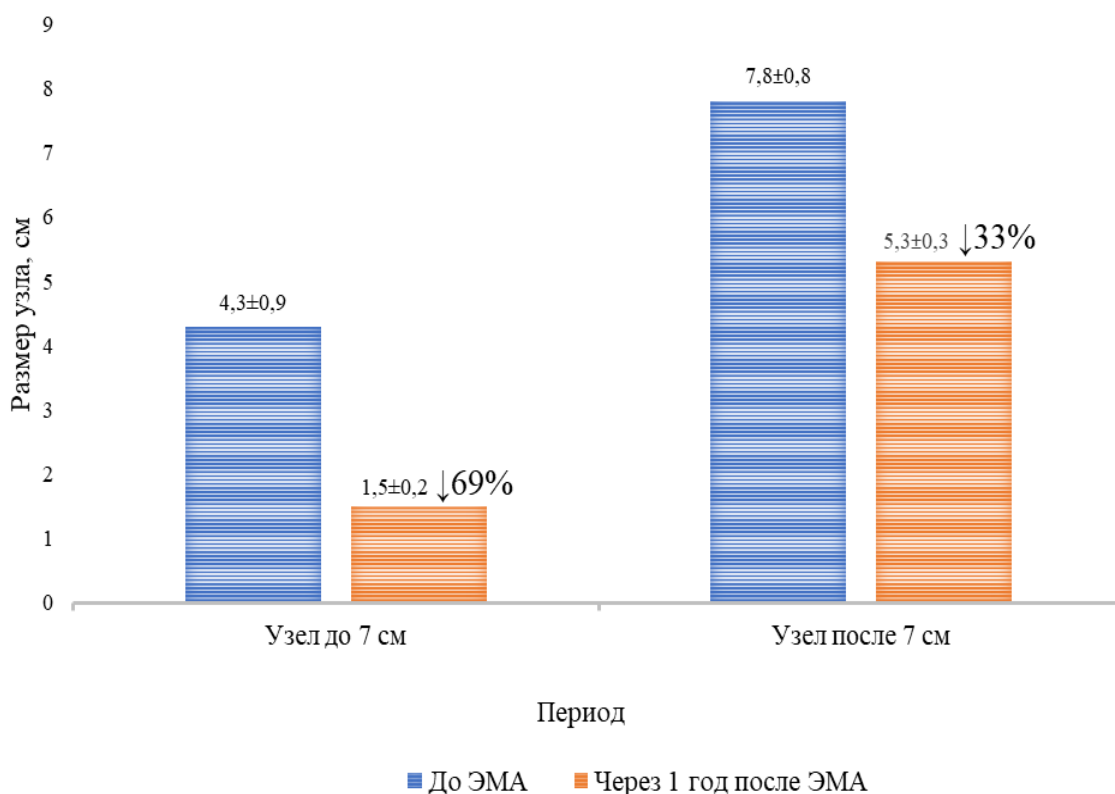


Рисунок 2 – Динамика уменьшения узлов в зависимости от их размера

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

Наибольшему регрессу подверглись одиночные ММ с интерстициальным расположением миоматозного узла, либо с субмукозным узлом 2 типа. Также происходило изменение топографии миоматозных узлов: при интерстициальном расположении узла наблюдалась миграция

вглубь миометрия, в остальных случаях установлено перемещение субмукозного узла 2 типа в сторону полости матки с формированием узла 1 типа, субсерозные узлы подвергались наименьшей степени миграции. У 3,9% пациенток в I группе после ЭМА отмечалось появление новых миоматозных узлов, что было значительно меньше, чем в II группе сравнения – у 13,3% пациенток. ЭМА обеспечивает устойчивое уменьшение лидирующего узла и объемов матки на 78,0% и 75,8% в течение 5 лет.

Через 10 лет после ЭМА наблюдалось незначительное уменьшение объема лидирующего узла – на 0,4%, уменьшение размера матки – на 1,5%, при этом количество рецидивов составило 1,6% по сравнению со II группой – 11,1%. В последующем, через 15 лет после ЭМА, было отмечено уменьшение размера лидирующего узла на 1,5%, уменьшение размера матки – на 0,2%, количество рецидивов – 1,6%. Во II группе сравнения через 15 лет уменьшение количества рецидивов выявлено у 4,4% пациенток (Рисунок 3).

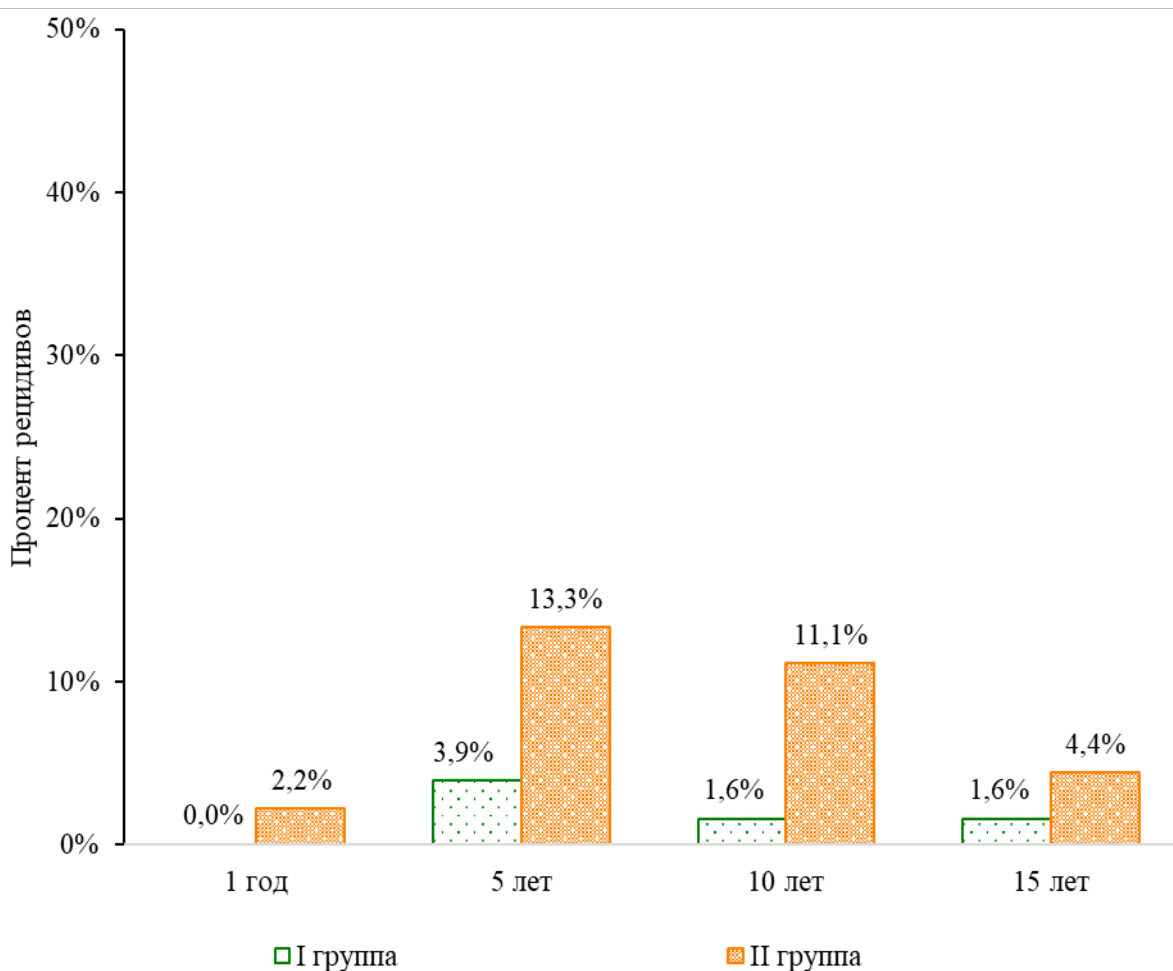


Рисунок 3 – Частота рецидивов миомы матки

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

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

Нами также была проведена оценка артериального кровотока в восходящих маточных артериях и интраовариально в отдаленные периоды наблюдения. Оценка количественных показателей индексов резистентности проводилась при помощи доплерометрического исследования артериального кровотока (Рисунок 4, Рисунок 5).

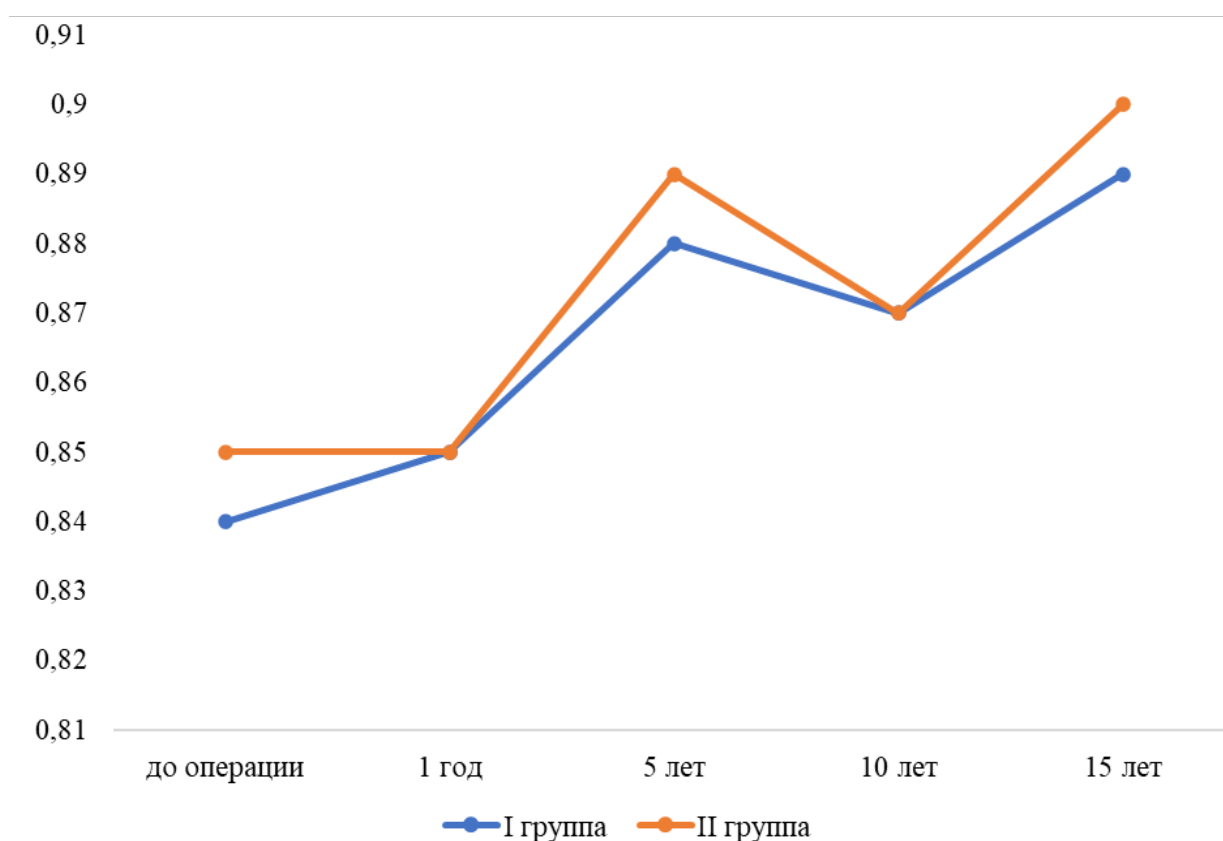


Рисунок 4 – Допплерометрические показатели маточного кровотока, $M \pm S$

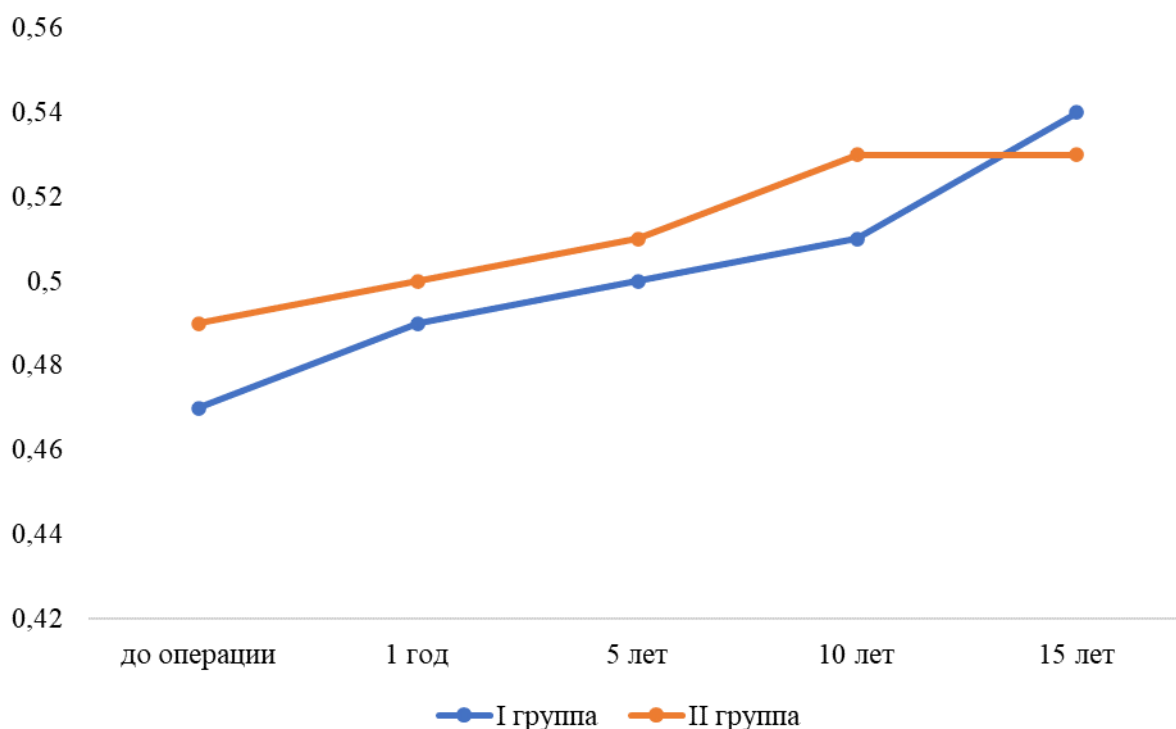


Рисунок 5 – Допплерометрические показатели интраовариального кровотока, $M \pm S$

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

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

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

При ультразвуковом исследовании была произведена оценка средней величины объема яичников у пациенток исследуемых групп в отдаленные периоды (Таблица 6).

Таблица 6 – Объем яичников у пациенток репродуктивного возраста до и после лечения, $M \pm S$

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

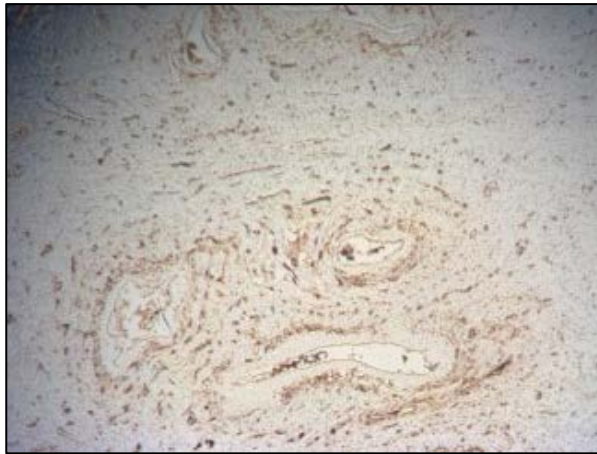
Примечание: ¹ – сравнение I группы и II группы, ² – сравнение I группы и III группы, ³ – сравнение II и III группы

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

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

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

Пациентки после ЭМА, у которых наблюдалась экспульсия субмукозного миоматозного узла отмечалось повышение маркеров Ki-67 $\geq 3,11 \pm 0,72$ у.е. и VEGF $\geq 3,56 \pm 0,29$ у.е., с прогнозом экспульсии в 81,0% и 83,3% соответственно. У пациенток с субмукозными узлами, у которых не происходило рождение, а только размягчение и миграция, средние значения маркеров составляли Ki-67 $2,71 \pm 1,03$ у.е. и VEGF $2,16 \pm 0,51$ у.е. соответственно (Рисунок 6, Рисунок 7).



Нерождающийся узел

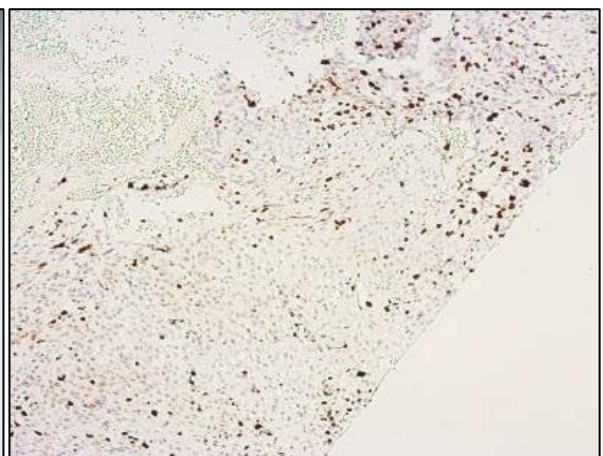


Рождающийся узел

Рисунок 6 – Иммуногистохимическое исследование VEGF



Нерождающийся узел



Рождающийся узел

Рисунок 7 – Иммуногистохимическое исследование Ki-67

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

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

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

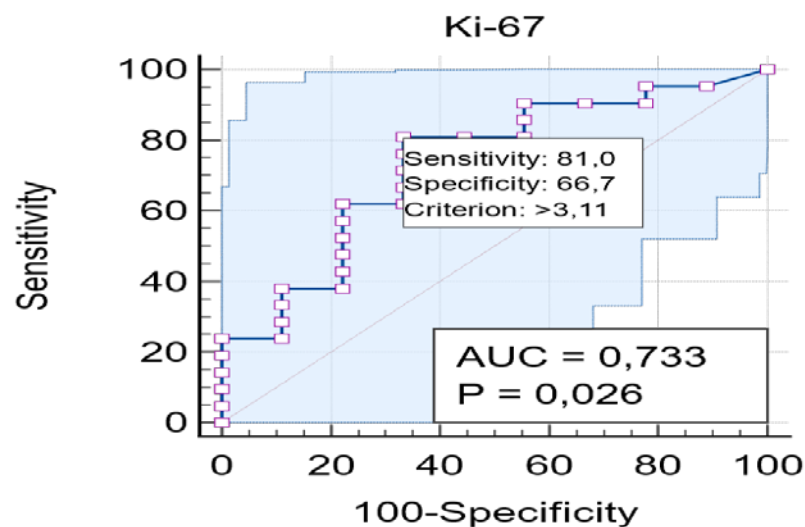


Рисунок 8 – Чувствительность и специфичность определения Ki-67 в качестве диагностики рождения миоматозного узла

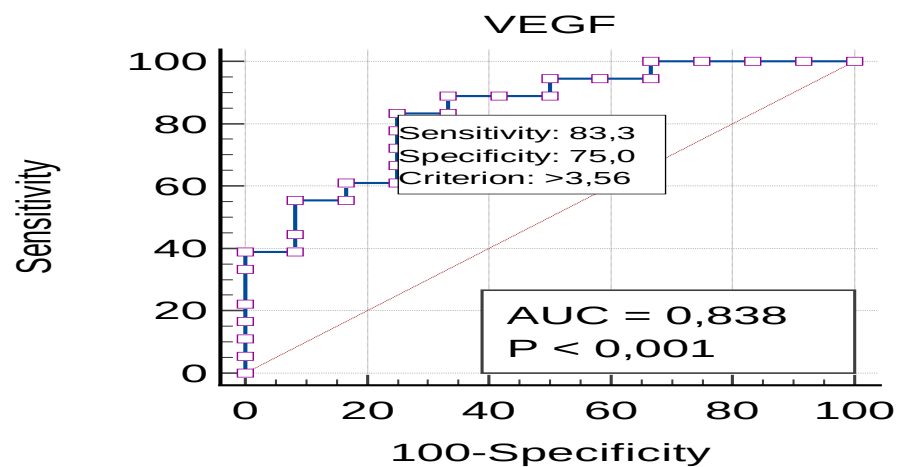


Рисунок 9 – Чувствительность и специфичность определения VEGF в качестве диагностики рождения миоматозного узла

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

Перспективы дальнейшей разработки темы

Проведенное исследование показало перспективность дальнейшего изучения иммуногистохимических критериев, позволяющих прогнозировать экспульсию миоматозного узла у пациенток с миомой матки репродуктивного периода в постэмболизационном периоде при максимальной экспрессии генов Ki-67, VEGF после возможной биопсии узла.

Выводы

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

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

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

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

Практические рекомендации

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

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

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. Рощина, В.А. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки: актуальный подход в современных реалиях / В.А. Рощина, И.И. Гришин, О.И. Каусева, Ю.Э. Доброхотова // **Русский медицинский журнал. - 2018. - Т.1. - №2. - С.169-172.**

2. Рощина, В.А. Неожиданный исход эмболизации маточных артерий (клиническое наблюдение) / В.А. Рощина, Ю.Э. Доброхотова, И.И. Гришин, Д.М. Ибрагимова, О.И. Каусева, Т.Н. Сотникова, О.В. Борисова, Д.А. Пастухова // **Русский медицинский журнал. - 2018. - №10. - С.26-28.**

3. Рощина, В.А. Успешное проведение беременности и родов у пациентки после эмболизации маточных артерий (клиническое наблюдение) / В.А. Рощина, И.И. Гришин, С.Ж. Данелян, Е.И. Боровкова // **Русский медицинский журнал. - 2019. - Т.2. - №2. - С.148-150.**

4. Рощина, В.А. Способ прогнозирования экспульсии миоматозного узла после эмболизации маточных артерий у пациентки с миомой матки / В.А. Рощина, И.И. Гришин, Ю.Э. Доброхотова, Т.Н. Сотникова // **Патент РФ № 2019103040, 04.02.2019.**