На правах рукописи

ГОРПЕНКО

Антон Александрович

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИФФУЗНЫХ ФОРМ АДЕНОМИОЗА

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:
доктор медицинских наук Буралкина Наталья Александровна
кандидат медицинских наук Быченко Владимир Геннадьевич

Официальные оппоненты:
Ищенко Анатолий Иванович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Попов Александр Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения оперативной гинекологии с онкогинекологией и дневным стационаром ГБУЗ «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии»

Ведущая организация:
ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России.

Защита диссертации состоится «18» октября 2022 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.022.01 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России по адресу 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д.4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Gorpenko%20AA-disser_2.pdf

Автореферат разослан «__»_____2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Калинина Елена Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Диффузный аденомиоз (ДАМ) – одна из форм аденомиоза (АМ), при которой эндометриоидные клетки равномерно распространяются среди мышечных волокон матки. При узловом аденомиозе (УАМ) эндометриоидная ткань образует плотные узлы. Нередко происходит сочетание этих двух форм АМ [Адамян Л.В., Шкляр А.А., 2015]. ДАМ III–IV стадии характеризуется распространением эктопического эндометрия до серозной оболочки и может прорастать в предлежащие ткани и органы [Адамян Л.В., Кулаков В.И., 2006].

Частота диффузных форм в структуре АМ достигает от 20 до 80% [Дамиров М.М., 2002; Рухляда Н.Н., 2004; Адамян Л.В., 2013]. При этом любые эпидемиологические данные о распространенности АМ являются весьма ориентировочными [Краснопольская К.В. и соавт, 2019].

Как правило, симптомами АМ являются: хроническая тазовая боль, дисменорея, диспареуния, менометроррагии, анемия, которые значительно ухудшающие качество жизни (КЖ) и общее состояние здоровья, что обуславливает высокую медицинскую и социальную значимость заболевания [Vannuccini S. et al., 2019].

В связи с отсутствием полного понимания механизмов патогенеза, фокусная терапия АМ не разработана, а имеющаяся патогенетическая терапия недостаточно эффективна, особенно при тяжелом течении заболевания. В последнее время особую роль в развитии АМ отводят концепции эпителиально-мезенхимального перехода, в связи с чем становится актуальным изучение экспрессии белков ZEB1 и Е-кадгерина, чья роль в развитии глубокого эндометриоза уже подтверждена. [L. Konrad, et al., 2019].

Хирургическое вмешательство остается единственно эффективным вариантом лечения ДАМ. Действенной операцией является гистерэктомия, однако она не может быть выполнена у пациенток, желающих реализовать репродуктивную функцию или настойчиво желающих сохранить матку [Huang, X et al., 2015]. В настоящее время продолжается поиск оптимальных

методик диагностики и оперативных вмешательств при тяжелых формах АМ (ДАМ III–IV стадии распространённости с выраженными клиническими проявлениями).

Предложено множество методик органосохраняющего оперативного лечения АМ, при этом наибольшую эффективность показала лапаратомная аденомиоэктомия с последующей метропластикой с использованием трёх лоскутов, разработанная Хисяо Осада (Япония). Основным принципом данной операции является не только максимально полное иссечение аденомиозно-измененного миометрия, но и реконструкция дефекта маточной стенки для формирования состоятельного рубца.

В 2019 году были опубликованы результаты такого лечения сотрудниками Красноярского государственного медицинского университета [Макаренко Т.А., Цхай В.Б., 2019]. За 6 лет было прооперировано 29 пациенток с ДАМ по методике Хисяо Осада. За период наблюдения у всех пациенток отмечена нормализация менструальной функции. У 3 пациенток наступила самопроизвольная беременность, закончившаяся родоразрешением путём плановой операции кесарево сечение и рождением живых доношенных детей. Авторы сообщают о целесообразности проведения таких операций при аденомиозе.

Однако приоритетность лапароскопии (ЛС) в гинекологии [Адамян Л.В., 2015], побудила нас на разработку собственной оптимизированной методики оперативного лечения тяжелых форм АМ с использованием лапароскопического доступа.

Степень разработанности темы исследования

В современной гинекологии оперативное лечение аденомиоза остается одной из наиболее сложных и обсуждаемых задач [Адамян Л.В., 2001]. Недостаточная эффективность медикаментозной терапии, рецидивы при стандартном оперативном лечении, неприемлемость в ряде случаев радикальной операции – всё это свидетельствует о целесообразности

персонифицированного подхода к лечению аденомиоза, необходимости поиска новых методов оперативного лечения этого заболевания и внедрения их в клиническую практику.

Известно, что аденомиоз, в зависимости от своей морфологической формы и стадии процесса, проявляется различной степенью тяжести [Коган Е.А. и соавт., 2016]. Выраженность клинических симптомов, влияние аденомиоза на качество жизни также зависят от тяжести этого процесса [Ищенко А.И. и соавт., 2013], в связи с чем целесообразно изучать не только качество жизни пациенток с различными формами АМ, но и показать, в каких сферах качества жизни пациенток происходит ухудшение в зависимости от формы патологии и показать, как влияет та или иная форма АМ на выраженность симптомов и эффективность различных методик операций в устранении этих симптомов и улучшении КЖ, а также изучить состояние зоны послеоперационных изменений при органосохраняющих операциях (на основании МРТ органов малого таза).

Цель исследования:

Повысить эффективность органосохраняющего оперативного лечения пациенток с диффузными формами аденомиоза путём разработки и внедрения новой хирургической методики.

Задачи исследования

1. Проанализировать клинико-анамнестические особенности пациенток с АМ, находившихся на лечении в отделении общей хирургии за исследуемый период и выявить факторы риска формирования ДАМ III–IV стадии.
2. Предложить и описать методику лапароскопической аденомиоэктомии с последующей метропластикой для лечения пациенток с ДАМ и оценить её эффективность на основе данных МРТ с контрастированием.

3. Провести сравнительную оценку выраженности болевого синдрома, тяжести менструальной кровопотери, качества жизни пациенток с УАМ и пациенток с ДАМ III–IV стадии.

4. Сравнить результаты оперативного лечения пациенток после операции по авторской методике с другими хирургическими методиками.

5. Оценить экспрессию ZEB1 и Е-кадгерина в эндометрии пациенток без АМ и пациенток с АМ при разных формах заболевания.

6. Оптимизировать алгоритм ведения пациенток с АМ с учетом полученных данных.

Научная новизна

Установлено, что пациентки с ДАМ III–IV стадии характеризуются значимым ухудшением качества жизни, выраженным болевым синдромом и тяжестью менструальных кровотечений по сравнению с женщинами с УАМ. С помощью высокоинформативных методов исследования (МРТ с контрастированием) определены 4 варианта формирования рубца и организации зоны послеоперационных изменений у пациенток с ДАМ III-IV стадии, перенесших ЛС аденомиоэктомию с последующей метропластикой.

Практическая новизна

Впервые представлено новое органосохраняющее оперативное лечение АМ по авторской методике путем лапароскопической аденомиоэктомии с последующей метропластикой двумя лоскутами «внахлест». Доказана клиническая эффективность представленной операции по авторской методике (значимо улучшается КЖ, снижаются болевой синдром и менструальная кровопотеря). Определена эффективность методики на основании МРТ органов малого таза с фокусированием на зону оперативного вмешательства с учетом кровотока и зрелости рубца.

Разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм ведения пациенток с АМ с учетом выраженности клинических проявлений, репродуктивных планов и технических возможностей выполнения предложенных операций.

Положения, выносимые на защиту

1. Факторами риска формирования ДАМ являются: высокая частота сопутствующей соматической патологии, позднее начало половой жизни, наличие в анамнезе двух и более внутриматочных манипуляций, высокая частота прерываний беременности на ранних сроках. Клиническими проявлениями ДАМ являются: обильные менструации и межменструальные кровянистые выделения, анемический синдром, гастроинтестинальные симптомы, выраженный болевой синдром, длительный период течения заболевания. Пациентки с ДАМ III–IV стадии характеризуются значительным ухудшением качества жизни по сравнению с женщинами с УАМ.

2. Аденомиоэктомия по авторской методике и операция по методике Осада значительно улучшают КЖ больных, снижают выраженность болевого синдрома и менструальной кровопотери. Органосохраняющее оперативное лечение может являться методом выбора у пациенток с ДАМ тяжелой степени и нереализованной репродуктивной функцией.

3. Представленная в работе авторская методика лечения АМ является минимально инвазивной, что способствует ранней активизации больных, сокращению сроков стационарного лечения и низкой частоте осложнений. У большинства пациенток с ДАМ III–IV стадии, прооперированных по авторской методике, формируется зрелый рубец без дефектов перфузии в зоне операции по данным МРТ с контрастированием.

Личный вклад автора

В процессе выполнения данной работы автор принимал непосредственное участие в отборе пациенток, оказывал помощь в обследовании, ассистировал во время операций, самостоятельно выполнял некоторые этапы операций, участвовал в разработке представленной методики, участвовал в послеоперационном ведении пациенток, производил анализ историй болезней, анкетирование пациенток, статистический сбор, анализ и интерпретацию полученной информации, участвовал в подготовке публикаций результатов, полученных в ходе работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3,4,5 паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Степень достоверности полученных результатов

Степень достоверности полученных результатов достигнута с помощью математической обработки полученных данных с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Достоверность результатов исследования подтверждается количеством пациенток, включенных в исследование (165 пациенток), использованием современных методов исследования, соответствующих цели и задачам. Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Апробация результатов

Апробация диссертации была проведена на межклинической конференции (07.09.2020) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (14.09.2020, протокол №28).

Основные результаты исследования представлены на XXXII международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2019), XI региональном научно-образовательном форуме и пленуме правления Российского общества акушеров и гинекологов «Мать и дитя», (Сочи, 2019), XX Всероссийском научно – образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2019), Российском научно-практическом конгрессе "Гинекологическая эндокринология в возрастном аспекте: проблемы и решения" (Москва, 2021), конференциях Центра.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены и используются в практической работе хирургического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертационной работы опубликовано 3 печатные работы в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена в традиционной форме на 138 страницах компьютерного текста. Состоит из оглавления, введения, обзора литературы, общей характеристики групп и методов исследования, глав по результатам собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, приложений и списка литературы. Работа содержит 26 таблиц, иллюстрирована 30 рисунками. Библиографический указатель включает 161 источник литературы, в том числе 43 отечественных и 118 иностранных авторов.

Материал и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В. И. Кулакова» Минздрава России (директор - академик РАН, д. м. н., профессор Г. Т. Сухих). В соответствии с поставленной целью и задачами и исследования на базе хирургического отделения (заведующий – к. м. н. В.Д. Чупрынин) за период с 1 сентября 2018 г. по 1 января 2020 г. были обследованы и пролечены 126 пациенток репродуктивного возраста с АМ (основная группа), которые были разделены в соответствии с формой заболевания: пациентки с УАМ (n = 45) и пациентки с ДАМ III-IV стадии (n = 81). Для групп сравнения были отобраны 39 пациенток, ранее прооперированных на базе хирургического отделения Центра. Пациентки с трубно-перитонеальным фактором бесплодия (ТПФБ) и отсутствием эндометриоза составили группу сравнения I, пациентки с аденомиозом I стадии (группа сравнения II, n = 19) были включены для сравнительного иммуногистохимического анализа.

Пациенткам проводилось углубленное изучение клинико-анамнестических данных, стандартное предоперационное обследование, трансвагинальное УЗИ органов малого таза. В ходе работы изучали выраженность болевого синдрома, тяжесть менструальной кровопотери (МК), КЖ пациенток с УАМ и ДАМ и влияние различных методик оперативного лечения на данные параметры.

Для определения эффективности предложенной авторской методики оперативного лечения, пациенткам выполняли МРТ органов малого таза с контрастированием через 8–12 месяцев после операции для оценки зрелости рубца и перфузии в зоне послеоперационных изменений.

Также изучали уровень экспрессии рецепторов ZEB 1 и Е- кадгерина у пациенток без АМ и с различными его формами с помощью иммуногистохимического исследования.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Представленная работа проведена на основании хирургического лечения 126 женщин с АМ, разделенных на группы в зависимости от формы заболевания. Все пациентки имели показания к оперативному лечению.

Узловую и диффузную формы АМ рассматривают как стадии одного патологического процесса, при котором узловые изменения предшествуют диффузному поражению [Шкляр А.А., 2015], в связи с чем мы провели сравнительный анализ клинико-анамнестических данных между группами для выявления возможных факторов риска формирования ДАМ. Нами отмечено, что пациентки с ДАМ старше женщин с УАМ и группы сравнения (42,12 ± 4,63 лет против 36,64 ± 6,22 и 31,81 ± 6,11 лет соответственно, при $p < 0,05$), что возможно свидетельствует о прогрессировании заболевания с течением времени.

Анализ антропометрических показателей, изучение аллергологического анамнеза не показали различий между группами. Выявлена большая частота встречаемости соматических заболеваний среди пациенток с ДАМ III–IV стадии без различий в их структуре.

По данным литературы, развитие аденомиоза происходит во время менструации на фоне процессов регенерации и реэпителизации слизистой оболочки матки. В этот момент может произойти инвазия клеток эндометрия в «ослабленную» переходную зону, имеющую структурные и функциональные различия по сравнению с остальным миометрием [Brosens J.J, et al., 1998]. Существует мнение, что любые диагностические и лечебные процедуры, акушерские манипуляции, потенциально способные нарушить гистобиологическую границу между эндометрием и миометрием являются факторами риска развития аденомиоза [Дамиров М.М., 2010; Стрижаков А.Н., 2011]. F. Parazzini и соавт. (2009) показали, что заболевание чаще встречается у женщин, имевших аборты и роды путем кесарева сечения. Большинство экспертов согласны с тем, что травматизация переходной зоны в результате родов или биопсии эндометрия может быть ключевым патогенетическим фактором развития АМ [Зотова О.А. и соавт., 2013]. Но также существует мнение, что выскабливание полости матки у небеременных женщин не увеличивает риск данной патологии [Тапильская Н. И. и соавт., 2015].

При изучении предшествующих операций на органах малого таза, связанных с непосредственным вхождением в брюшную полость различий между группами в частоте и структуре операций не выявлено. При этом частота внутриматочных манипуляций (гистероскопия, раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала) значимо выше у пациенток с ДАМ III-IV стадии по сравнению с УАМ (72,8% против 42,2%, $p < 0,05$).

Также, среди факторов риска развития АМ следует упомянуть раннее (в возрасте 10 лет и младше) менархе и короткий (24 дня и менее) менструальный цикл [Tapmeier T. T., 2015], однако в нашем исследовании у пациенток с АМ не было выявлено отклонений по данным параметрам от референсных значений.

При анализе менструальной функции обильные менструации отмечались значимо чаще у пациенток с ДАМ (86,4%), другие показатели

(период установления регулярного цикла, его длительность продолжительность менструаций) не отличались между группами и соответствовали среднестатистическим. Обращает на себя внимание значимо более поздний возраст начала половой жизни у пациенток с ДАМ III–IV стадии, по сравнению с пациентками с УАМ (23,7 ± 4,3 лет против 19,16 ± 2,5 лет соответственно, при $p < 0,05$). Половой дебют в возрасте до 19 лет включительно (подростковый возраст по критериям ВОЗ) отмечен у 73,3% пациенток с УАМ, при этом у 71,6% пациенток с ДАМ начало полового дебюта приходится на возраст 20 лет и старше (зрелый возраст по критериям ВОЗ).

Изучение репродуктивной функции в исследуемых группах пациенток показало значимо меньшую частоту беременностей, завершившихся родами у пациенток группы с ДАМ по сравнению с УАМ (36,7% против 50,6% соответственно, при $p < 0,05$). И наоборот, частота беременностей с абортивным исходом (спонтанный аборт, медицинский аборт) значимо выше у пациенток с ДАМ, чем у пациенток с УАМ (64,8% против 49,4%, при $p < 0,05$). При этом отмечается значимо более высокая частота медицинских абортов у пациенток ДАМ III–IV стадии, чем у пациенток с УАМ (47,6% против 28,4% соответственно, при $p < 0,05$). Частота спонтанных абортов, внематочных беременностей, родоразрешений путем операции кесарево сечение, частота своевременных родов достоверно между группами не отличалась.

Жалобы на бесплодие предъявляли 30,9% всех пациенток. Длительность, удельный вес первичного и вторичного бесплодия, количество безуспешных попыток ЭКО существенно между группами не отличались. Несмотря на то, что ряд авторов не выделяет аденомиоз, как причину бесплодия [Chiang C.H., et al., 1999; Devlieger R., et al., 2003], во многих исследованиях продемонстрировано наступление беременностей и родов после оперативного лечения АМ [Fujishita A., et al., 2004; Osada H., et al., 2011; Kishi Y., et al., 2014].

Пациентки с ДАМ отмечали значимо большую длительность заболевания, чем пациентки с УАМ (3,96 ± 2,1 против 2,0 ± 1,3 лет соответственно, при $p < 0,05$). Предшествующее медикаментозное лечение получали 66,7% пациенток, из них симптоматическая терапия была у 60,8%, гормональная - у 79,8%. Из числа пациенток, получавших медикаментозное лечение, по сравнению с УАМ, значимо большее количество больных с ДАМ III–IV стадии отметили отсутствие ожидаемого терапевтического эффекта (61,3% против 83,0% соответственно, при $p<0,05$). Значимых различий по структуре клинико-фармакологических групп получаемых препаратов не выявлено. Было обнаружено, что значимо большее число пациенток с ДАМ III–IV использовали ВМС с контрацептивной целью в анамнезе ($p < 0,05$).

Основными жалобами больных при госпитализации были на боли внизу живота (78,6%), обильные (77,8%) и болезненные менструации (65,9%), боли при половом акте (41,3%), отсутствие наступления беременности (31,0%), кровянистые выделения из влагалища, не связанные с менструациями (28,6%). У 18,3% пациенток имелись циклические кишечные симптомы. Жалобы на обильные менструации, кровянистые выделения из влагалища, не связанные с менструациями, кишечные симптомы значимо чаще присутствовали у пациенток с ДАМ III–IV стадии, по сравнению с УАМ ($p < 0,05$) (Рисунок 1). Отмечено снижение уровня гемоглобина на фоне обильных менструаций и менометроррагии, которое значимо чаще регистрировалось у пациенток с ДАМ по сравнению с женщинами с УАМ (71,4% против 33,3% соответственно, при $p < 0,05$). Характерное снижение уровня гемоглобина и анемический синдром у пациенток с ДАМ III–IV стадии находят своё подтверждение в руководстве по эндометриозу [Адамян Л.В.; Кулаков В.И., 2006].

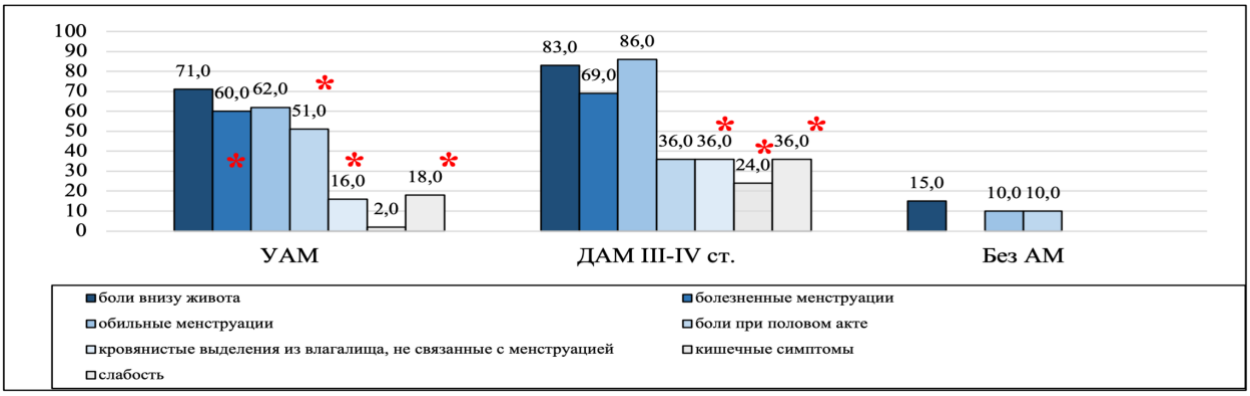


Рис. 1. Клинические проявления пациенток исследуемых групп, %

При ультразвуковом обследовании отмечены значимое увеличение всех размеров матки и величина АМ поражения миометрия у пациенток с ДАМ. Локализация АМ по передней стенке и по дну матки значимо чаще встречалась у пациенток с УАМ, тогда как у пациенток с ДАМ значимо чаще определялось поражение задней стенки матки. Деформация полости матки значимо чаще определялась у пациенток с ДАМ ($p < 0,05$). Других значимых различий между группами при ультразвуковом исследовании не выявлено ($p > 0,05$).

Таким образом, анализ клинико-анамнестических данных пациенток исследуемых групп позволяет предположить факторы риска формирования диффузных форм АМ III-IV стадии: более старший возраст, отягощенность соматического анамнеза, более позднее начало половой жизни (20 лет и старше), внутриматочные операции в анамнезе, причем наиболее значимо при наличии 2 и более таких операций, высокая частота медицинских абортов.

Оперативное лечение УАМ проводилось по методике стандартной аденомиоэктомии (техника аналогична миомэктомии), которая была выполнена 45 пациенткам с использованием ЛС доступа. Лечение ДАМ III–IV стадии проводилось путём стандартной ЛС гистерэктомии 51 женщине с реализованной репродуктивной функцией без стремления к сохранению матки и 30 женщинам путём органосохраняющих методик (операция по авторской методике - 15 пациенткам, операция по методике Осада - 15 пациенткам). Следует отметить, что органосохраняющие операции в ряде случаев

проводились, учитывая настойчивое желание пациенток к сохранению матки, несмотря на показания к гистерэктомии.

Операция по методике Осада заключается в использовании лапаротомного доступа, после которого выведенная в рану матка, рассекается надвое скальпелем по средней линии до полости матки с ее вскрытием. При пальпаторном контроле максимально полно иссекаются очаги АМ поражения, ушивается полость матки, после чего выполняется метропластика путем формирования трёх лоскутов, которые перекрывают дефект миометрия (Рисунок 2).

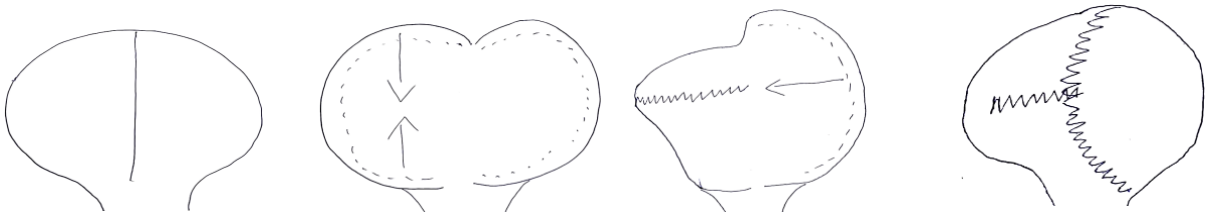


Рис. 2. Техника операции по методике Осада

Предложенная нами методика отличается от методики Осада лапароскопическим доступом, после которого матка продольным разрезом рассекается надвое с помощью монополярной иглы от серозной оболочки до полости, очаги АМ иссекаются максимально полно под визуальным контролем до появления диффузной кровоточивости, которая свидетельствует о границах непораженной ткани. Затем полость матки ушивается и формируются два боковых лоскута «внахлест» для перекрытия дефекта миометрия (Рисунок 3).

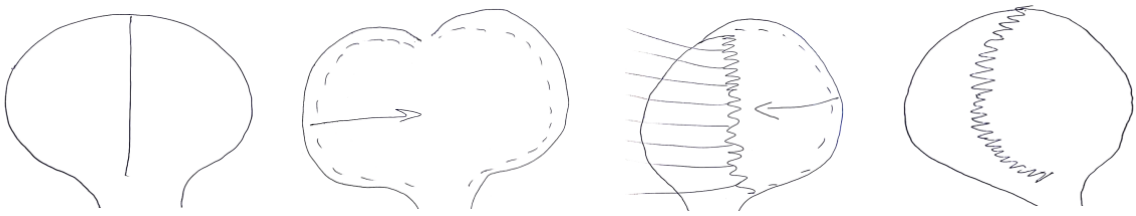


Рис. 3. Техника операции по авторской методике

Анализ проведенных операций показал отсутствие значимой разницы в длительности операции по авторской методике и методике Осада ($p = 0,09$). Величина кровопотери после ЛС аденомиоэктомии и гистерэктомии была наименьшей ($p = 0,76$). Величина кровопотери в группах прооперированных

пациенток по авторской методике и методике Осада статистически не отличалась (p=0,8), но была значимо выше, чем после ЛС аденомиоэктомии и гистерэктомии. При операциях по авторской методике в 5 случаях применялся дополнительный гемостаз путем временного клипирования маточных артерий (что значимо снижало объем кровопотери, $p < 0,05$). В 6 случаях операций по методике Осада применялся дополнительный гемостаз путем наложения эластических турникетов на шейку матки, что так же значимо снижало объем кровопотери ($p < 0,05$). Применение дополнительных методов гемостаза во время этих операций показало значимые результаты, как и при других операциях, выполняемых в акушерской и гинекологической практиках [Виницкий А.А. и соавт., 2017].

Интраоперационная (визуально и пальпаторно) оценка величины матки, локализации и размеров АМ поражения соответствовала данным предоперационного УЗИ, что также демонстрирует высокую точность этого метода для предоперационной диагностики АМ, установленную ранее в научной работе Джамалутдиновой К. М. (2019).

С точки зрения хирургов, выполнявших операции, наименее сложной (по ВАШ) оказалась ЛС аденомиоэктомия, субъективно сложнее – ЛС гистерэктомия ($p<0,05$). Наиболее сложными - по авторской методике и методике Осада ($p<0,05$), с отсутствием различий в указанных группах.

Среднее время начала активизации значимо не отличалось при ЛС аденомиоэктомии (7,1 ± 1,2 часов), ЛС гистерэктомии (6,5 ± 1 часов), операции по авторской методике (6,7 ± 1,7 часов). При этом более поздняя активизация отмечена при методике Осада (13,1 ± 2,7 часов) ($p < 0,05$) (Рисунок 4).

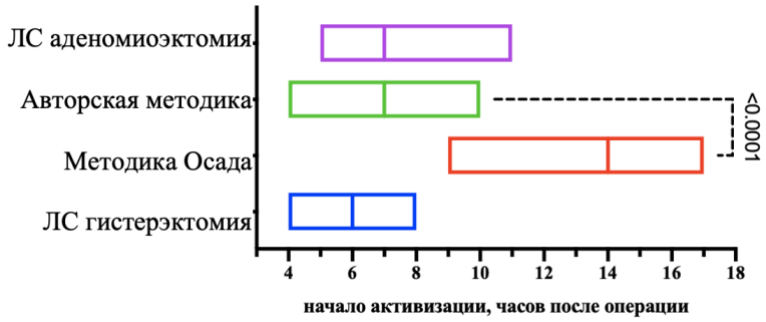


Рис. 4. Время начала активизации после операции

Наименьшее количество (2,8 ± 0,7 койко-дней) после операции провели пациентки, которым была выполнена гистерэктомия. Не отмечено статистически значимой разницы в количестве проведенных к/д после ЛС аденомиоэктомии и операции по авторской методике ($p = 0,07$). После операции Осада пациентки значимо дольше, находились в стационаре после операции (6,7 ± 1 к/д) ($p < 0,05$).

Учитывая, что при лечении пациенток в исследуемых группах отсутствовали осложнения, требовавшие повторных операций, отмечалась схожая динамика в показателях клинических и биохимических анализов крови, очевидны преимущества ЛС доступа для ранней активизации и уменьшения времени пребывания в стационаре. Следует отметить, что всем пациенткам с 1 суток после операции проводилась медицинская реабилитация.

Гистологическое исследование материала, полученного в ходе операций у пациенток с УАМ, показало наличие в основном очаговой (46,7%) и узловой формы (42,2%) АМ, диффузная форма обнаружена у 11,0% пациенток. У больных с ДАМ III–IV стадии, диффузная форма АМ обнаружена у 32,0% пациенток, диффузно-узловая форма у 65,4% пациенток, узловая форма у 2,5% пациенток. Учитывая характерную гистологическую картину, при которой диффузная и диффузно-узловая формы соответствуют клинической картине ДАМ III-IV стадии, подтверждаются исследования, в которых аденомиоз рассматривается как фазовое заболевание с прогрессирующим течением [Бурлев В.А. и соавт. 2006; Шкляр А.А. и соавт. 2015].

В рамках данного исследования мы изучили выраженность болевого синдрома (по ВАШ), тяжесть менструальных кровопотерь (по шкале PBAC), качество жизни (по опроснику EHP-5+6) у больных с УАМ и ДАМ III-IV стадии до операции и оценили влияние операций на этот показатель.

Интенсивность болевого синдрома до операции у пациенток с УАМ составила 3,98 ± 1,07 баллов по шкале ВАШ, у пациенток с ДАМ III–IV стадии - 7,95 ± 1,18 баллов ($p < 0,05$). После ЛС аденомиоэктомии отмечено значимое снижение болевого синдрома, интенсивность которого на момент выписки составляла 2,06 ± 0,78 баллов, через 6 месяцев после операции 1,48 ± 0,79 баллов, через 12 месяцев 1,56 ± 0,94 баллов ($p < 0,05$).

После операции по авторской методике отмечено значимое снижение болевого синдрома на момент выписки (2,53 ± 0,74 против 8,3 ± 0,98 баллов, ($p < 0,05$), а также значимое снижение через 12 месяцев (1,5 ± 1,2 баллов, $p<0,05$), (Рисунок 5).

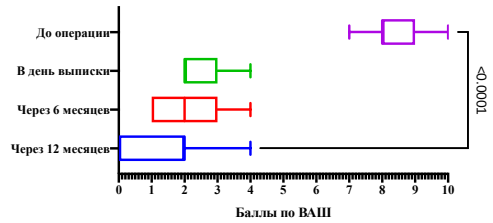


Рис. 5. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ у пациенток с ДАМ III-IV ст. до и после операции по авторской методике

После операции Осада (по ВАШ) также отмечается значимое снижение интенсивности болевого синдрома на момент выписки (2,3±1,3 баллов против 8,1±1,0 баллов до операции соответственно, $p<0,05$), которое наиболее выражено через 12 месяцев после операции и составляет 1,3±1,2 баллов ($p<0,05$).

После гистерэктомии (до операции 7,8±1,3 баллов) на момент выписки отмечено значимое снижение болей до 2,19±1,46 баллов ($p<0,05$), через 6 и 12 месяцев после операции интенсивность болей была также значимо ниже, чем до операции (1,45±1,3 и 0,75±1,0 баллов) ($p<0,05$). Полное отсутствие болевого

синдрома через 12 месяцев после операции отмечено у 47,1% пациенток, однако, большая часть (52,9%) отмечала боли от 1 до 3 баллов по ВАШ. Сохранение болевого синдрома после гистерэктомии описано в трудах В. И. Кулакова, Л.В. Адамян, С.И. Аскольской (Гистерэктомия и здоровье женщины, 1999 год) и отмечено в ряде других исследований [As-Sanie S. et al., 2017; Brandsborg B. et al., 2008, 2019].

Таким образом, все изучаемые методики оперативного лечения аденомиоза эффективно устраняют болевой синдром при аденомиозе.

Тяжесть менструальной кровопотери оценивали по шкале учета PBAC в баллах, согласно которой значение 100 и более баллов указывает на тяжелые МК. Выявлено, что пациентки с ДАМ III–IV стадии характеризуются значимо выраженной МК по сравнению с женщинами с УАМ (151,8±37,9 баллов против 79,6±20,7 баллов, p>0,05) (Рисунок 6).

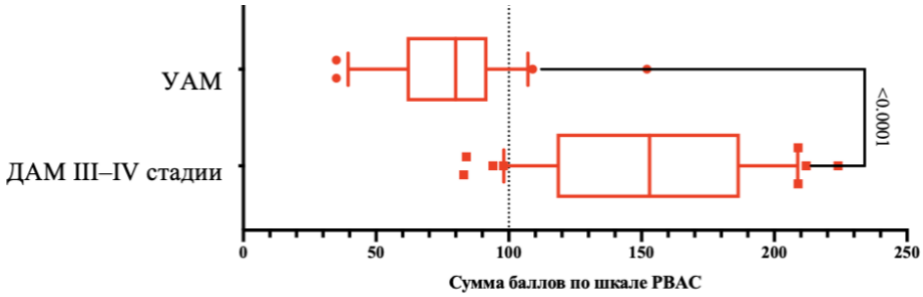


Рис. 6. Тяжесть МК по шкале PBAC у исследуемых пациенток до операции

В группе больных с УАМ у 89,0% до операции МК была умеренной (79,6±20,7 баллов) Через 12 месяцев после операции МК составила 75,2±15,4 баллов (p=0,2).

Через 12 месяцев после операции по авторской методике у пациенток с ДАМ III–IV стадии значимо снижается величина МК (81,4±20,2 баллов против 166,4±28,7 баллов, p<0,05). После операции по методике Осада также зарегистрировано значимое снижение МК (81,2±16,8 баллов против 159,5±38,3 баллов, (p<0,05).

Таким образом, анализ влияния органосохраняющего лечения АМ на тяжесть МК, показывает высокую эффективность операций по методике Осада и авторской методике в значимом снижении МК.

В данной работе мы изучили и провели сравнительную оценку КЖ пациенток с УАМ и ДАМ III–IV стадии до операции с помощью специализированного опросника Endometriosis Health Profile-5+6 (EHP-5+6).

Было установлено, что у больных с УАМ снижается КЖ в сферах «боль», «половая жизнь», «переживания по поводу эффективности лечения», при ДАМ III-IV стадии дополнительно ухудшается состояние в сферах «сила/бессилие», «самооценка», «работоспособность», «бесплодие», причем КЖ у больных с ДАМ III-IV стадии в этих сферах значимое хуже, чем у больных УАМ.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ДАМ III–IV стадии характеризуется более значимым влиянием на КЖ, по сравнению с УАМ.

Повторное анкетирование проводили спустя 6 и 12 месяцев после хирургического лечения для изучения влияния используемых оперативных методик на КЖ пациенток. Среди пациенток, которым была выполнена стандартная ЛС аденомиоэктомия, отмечается значимое улучшение КЖ через 6 месяцев после операции ($p<0,05$), улучшение сохранялось и через 12 месяцев после операции. У пациенток, которым была проведена операция по авторской методике и по методике Осада через 6 и через 12 месяцев отмечено значимое улучшение во всех исследуемых сферах ($p>0,05$). У пациенток, которым была проведена гистерэктомия через 6 и 12 месяцев после операции отмечены значимые улучшения в 7 сферах из 12. При этом отмечается ухудшение в сферах «социальное благополучие» и «эмоциональное благополучие» , что подчеркивает значимость сохранения матки для этих сфер КЖ. Вероятнее всего, полученные результаты являются проявлениями постгистерэктомического синдрома [Кулаков В.И. и соавт., 1999; Савельева Г.М. 2006] и имеют психовегетативную основу, учитывая субъективность, присущую опроснику (EHP-5+6).

С помощью МРТ, которая является одним из наиболее достоверных методов в предоперационной диагностике АМ [Шкляр А.А. и соавт., 2015], судят об эффективности проведенных операций, оценивая толщину переходной зоны, наличие и размеры эндометриоидных очагов в матке, оценивают состоятельность рубца, толщину стенок матки [Osada H. et al., 2017]. Целью предложенной нами методики является иссечение аденомиозно-изменённой ткани и восстановление структурной и функциональной целостности матки для формирования состоятельного рубца. Контрольное МРТ было выполнено всем пациенткам, оперированным по авторской методике через 8–12 месяцев, при этом женщинам, имевшим возможность проведения МРТ в условиях Центра, выполнена МРТ с контрастированием для оценки кровотока в зоне рубца и области послеоперационных изменений (ПИ). В ходе исследования были определены 4 варианта формирования рубца и организации зоны ПИ (вариант 1 – формирование зрелого рубца без дефектов перфузии в зоне ПИ, вариант 2 – формирование зрелого рубца с отмеченной зоной снижения перфузии по периферии рубца, вариант 3 – формирование истонченного рубца без дефектов перфузии в зоне ПИ, вариант 4 – формирование истонченного рубца с отмеченной зоной снижения перфузии по периферии рубца).

На первой серии снимков МРТ визуализируется зрелый рубец в области передней стенки матки без дефектов перфузии в зоне послеоперационных изменений (Рисунок 7).

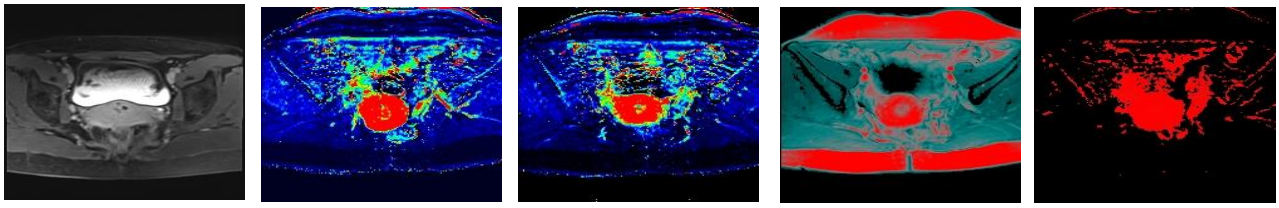


Рис. 7. Серия МРТ: зрелый рубец без дефектов перфузии в зоне послеоперационных изменений

На второй серии снимков визуализируется рубец в области дна матки без истончения с отмеченной зоной снижения перфузии по периферии рубца (Рисунок 8).

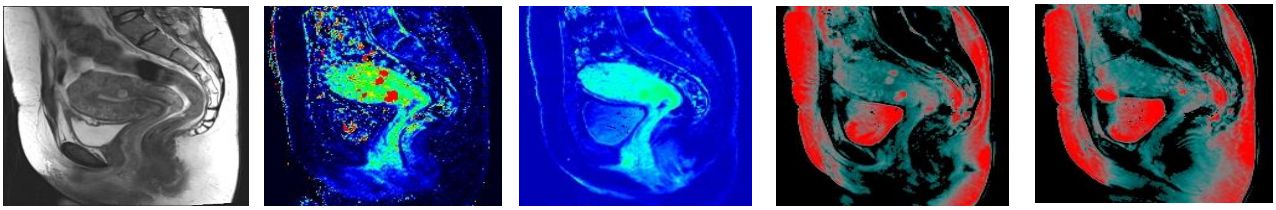


Рис. 8. Серия МРТ: зрелый рубец со снижением перфузии в зоне ПИ

На третьей серии томограмм визуализируется истонченный рубец в области передней стенки матки без снижения перфузии. (Рисунок 9)

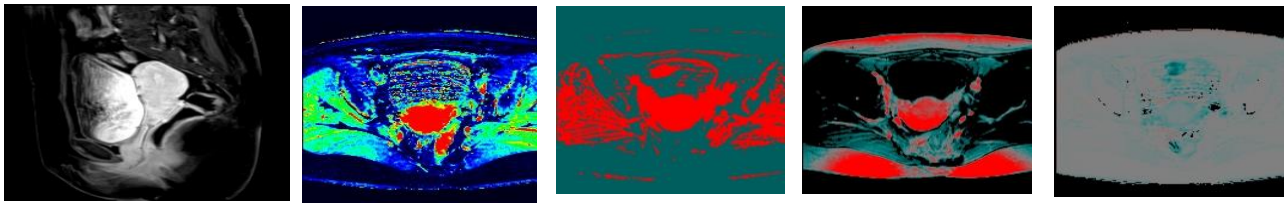


Рис. 9. Серия МРТ: истонченный рубец без дефектов перфузии в зоне ПИ

На четвертой серии томограмм в области дна матки визуализируется истонченный рубец с отмеченной зоной снижения перфузии по периферии рубца (Рисунок 10).

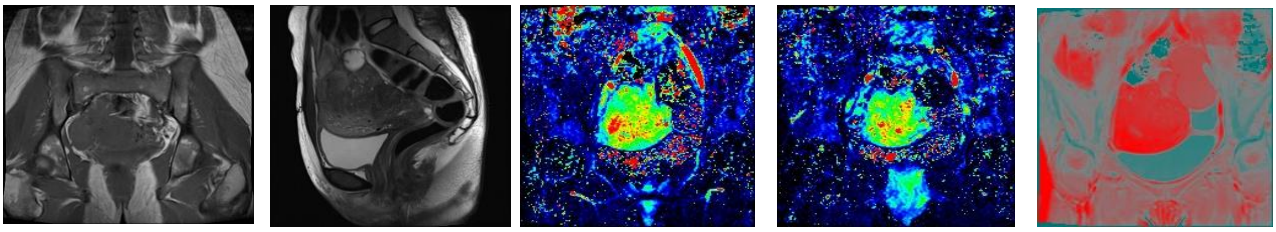


Рис. 10. Серия МРТ: истонченный рубец со снижением перфузии в зоне ПИ

Таким образом, формирование зрелого рубца на матке после операции по авторской методике отмечено у 67,0% пациенток. У 56,0% пациенток после операции определяется зрелый рубец с нормальным кровотоком в окружающем миометрии, что демонстрирует эффективность предложенной методики с точки зрения состоятельности рубца.

После операции у 40,0% АМ поражения миометрия не определялись. У 60,0% определялись единичные поражения миометрия. Наличие таких поражений объясняется тем, что четкие границы АМ отсутствуют и иссечение

очагов происходит в пределах визуально наименее измененной ткани и даже при самой тщательно выполненной операции существует вероятность «пропустить» измененный участок миометрия [Grigoris F., et al., 2008; Nabeshima H., et al., 2008].

Тем не менее, открытыми остаются вопросы дальнейшей реализации репродуктивной функции этими пациентками, решение которых требует более длительного периода послеоперационного наблюдения и ведения и в рамках данной диссертации ограничено.

Молекулярная часть работы основывалась на имеющихся по данным литературы исследованиях роли эпителиально-мезенхимального перехода в патогенезе АМ, где из ключевых мезенхимальных маркеров выделяют ряд молекул, одними из которых являются белки ZEB1 и Е-кадгерин [Sarah F., et al., 2016]. При решении поставленной нами задачи для установления роли ZEB1 и Е-кадгерина в патогенезе АМ с целью диагностики АМ не было получено достоверных результатов, свидетельствующих о значимой разнице в экспрессии этих молекул при различных формах АМ и пациенток без АМ, что требует дальнейшего изучения.

Нами была проведена государственная регистрация представленной методики в Федеральной службе по интеллектуальной собственности Роспатент, и получен патент на изобретение (полезную модель) RU2692732C1 от 2018.01.26 (Приложение 1).

Таким образом, в работе изучены клинико-анамнестические особенности и качество жизни пациенток с УАМ и ДАМ, представлена новая органосохраняющая методика оперативного лечения ДАМ III–IV стадии. На основании полученных данных составлен алгоритм ведения пациенток с АМ (Приложение 2).

ВЫВОДЫ

1. ДАМ проявляется обильными менструациями (86,0%) и межменструальными кровянистыми выделениями (36,0%), анемическим синдромом (36,0%), гастроинтестинальными симптомами (24,0%), более выраженным болевым синдромом, длительным периодом течения заболевания (от 2 до 5 лет и более) и как следствие значительным ухудшением КЖ по сравнению с женщинами с УАМ.
2. ДАМ III–IV стадии формируется на фоне высокой частоты соматической патологии (96,0%), прерываний беременности на ранних сроках (65,0%), наличие в анамнезе двух и более внутриматочных манипуляций (73,0%), позднего начала половой жизни (23,7 лет).
3. Значимое улучшение КЖ, снижение выраженности болевого синдрома и менструальной кровопотери отмечают пациентки с ДАМ, которым выполнена операция по авторской методике и операция по методике Осада.
4. Длительность операции по авторской методике составляет в среднем 128±30 минут, объем кровопотери колеблется в пределах 420±249 мл., начало активизации равно 6,7±1,7 часов, количество проведенных койко-дней в стационаре составляет 4,0±0,7 к/д.
5. Послеоперационной период операции по авторской методике характеризуется ранней активизацией пациенток, минимальными сроками стационарного лечения, низкой частотой осложнений.
6. Эффективность авторской методики подтверждена результатами МРТ, при которой у большинства пациенток определяется зрелый рубец (67,0%) и отсутствие дефектов перфузии (56,0%) в послеоперационной области.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При хирургическом лечении ДАМ III–IV стадии важно учитывать репродуктивные планы пациенток и желание сохранить матку. При наличии репродуктивных планов и/или стремлении женщины к сохранению матки, следует отдавать предпочтение органосохраняющим операциям.
2. Стандартная ЛС гистерэктомия остается «золотым стандартом» лечения ДАМ III–IV стадии у пациенток с реализованной репродуктивной функцией и без стремления к сохранению матки.
3. Органосохраняющие операции по методике Осада (лапаротомная аденомиоэктомия с последующей метропластикой тремя лоскутами) и предложенной нами методике ЛС аденомиоэктомии с последующей метропластикой двумя лоскутами «внахлест» предпочтительны для лечения ДАМ III–IV стадии при наличии технической возможности и должного опыта хирурга.
4. ЛС аденомиоэктомия по авторской методике рекомендована для лечения ДАМ III–IV степени. При отсутствии технической возможности проведения операции ЛС доступом, следует отдавать предпочтение методике Осада.
5. Для отдаленной оценки результатов лечения и контроля за состоянием рубца и зоны послеоперационных изменений, следует проводить МРТ органов малого таза с оценкой перфузии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Горпенко А. А.,** Чупрынин В. Д., Буралкина Н. А., Сафронова А. С. Усовершенствование методов хирургического лечения диффузно-узловой формы аденомиоза (обзор литературы) // **Медицинский совет**. 2019. №21.
2. **Горпенко А.А.,** Чупрынин В.Д., Асатурова А.В. Смольнова Т.Ю., Буралкина Н.А. Опыт органосохраняющего оперативного лечения женщин с диффузной формой аденомиоза III-IV стадии // Consilium Medicum **(Врачебный консилиум)** . 2021. №7.
3. **Горпенко А.А.,** Чупрынин В.Д., Смольнова Т.Ю., Буралкина Н.А. Клинико-анамнестические особенности и качество жизни пациенток с узловым и диффузным аденомиозом // **Медицинский совет**. 2021. №13.

Приложение 1. Патент на изобретение N2692732 «Способ метропластики у женщин с диффузно-узловой формой аденомиоза».

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2692732

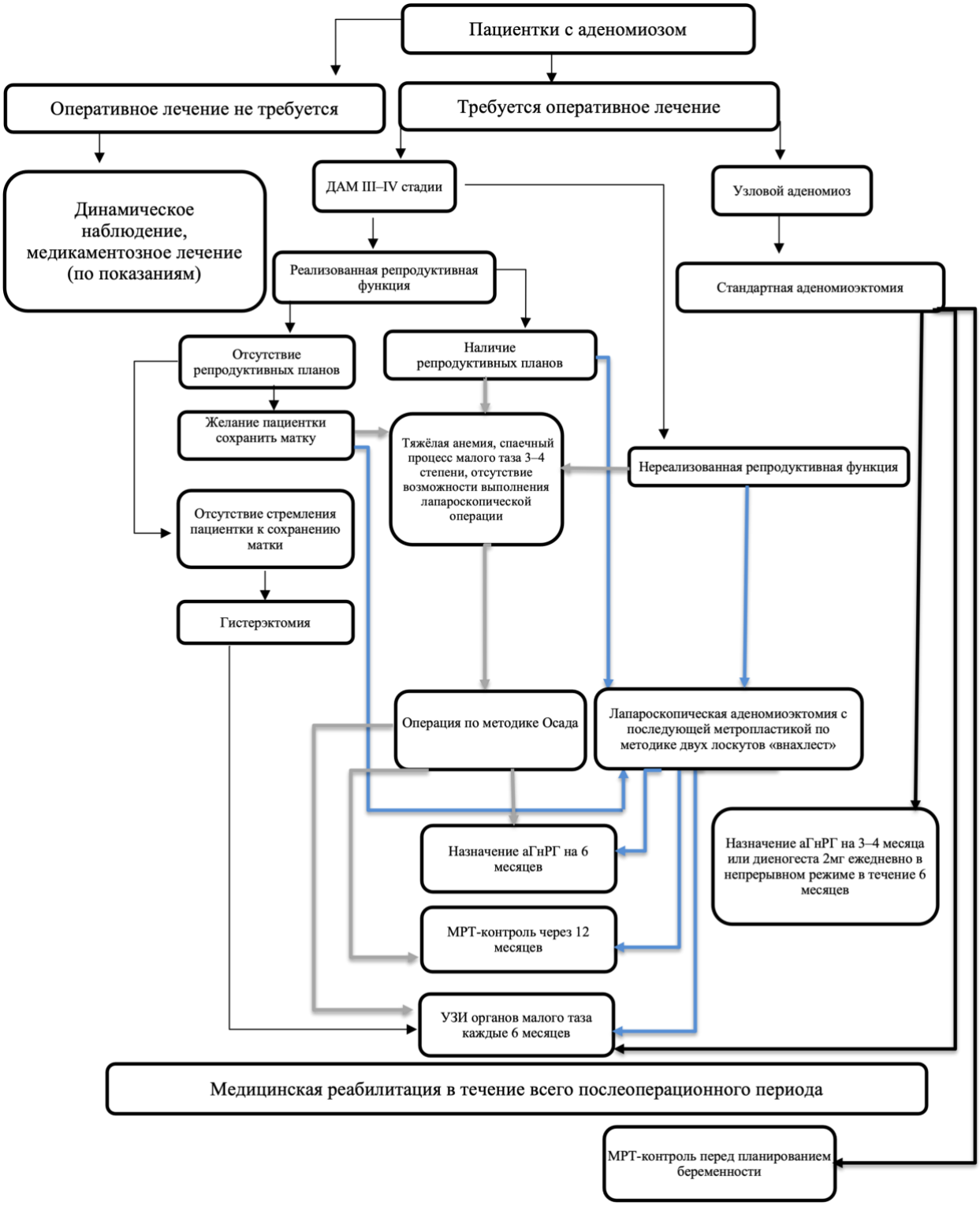
Способ метропластики у женщин с диффузно-узловой формой аденомиоза

Патентообладатель: ***Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)***

Авторы: ***Чупрынин Владимир Дмитриевич (RU), Буралкина Наталья Александровна (RU), Вередченко Александр Викторович (RU), Горпенко Антон Александрович (RU)***

Заявка № **2018103037**
Приоритет изобретения **26 января 2018 г.**
Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **26 июня 2019 г.**
Срок действия исключительного права на изобретение истекает **26 января 2038 г.**

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

Приложение 2.
Алгоритм ведения пациенток с АМ.