

*На правах рукописи*

**СЕРЁГИН**

Александр Александрович

**ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ МОРЦЕЛЛЯЦИЯ ПРИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ ХИРУРГИИ МИОМЫ МАТКИ: КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И ПРОФИЛАКТИКА ДИССЕМИНАЦИИ.**

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

Оводенко Д.Л.

доктор медицинских наук

Асатурова А.В.

Официальные оппоненты:

Малышкина Анна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова, директор института

Леваков Сергей Александрович – доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра акушерства и гинекологии, заведующий кафедрой.

Ведущая организация:

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Защита диссертации состоится «19» апреля 2022 г. в 13:00 часов на заседании Диссертационного совета 21.1.022.01 на базе ФГБУ НМИЦ АГП им. 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 НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова Минздрава России

<https://science.ncagp.ru/upfiles/pdf/Seregin%20F.F.-disser...pdf?45211443>

Автореферат разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

Калинина Елена Анатольевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

В настоящее время доминирующей тенденцией в гинекологии является применение и широкое распространение малоинвазивных операций. Более чем за три десятилетия после выполнения первых эндовидеохирургических вмешательств в мире накоплен значительный опыт, свидетельствующий о преимуществах лапароскопического доступа при лечении больных доброкачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы [Jin J., 2008; Putra P., 2021]. Так, использование малоинвазивных технологий позволяет значительно уменьшить время госпитализации пациенток, достигать быстрой реабилитации, незначительного болевого синдрома в послеоперационном периоде и лучших косметических результатов. Кроме того, возможность прецизионного выполнения операций за счет оптического увеличения позволяет более тщательно производить остановку кровотечения, меньше травмируя окружающие ткани [Ottarsdottir H., 2017; Coll S., 2021].

Благодаря реализации указанных преимуществ внедрение и широкое применение малоинвазивной техники в лечении пациенток с лейомиомами матки (далее – «миома матки») ознаменовало собой новую эпоху в лечении гинекологических пациенток. В настоящее время высокий уровень развития хирургической техники, а также технологических характеристик применяемого оборудования позволяет выполнять миомэктомии практически при любых размерах и количестве миоматозных узлов [Steiner R., 1993; AAGL Practice Report, 2014; Kavallaris A., 2021]. Одной из основных проблем подобной техники вмешательств является невозможность извлечения препаратов через небольшие разрезы на брюшной стенке, использующиеся для расстановки троакаров [Kho K.A., 2014; Zapardiel I., 2021]. Для решения этой задачи были предложены различные устройства, назначением которых являлось выполнение интракорпоральной фрагментации тканей удаленных новообразований, или морцелляции [Aarts J.W.M., 2015; Trivedi P., 2020]. Недостатком такой тех-

ники является неизбежный контакт поверхностных и глубоких структур опухоли с различными органами и тканями брюшной полости и брюшной стенки. Вращение лезвия морцеллятора способствует диссеминации мелких фрагментов опухоли по брюшной полости, заставляя хирурга после окончания морцелляции проводить дополнительную санацию брюшной полости [Allen E., 1949; Halaska M.J., 2017]. Было показано, что повышенное внутрибрюшное давление и циркуляция газа во время лапароскопии может способствовать диссеминации опухолевых клеток по брюшной полости и брюшной стенке (в троакарных отверстиях). При этом до начала и в процессе выполнения операций хирург не может получить достоверную информацию о гистологической структуре новообразований и инвазивном потенциале клеток, составляющих ткань миома-тозных узлов [Brölmann H., 2015; Gitas G., 2020].

Все это привело к тому, что в клинической практике оперирующих гинекологов стали встречаться неблагоприятные исходы и осложнения, характерные только для лапароскопической хирургии. Так, после органосохраняющих эндовидеохирургических вмешательств по поводу миом матки встречаются описания так называемых «паразитарных» миом различной локализации (т.н. «морцеллом»), диссеминированного перитонеального лейомиоматоза, случайной морцелляции лейомиосаркомы [Cucinella G., 2011; Kade G., 2020]. При этом, если первые состояния выступают проявлениями инвазивных свойств доброкачественных новообразований, то морцелляция лейомиосаркомы является крайне неблагоприятным фактором, приводящим к развитию диссеминированного онкологического заболевания [Ton R., 2015; Yang J., 2021].

Таким образом, несмотря на преимущества, предоставляемые лапароскопической техникой, остается дискуссионным вопрос безопасности ее использования при миоме матки. Определение онкологической безопасности и целесообразности лапароскопических операций у таких пациенток, а также поиск способов профилактики диссеминации опухоли и послужило предметом для настоящего исследования.

### Степень разработанности темы исследования

Gaby N. Moawad и др. исследовали характеристики операций, частоту осложнений у пациенток при использовании различных методов морцелляции миоматозных узлов [Moawad G.N., 2015].

Tarek Toubia и др. определяли наличие гладкомышечных клеток в тазовых смывах во время морцелляции миоматозных узлов при помощи агрегационных цитоблоков [Toubia T., 2016].

В. Wojahr и др. проводили исследование, задачей которого было выявить частоту встречаемости злокачественных новообразований при предполагаемой доброкачественной миоме матки [Wojahr B., 2017].

Emery S. и др. определяли эффективность специализированных контейнеров для морцелляции при помощи технологии агрегационных цитоблоков [Emery S., 2019].

Trivedi P. и др. сравнивали незащищенную морцелляцию миоматозных узлов и морцелляцию в специализированных контейнерах по продолжительность операции и кровопотери [Trivedi P., 2020].

Указанные исследования носят разрозненный характер, поскольку основаны на небольших выборках, вследствие чего не представляется возможным провести системный анализ влияния морцелляции на исходы и отдаленные результаты хирургических вмешательств у пациенток с миомой матки, а также оценить риски и используемые способы их снижения.

### Цель исследования

Оптимизировать технику миомэктомий, выполняемых лапароскопическим доступом, для профилактики опухолевой диссеминации на основании таргетного определения клеток, имеющих гладкомышечную дифференцировку, с применением техники агрегационных цитоблоков.

### Задачи исследования

1. Провести ретроспективный анализ частоты выявления лейомиосарком и диссеминированного перитонеального лейомиоматоза у пациенток, оперированных по поводу предполагаемых лейомиом матки
2. Изучить особенности миомэктомий, выполненных лапароскопическим доступом с применением различных способов интракорпоральной морцелляции миоматозных узлов.
3. Оценить влияние морцелляции на качество патоморфологического заключения, и сравнить морфологические характеристики тазовых смывов, полученных при миомэктомиях с использованием и без использования различных техник морцелляции препаратов, с применением техники агрегационных цитоблоков.
4. Проанализировать частоту неблагоприятных исходов и осложнений миомэктомий, определить роль специализированных контейнеров для профилактики диссеминации опухолевых клеток.
5. Оценить эффективность ограничивающих систем, используемых для профилактики распространения ткани опухоли по брюшной полости, при выполнении лапароскопических миомэктомий.

### Научная новизна исследования

Впервые на основании результатов анализа большого клинического материала определена частота встречаемости лейомиосарком и диссеминированного перитонеального лейомиоматоза у пациенток, которым выполнены операции по поводу предполагаемых миом матки.

С применением ретроспективного и проспективного анализов были показаны возможности и ограничения применения лапароскопического доступа у пациенток с миомами матки при органосохраняющих операциях.

На основании проспективного исследования изучена частота осложнений, связанных с интракорпоральной морцелляцией препаратов, показано, что применение специальных контейнеров для морцелляции не ухудшает результаты операций.

Впервые применена техника агрегационных цитоблоков для выявления диссеминации опухолевых клеток во время хирургических вмешательств, выполненных с применением лапароскопического доступа у пациенток с миомами матки.

### Практическая значимость полученных результатов

Результаты проведенного исследования позволяют определить оптимальный способ морцелляции миоматозных узлов при выполнении хирургических вмешательств лапароскопическим доступом. Нами была показана необходимость применения пластиковых контейнеров при морцелляции, предложена оптимальная модель такого контейнера, получен патент на полезную модель №199729. Специализированные контейнеры емкостью от 2000 до 4000 мл повышают эффективность применения малоинвазивных операций в гинекологических стационарах при миомах матки, уменьшает риск диссеминации опухолевого процесса и развития рецидивов в случае выявления злокачественных новообразований. Применение техники агрегационных цитоблоков позволяет осуществить контроль протективных свойств специализированных контейнеров при электромеханической морцелляции.

### Методология и методы исследования

Для реализации цели и задач настоящего исследования нами были использованы следующие методы. В ретроспективной части работы проводили изучение историй болезни пациенток с миомами матки. С применением сравнительных методов статистического анализа оценивали частоту выявления злокачественных новообразований, характеристики хирургических вмешательств, отдаленные результаты и исходы у пролеченных пациенток.

Для проспективной части исследования наряду с общеклиническими и лабораторными методами диагностики выполняли УЗИ малого таза с целью оценки характеристик миоматозных узлов. Хирургические вмешательства выполняли с применением лапароскопического доступа, морцелляцию при этом осуществляли как без применения специальных контейнеров, так и с использованием эндобагов для морцелляции фирмы Espiner Medical 2000 мл - Ltd

EMP 200ECO-TMF и 4000 мл -Ltd EMP 400 ECO-TMF. Сравнивали характеристики операций, а также показатели наличия опухолевых клеток в смывах из брюшной полости на различных этапах вмешательств. Для этого использовали метод агрегационных цитоблоков. Полученные результаты подвергли статистическому анализу для определения рисков диссеминации опухолевых клеток при использовании различных способов морцелляции.

#### Положения, выносимые на защиту

1. Частота выявления лейомиосарком при операциях по поводу предполагаемых миом матки составляет 0,98%. Частота возникновения диссеминированного перитонеального лейомиоматоза вследствие незащищенной морцелляции составляет 0,19%. Невозможность определения пролиферативного и злокачественного потенциала опухоли до выполнения хирургических вмешательств свидетельствует о необходимости внедрения и рутинного использования профилактических мер, направленных на предотвращение диссеминации клеток миоматозных узлов.

2. Использование контейнеров для морцелляции во время лапароскопических органосохраняющих операций по поводу миом матки не оказывает влияния на технику и продолжительность вмешательств, является безопасным способом отграничения потенциально опасных клеток от органов и тканей брюшной полости и брюшной стенки.

3. Морцелляция не влияет на качество патоморфологического заключения. Техника агрегационных цитоблоков является современным, информативным методом исследования и может использоваться для верификации гладкомышечных элементов в смывах из брюшной полости. После абластичной морцелляции миоматозных узлов с применением специальных контейнеров обнаружение опухолевых клеток в смывах из брюшной полости происходит в 2,5 раза реже по сравнению с обычной морцелляцией. Это свидетельствует о высокой эффективности данного подхода в профилактике диссеминации опухолевых клеток.



### Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в выборе темы научной работы, составлении дизайна исследования, методологической структуры, определении цели и задач. Осуществлял обследование пациенток, участвовал в хирургических вмешательствах, проводил послеоперационное лечение и динамическое наблюдение за больными. Выполнял забор биологического материала для исследования. Проводил статистическую обработку и интерпретацию полученных данных. Оформлял и представлял материалы в виде статей и научных докладов.

### Степень достоверности результатов исследования

Степень достоверности результатов достигнута за счет математической обработки данных параметрическими и непараметрическими методами. Для определения воспроизводимости диагнозов применялся расчет показателя каппы Флейсса в интерпретации Ландиса и Коха. Статистически значимыми считались отличия при  $p < 0,05$ .

### 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 и 5 паспорта специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

### Апробация работы

Основные результаты работы представлены на XI Съезде онкологов России (13-15 мая 2021, Ярославль). XIV региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» и пленуме правления РОАГ (28-30 июня 2021, Москва). На утренних конференциях ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России. Диссертационная работа рассмотрена на межклинической конференции отделения инновационной онкологии и гинекологии института онкогинекологии и маммологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России и на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России 30.08.2021 г., протокол № 5.

### Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения инновационной онкологии и гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

По теме диссертационной работы опубликовано 3 печатных работы, из них 3 входят в перечень рецензируемых журналов, рекомендуемых ВАК.

### Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена в традиционной форме. Состоит из оглавления, введения, обзора литературы, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложения. Работа представлена на 114 страницах машинописного текста, иллюстрирована 23 рисунками и 10 таблицами. Библиографический указатель включает 165 работ.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Данная работа представляет собой ретроспективно-проспективное исследование, основанное на данных одного учреждения – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава Российской Федерации. Диссертация состоит из двух разделов.

Ретроспективно проведен анализ 711 историй болезни пациенток, получивших хирургическое лечение по поводу миомы матки в отделении инновационной онкологии и гинекологии за период с 2015 по 2019 годы.

В проспективное исследование были включены 69 пациенток с миомой матки, которым были проведены органосохраняющие хирургические вмешательства в отделении инновационной онкологии и гинекологии за период 2018-2019 гг. Использование специализированных контейнеров было разрешено локальным этическим комитетом, все пациентки подписывали инфор-

мированные согласия на участие в исследовании. Для изучения эффективности и безопасности различных способов морцелляции обследованные больные были разделены на 3 группы. В основную группу вошли 29 пациенток, которым операции выполняли с применением лапароскопии, морцелляцию удаленных узлов осуществляли при этом с использованием пластиковых контейнеров. Контрольную группу составили 28 больных, которым производили лапароскопические миомэктомии, морцелляцию осуществляли традиционным способом, без применения контейнеров. В группу сравнения вошли 12 пациенток, которым выполнили миомэктомии с применением лапаротомий. Для оценки протективных свойств контейнеров проводили забор тазовых смывов. Первую пробу (Т1) получали, забирая жидкость из полости малого таза после орошения ее физиологическим раствором в объеме 100 мл, после вхождения в брюшную полость. Пробу (Т2) получали аналогичным способом после удаления миоматозного узла и ушивания ран на матке. Третью пробу (Т3) получали после окончания морцелляции.

Из тазовых смывов изготавливали агрегационные цитоблоки, которые вместе с удаленными новообразованиями подвергали патоморфологическому и иммуногистохимическому исследованиям на базе 1-го патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Статистическая обработка данных, построение графиков, анализ результатов выполнен на индивидуальном компьютере с помощью программ «MicrosoftWord», версия 7.0 и электронных таблиц «MicrosoftExcel», версия 7.0. Статистические расчеты производились с помощью пакета «Statistica» v 10.0.

### Результаты исследования и их обсуждение

В ретроспективной части настоящей диссертационной работы было проанализировано 711 историй болезни пациенток с диагнозом миома матки.

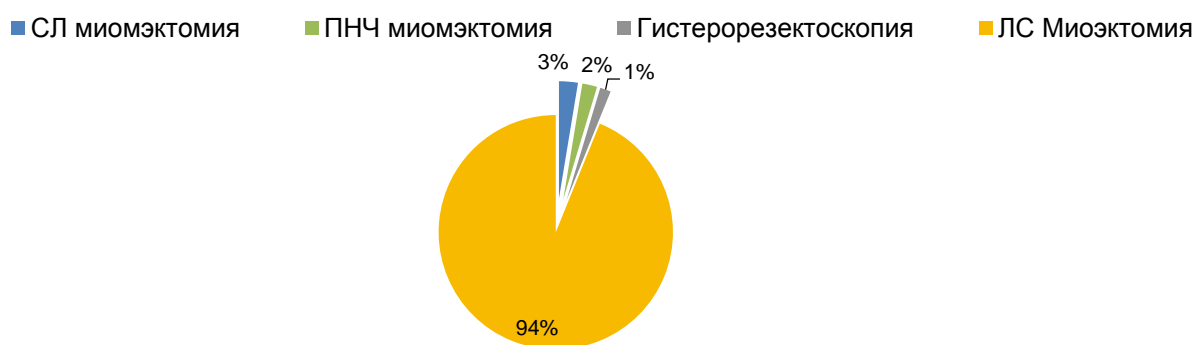
Средний возраст пациенток составил  $44,3 \pm 8$  лет.

Размеры миоматозных узлов среди пациенток, которым выполняли лапароскопические операции, были от 3,96 см до 8,2 см, в среднем  $6,1 \pm 2,1$  см,

у пациенток, оперированных с применением «открытого» доступа – от 5,3 до 16,1 см, в среднем –  $10,7 \pm 5,4$  см. В целом по группам размеры узлов составляли  $6,1 \pm 2,1$  см.

Органосохранное лечение получили 545 человек (76,6%), органосохраняющие операции были выполнены 166 пациенткам (23,3%).

В группе органосохранных операций было выполнено 505 (71,%) лапароскопических миомэктомий, 8 гистерорезектоскопий (1,1%), посредством лапаротомии выполнили 32 операции (4,5%) (рисунок 1).



**Рис. 1.** Частота органосохранных операций

Среди больных, которым выполняли экстирпации матки, 125 (17,6%) пациенткам операции производили с применением лапароскопического доступа, 41 (5,8%) – лапаротомий.

При анализе течения хирургических вмешательств нам не встретились осложнения морцелляции. У одной пациентки (0,2%) произошло ущемление петли кишечника в троакарном отверстии, что потребовало повторного хирургического вмешательства – минилапаротомии, резекции тонкой кишки.

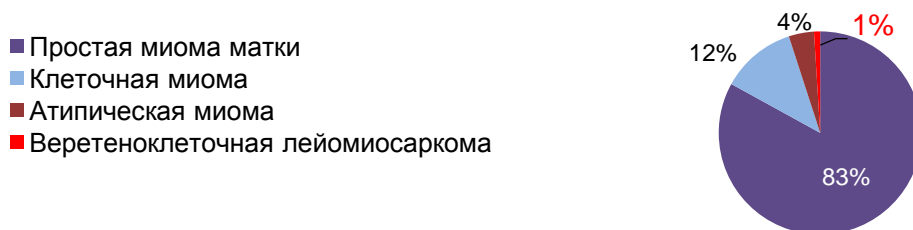
Среди пациенток, у которых были выполнены миомэктомии с применением морцелляции (505 пациенток), в одном случае (0,19%) у одной пациентки спустя 3 года после операции был выявлен диссеминированный перитонеальный лейомиоматоз, по поводу которого было выполнено еще 2 хирургических вмешательства, последнее из которых в объеме гистерэктомии.

Несмотря на то, что в настоящем исследовании перитонеальный лейомиоматоз встретился в 0,19% случаев, реальная частота этого состояния может оказаться выше, поскольку часто оно не приводит к развитию каких-либо

симптомов. За 2020–2021 годы в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава Российской Федерации было проведено лечение 7 пациенткам с диссеминированным перитонеальным лейомиоматозом. Они не были включены в статистический анализ настоящей диссертационной работы, поскольку первичные операции перенесли в других лечебных учреждениях.

В зарубежных исследованиях сообщается о 0,2–0,9% заболеваемости паразитарными лейомиомами после проведения морцелляции без применения ограничивающих систем [Guyon F. 2016; Saia P.J. 2017; Momeni-Boroujeni A. 2020].

В рамках данного раздела работы было проанализировано 711 патоморфологических заключений. В 590 случаях была выявлена простая миома матки (83%), в 86 случаях (12%) - клеточная, в 28 случаях (4%) - атипическая, в 7 - веретеновидноклеточная лейомиосаркома тела матки (1%).



**Рис. 2.** Структура патоморфологических заключений

Средний возраст пациенток с выявленными злокачественными мезенхимальными новообразованиями тела матки составил  $43 \pm 5,9$  лет. На этапе предоперационного обследования и во время выполнения операций новообразования матки, не вызывали подозрений в плане малигнизации, обращало на себя внимание быстрое увеличение узлов в размерах в течение года.

У двух пациенток (28,6%) с выявленными после операций лейомиосаркомами на первом этапе были выполнены экстирпации матки в связи с большим размером опухолей и отсутствием заинтересованности пациенток в реализации репродуктивной функции в дальнейшем. Размеры опухолей при

этом составлял от 16 см до 25 см ( $20,5 \pm 4,5$  см). Показатель KI-67 составил  $35 \pm 7,07\%$ .

В 5 случаях (71,4%) на первом этапе выполняли органосохраняющие операции – лапароскопические консервативные миомэктомии с морцелляцией миоматозных узлов в брюшной полости. У этих пациенток во время операций интракорпоральную морцелляцию удаленных препаратов осуществляли без использования пластиковых контейнеров. Размеры опухолей в данной группе пациенток составлял от 5,8 см до 14,8 см ( $10 \pm 4,2$  см), что оказалось достоверно меньше ( $p = 0,024$ ), чем у пациенток, которым на первом этапе выполняли радикальные операции. Обращает на себя внимание, что средние размеры опухолей в группах пациенток, у которых были выявлены саркомы матки, достоверно не превышали ( $p = 0,173$ ) таковые среди больных, у которых гистологически верифицированы миоматозные узлы без признаков малигнизации (от 3,5 до 11,4 см, в среднем  $7,6 \pm 3,8$  см).

После получения гистологического заключения пациенткам, у которых были выявлены лейомиосаркомы после органосохраняющих операций, вторым этапом выполняли радикальные хирургические вмешательства в объемах экстирпаций матки. В двух случаях (28,6%) при этом использовали лапароскопический, в трех (42,9%) – лапаротомный доступы. Уровень KI67 в среднем составил  $69,2 \pm 36,2\%$ , что оказалось достоверно ( $p=0,017$ ) выше, чем у пациенток с саркомами, которым выполняли экстирпации матки на первом этапе лечения.

В назначении адъювантной химиотерапии нуждались 3 пациентки: две – после повторной радикальной операции, одна – после экстирпации матки, выполненной на первом этапе лечения с применением лапаротомного доступа.

После проведенного лечения проводили динамическое наблюдение, сроки которого составляли от 6 до 37 месяцев (медиана наблюдения 17 мес.).

Рецидивы отмечались у 2-х пациенток (28,6%) после органосохраняющих хирургических вмешательств. Из них одна пациентка (14,3%) погибла

вследствие генерализации процесса, вторая – на момент написания данной работы проходит химиотерапию 3-й линии.

Таким образом, из проведенного ретроспективного анализа историй болезни пациенток с миомами матки можно сделать вывод, что примерно в 1% случаев при предполагаемых доброкачественных новообразованиях тела матки у больных встречаются лейомиосаркомы. Анализ течения заболевания показывает, что пациентки, у которых в гистологическом исследовании выявляли злокачественные новообразования матки, не отличались по возрасту и размерам узлов от больных доброкачественными новообразованиями этого органа. С учетом сравнительно молодого возраста больных, необходимости проведения длительной терапии, а также, порой, неблагоприятного прогноза, все более значимой представляется необходимость проведения профилактических мероприятий во время хирургических вмешательств у таких пациенток.

Безусловно, качество морфологического исследования определяется возможностью полноценного сопоставления макро-и микроскопической картины новообразования. При использовании морцелляции полноценная оценка макроскопической картины опухоли затруднена в связи с ее экстенсивной фрагментацией. Для выявления возможных расхождений в патологоанатомических диагнозах при применении морцелляции у пациенток с лейомиомой тела матки было проведено исследование воспроизводимости диагнозов с морцелляцией и без морцелляции миоматозных узлов. Была сформирована выборка из 30 миоматозных узлов, подвергнутых морцелляции и 30 неморцеллированных миоматозных узлов. Препараты из обеих групп были рандомизированы и оценены шестью независимыми патологоанатомами со специализацией в области гинекологической патологии от 3 до 20 лет. Оценка проводилась с помощью подсчета каппы Флейсса (таблица 1).

Таблица 1. Оценка препаратов лейомиомы шестью независимыми патологами.



Для всех типов лейомиом воспроизводимость была очень высокой. Это может свидетельствовать о том, что морцелляция не влияет на возможность поставить правильный диагноз для всех подтипов лейомиом.

В проспективный раздел данной работы были включены 69 пациенток. На рисунке 11 показано распределение больных обследованных групп по возрасту. Средний возраст в основной группе составил  $37,1 \pm 6,6$  лет, в контрольной  $38,7 \pm 5,4$  лет, в группе сравнения  $39,5 \pm 5,6$  лет.

Сравнение индекса массы тела пациенток также показало отсутствие достоверных различий этого показателя в группах больных, которым выполняли лапароскопические операции.

Всем пациенткам перед операциями выполняли УЗИ малого таза, при котором отмечали количество, расположение и размеры миоматозных узлов, состояние эндометрия, объем матки. При этом были получены следующие данные.

Объем матки по УЗИ в основной группе составил  $7,4 \pm 2,2$  см<sup>3</sup>, в контрольной группе  $7,9 \pm 2,2$  см<sup>3</sup>, в группе сравнения  $11,6 \pm 6,1$  см<sup>3</sup> (p=0,111).

Толщина эндометрия по УЗИ в основной группе составила  $0,7 \pm 0,3$  мм, в контрольной группе  $0,7 \pm 0,3$  мм, в группе сравнения  $0,8 \pm 0,3$  мм (p=0,886).



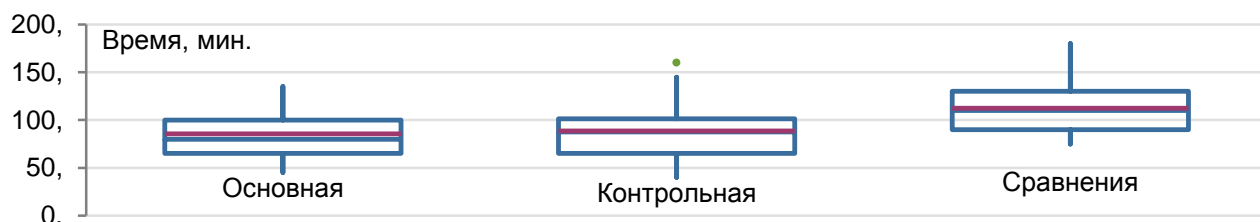
Средний размер миоматозных узлов по УЗИ в основной группе составил  $6 \pm 2,2$  см, во контрольной группе  $5,6 \pm 2,7$  см, в группе сравнения  $10,6 \pm 5,5$  см. ( $p=0,008$ ).

Количество миоматозных узлов в основной группе составило  $2,7 \pm 1,6$  шт., в контрольной группе  $2,9 \pm 1,4$  шт., в группе сравнения  $3,4 \pm 1,7$  шт. ( $p=0,501$ ).

Среднее время наблюдения пациенток от момента выявления опухоли до оперативного лечения в группах – в основной группе  $4 \pm 0,7$  лет, в контрольной группе  $3,6 \pm 0,6$  лет, в группе сравнения  $3,8 \pm 0,6$  лет ( $p=0,886$ ).

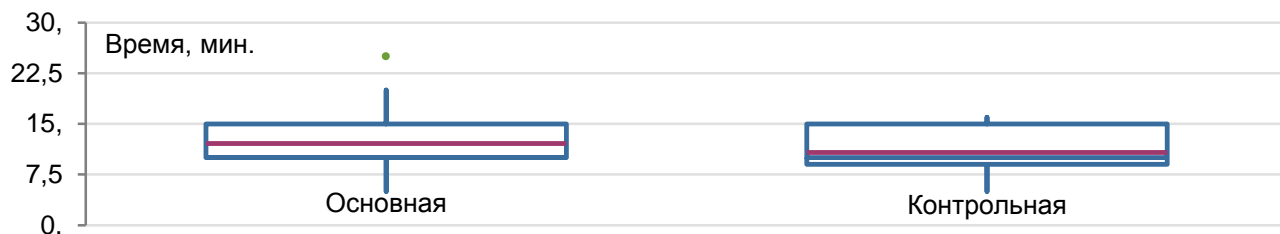
При изучении технических особенностей операций анализировали продолжительность вмешательств, интраоперационную кровопотерю, продолжительность морцелляции, размеры и количество удаленных миоматозных узлов.

Время операции в основной группе составило  $85,7 \pm 25,9$  мин, в контрольной группе  $88,7 \pm 30,4$  мин, в группе сравнения  $112,5 \pm 29$  ( $p=0,026$ ).



**Рис. 3.** Продолжительность операции в исследуемых группах.

Продолжительность морцелляции в основной группе составила  $12,1 \pm 4,8$  мин, в контрольной группе  $10,7 \pm 3,5$  мин ( $p=0,374$ ).



**Рис. 4.** Продолжительность морцелляции в исследуемых группах.

Средний размер миоматозных узлов составил в основной группе  $6,6 \pm 2$  см, в контрольной группе  $6,7 \pm 2,8$  см, в группе сравнения  $12,4 \pm 5,4$  см ( $p=0,002$ ).

Продолжительность госпитализации в основной группе составила  $4,66 \pm 1,76$  дней, в контрольной группе  $5,8 \pm 3,6$  дней. В группе сравнения первичным натяжением раны заживали у 11 пациенток (91,6%). Среди больных, оперированных с применением лапаротомии, раневые осложнения наблюдались в 1 случае (8,4% - серомы послеоперационной раны).

Продолжительность госпитализации в группе сравнения  $6,2 \pm 2,4$  дней ( $p=0,163$ ). В основной группе во всех случаях по гистологическому исследованию была выявлена лейомиома, в контрольной группе в 96,4 % (28 пациенток) случаев была выявлена лейомиома и у 1 пациентки (3,6 %) лейомиосаркома, в группе сравнения у всех пациенток по гистологическому заключению оказались лейомиомы.

В основной группе во всех случаях по гистологическому исследованию была выявлена лейомиома, в контрольной группе в 96,4 % (28 пациенток) случаев была выявлена лейомиома и у 1 пациентки (3,6 %) лейомиосаркома, в группе сравнения у всех пациенток по гистологическому заключению была выявлена лейомиома.

Пациентке, у которой была выявлена лейомиосаркома, вторым этапом была выполнена лапароскопическая экстирпация матки с придатками с последующими курсами химиотерапии.

При анализе характеристик хирургических вмешательств было выявлено, что такие показатели, как продолжительность операций, количество койко-дней, объемы кровопотери в различных группах пациенток достоверно не отличались. В группах лапароскопических операций продолжительность этапов морцелляции препаратов также не зависела от применения контейнеров.

Таким образом, характеристики течения заболевания, показатели операций, послеоперационного периода и отдаленных результатов у пациенток, которым применяли лапаротомный и лапароскопический доступы, были примерно одинаковыми.

В группах лапароскопических операций применение пластиковых контейнеров для морцелляции не было связано с увеличением продолжительности операций, увеличением кровопотери или другим негативным влиянием на ход хирургических вмешательств.



При сравнении полученных данных с результатами подобных исследований было выявлено, что некоторые авторы сообщают о примерно 20-минутном увеличении времени операции при использовании контейнеров для морцелляции. Различий в объеме интраоперационной кровопотери, длительности пребывания в стационаре и периоперационных осложнений при этом авторы не отметили [Vargas M. 2015].

Нами было выполнено сравнение частоты наличия клеток в смывах перитонеальной жидкости в зависимости от способа оперативного пособия на трёх этапах у пациенток с лейомиомой тела матки. Полученные данные представлены в таблицах 2 и 3.

Послеоперационное патологоанатомическое заключение удаленных препаратов подтвердило диагноз лейомиомы у 29 человек основной группы, 27 человек контрольной группы, 12 пациенток группы сравнения.

У 1 пациентки контрольной группы после морфологического исследования, удаленного миоматозного узла была диагностирована лейомиосаркома. Была выполнена лапароскопическая экстирпация матки с придатками с последующими курсами химиотерапии. На момент написания работы пациентка находится под наблюдением врача онколога, данных за рецидив нет.

В других группах исследованных пациенток, вошедших в проспективную часть настоящего исследования, саркомы матки выявлены не были.

Таблица 2. Образцы перитонеальных смывов, в которых выявлены гладкомышечные клетки (  ), и в которых нет - (  ).

Контрольная группа				Сравнения группа				Основная группа			
Пациент	T1	T2	T3	Пациент	T1	T2	T3	Пациент	T1	T2	T3
1				1				1			
2				2				2			
3				3				3			
4				4				4			
5				5				5			
6				6				6			
7				7				7			
8				8				8			
9				9				9			
10				10				10			
11				11				11			
12				12				12			
13				13				13			
14				14				14			
15				15				15			
16				16				16			
17				17				17			
18				18				18			
19				19				19			
20				20				20			
21				21				21			
22				22				22			
23				23				23			
24				24				24			
25				25				25			
26				26				26			
27				27				27			
28				28				28			
				29				29			

При исследовании смывов из брюшной полости с применением технологии агрегационных цитоблоков были получены следующие результаты. В смывах, полученных после вхождения в брюшную полость, но до миомэктомии (T1), у пациенток всех исследованных групп не были обнаружены гладкомышечные клетки ( $p=1$ ).

**Таблица 3. Результаты сравнения частоты наличия клеток в смывах перитонеальной жидкости в зависимости от способа оперативного пособия на трёх этапах.**

Тип операции	Лапаротомия (сравнения)				Морцелляция без контейнера (контрольная)				Морцелляция в контейнере (основная)				P
	N 12		N 28		N 29		N 29		N 29		N 29		
	Наличие клеток	Отсутствие клеток	Наличие клеток	Отсутствие клеток	Наличие клеток	Отсутствие клеток	Наличие клеток	Отсутствие клеток	Наличие клеток	Отсутствие клеток	Наличие клеток	Отсутствие клеток	1-2-3
Период времени	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
T <sub>1</sub>	0	0	12	100	0	0	28	100	0	0	29	100	1
T <sub>2</sub>	1	8,3	11	91,7	4	14,3	24	85,7	5	17,3	24	82,7	0,761
T <sub>3</sub>	-	-	-	-	7	25	21	75	3	10,3	26	89,6	0,019

В смывах, полученных после выполнения миомэктомии, но до морцелляции (T2), были обнаружены гладкомышечные клетки у 5 пациенток (17,3%) основной группы, 4 пациенток (14,3%) контрольной группы и 1 пациентки (8,3%) группы сравнения ( $p=0,761$ ).

В смывах, полученных после морцелляции (Т3), гладкомышечные клетки были обнаружены у 3 пациенток (10,3%) основной группы. Важно заметить, что у всех этих больных данные клетки были обнаружены так же в смывах, полученных после миомэктомии, но до морцелляции (Т2).

В смывах, полученных после морцелляции (Т3), в контрольной группе гладкомышечные элементы были обнаружены у 7 пациенток (25 %) ( $p=0,019$ ). Из них у 3-х пациенток (11%) в смывах, полученных после миомэктомии, но до морцелляции (Т2), также были обнаружены гладкомышечные клетки. Впервые в смывах Т3 были выявлены гладкомышечные клетки у 4 пациенток (14%).

Следует отметить, что в смывах Т1, Т2, Т3 пациентки с выявленной саркомой матки не было обнаружено гладкомышечных элементов.

При анализе клинических особенностей исследованных пациенток было выявлено, что среди больных, у которых во всех смывах Т1, Т2, Т3 не было обнаружено гладкомышечных клеток и тех, у которых были выявлены гладкомышечные клетки в смывах Т2, Т3, не различались ни клинические особенности заболеваний, ни технические аспекты хирургических вмешательств. Размеры миоматозных узлов у всех больных с выявленными гладкомышечными элементами превышали 6 см. Водный тест не обнаружил повреждения эндоконтейнеров ни в одном случае.

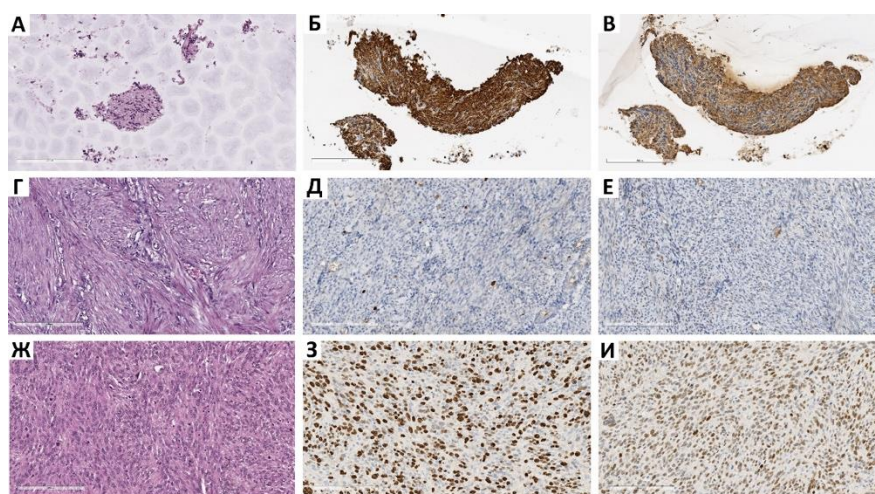
Таким образом, вышеизложенные результаты свидетельствуют о том, что применение эндоконтейнеров приводит к ограничению диссеминации опухолевых клеток во время морцелляции.

Безусловно, полностью изолировать миоматозный узел невозможно, поскольку во время выполнения миомэктомии контакт с окружающими тканями неизбежен, о чем свидетельствует выявление гладкомышечных клеток у трех пациенток (0,9%), у которых морцелляцию узлов проводили с применением контейнеров.

Положительная экспрессия десмина и гладкомышечного актина, наблюдаемая при проведении иммуногистохимического исследования в препаратах

смывов из брюшной полости, аспирированных после проведения морцелляции, указывала на присутствие гладкомышечных клеток в этих образцах. Для сравнения приведены гистологические и иммуногистохимические данные удаленных доброкачественной (лейомиома) и злокачественной (лейомиосаркома) опухолей (рис.5). Отмечается наличие экспрессии десмина и гладкомышечного актина в клетках агрегационного цитоблока, подтверждающие гладкомышечную принадлежность обнаруженных клеток. Также отмечалась значительная разница в экспрессии диагностически значимых маркеров в лейомиоме и лейомиосаркоме: уровень пролиферации (экспрессия Ki-67) в лейомиоме 1-2%, в лейомиосаркоме – 90%, уровень экспрессии p53 в лейомиоме <1% (слабовыраженная, wild type), в лейомиосаркоме – 80% (умеренная и выраженная ядерная экспрессия, mutant type).

Уровень KI67 в основной группе  $7,8 \pm 10\%$ , в контрольной группе  $5,6 \pm 4,5\%$ , в группе сравнения  $6,0 \pm 4,6\%$ . Достоверность различий  $p=0,67$ .



**Рис. 5.** Сравнительные гистологические и иммунофенотипические характеристики агрегационного цитоблока, приготовленного из клеток перитонеального смыва после миомэктомии (А-В), простой лейомиомы (Г-Е) и лейомиосаркомы (Ж-И). А, Г, Ж – окраска гематоксилином и эозином, Б – экспрессия десмина, В – экспрессия гладкомышечного актина, Д, З – экспрессия Ki-67, Е, И – экспрессия p 53, x 200.

Таким образом, в группе пациенток, которым морцелляцию препаратов выполняли с применением пластиковых контейнеров, риск диссеминации ткани опухоли был более, чем на 40% меньше, чем при «незащищенной» морцелляции. Это позволяет утверждать, что абластичная морцелляция может и

должна применяться при органосохраняющих операциях у больных миомами матки, поскольку до операции нет возможности определить характер новообразования.

Нельзя не отметить, что применение пластиковых контейнеров требует наличия определенных навыков у хирурга, занимая все меньше времени с увеличением частоты использования метода.

Таким образом, применение контейнеров может не оказывать влияния на результаты выполненных операций, но позволяет значительно снизить вероятность контактирования ткани опухоли с органами брюшной полости, что имеет важное значение в случае выявления злокачественных новообразований миометрия.

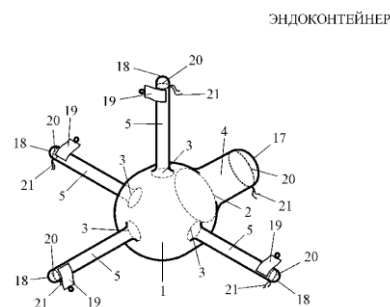
Полученные данные соответствовали таковым, представленным в литературе. Так, в одном из исследований авторы сообщают об обнаружении гладкомышечных клеток в 25,8% случаев после ушивания раны на матке и в 9,7% случаев после морцелляции. У всех пациенток, у которых гладкомышечные клетки обнаруживались в смывах после морцелляции, были выявлены аналогичные клетки после ушивания матки [Lambat Emery S. 2019].

На территории Российской Федерации зарегистрированы специализированные контейнеры фирмы Espiner Medical 2000 мл - Ltd EMP 200 ECO-TMF и на 4000 мл -Ltd EMP 400 ECO-TMF. Они использовались при выполнении хирургических вмешательств у пациенток, включенных в настоящее исследование. Помещение контейнера в брюшную полость через троакарное отверстие требует определенных навыков со стороны операционной бригады. Введенный и установленный в брюшной полости контейнер предназначен для помещения в него видеокамеры и морцеллятора, отсутствие возможности установки дополнительного инструмента может затруднить манипуляции с препаратом.

В связи с вышеизложенным в рамках выполнения настоящей работы нами был разработан усовершенствованный пакет для морцелляции препаратов, получен патент на полезную модель №199729 (рис. 6).

Технической задачей, на решение которой была направлена полезная модель, являлась разработка универсальной конструкции эндоконтейнера, обеспечивающей возможность его использования при различных техниках выполнения эндохирургических оперативных вмешательств на различных органах и отделах брюшной полости и малого таза при сохранении возможности изоляции органов и тканей брюшной или тазовой полости от фрагментов препарата, а также возможности использования применяемых при эндохирургических операциях хирургических инструментов.

Особенностью предложенного в полезной модели контейнера для морцелляции является то, что за счет наличия в конструкции эндоконтейнера пяти рукавов, четыре из которых одинакового размера поперечного сечения, хирург имеет возможность выполнять манипуляции, связанные с измельчением препарата внутри полости контейнера, используя обычные троакары и инструменты. При этом исключен контакт тканей опухоли со структурами брюшной полости и брюшной стенки.



Фиг. 1.

**Рис. 6.** Трехмерный вид эндоконтейнера в развернутом состоянии.



## ВЫВОДЫ

1. По результатам обследования 711 пациенток с первичным диагнозом миома матки частота выявления злокачественных мезенхимальных новообразований миометрия составляет 0,98%, диссеминированного перитонеального леймиоматоза - 0,19%. Это является основанием для внедрения и широкого применения профилактических мероприятий, направленных на предотвращение диссеминации опухолевых клеток по брюшной полости.
2. При миомэктомиях, выполненных с применением лапароскопического доступа, продолжительность морцелляции с использованием специализированного контейнера составляла  $12,1 \pm 4,8$  мин, без контейнеров  $10,7 \pm 3,5$  мин. Использование контейнеров для морцелляции препаратов не оказывало влияния на основные характеристики хирургических вмешательств и течение послеоперационного периода.
3. Показатель воспроизводимости диагноза лейомиомы тела матки (простой клеточной, атипической) - каппа Флейсса  $> 0,9$  (очень высокий) подтверждает отсутствие влияния морцелляции на возможность постановки правильного диагноза доброкачественных гладкомышечных опухолей тела матки.
4. Интраоперационных осложнений, непосредственно связанных с морцелляцией, при лапароскопических миомэктомиях не отмечено. Данный метод является предпочтительным для выполнения таких операций.
5. При выполнении лапароскопических миомэктомий с морцелляцией препаратов без применения ограничивающих систем частота диссеминации клеток составляет 25,0%. При использовании специализированных контейнеров вероятность диссеминации уменьшается примерно в 2,5 раза, что подтверждается частотой выявления гладкомышечных клеток в тазовых смывах.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При планировании хирургического лечения по поводу доброкачественных заболеваний миометрия следует учитывать риск выявления лейомиосаркомы матки 0,98%, а также развития диссеминированного перитонеального лейомиоматоза 0,19%. Невозможность определения пролиферативного потенциала опухоли до хирургических вмешательств обуславливает необходимость рутинного использования профилактических мер, направленных на предотвращение диссеминации клеток миоматозных узлов.
2. Выполнение миомэктомий является эффективным способом органосохраняющего лечения больных миомой матки. Лапароскопические миомэктомии обладают всеми преимуществами, предоставляемыми малоинвазивными технологиями, и характеризуются невысоким количеством осложнений, благоприятным течением операций и послеоперационного периода и могут рекомендоваться как метод выбора при наличии технической оснащенности учреждения и достаточной подготовки специалистов.
3. Морцелляция является необходимым этапом выполнения лапароскопических миомэктомий. Она не влияет на качество патоморфологического заключения. Применение технологии агрегационных цитоблоков является предпочтительным по сравнению с обычной цитологией для диагностики диссеминации клеток новообразования во время морцелляции миоматозных узлов. С использованием данной техники было выявлено, что риск диссеминации гладкомышечных клеток при использовании контейнеров для морцелляции в 2,5 раза ниже, чем без него.
4. Для предотвращения диссеминации клеток опухоли, морцелляцию препаратов во время лапароскопических миомэктомий следует осуществлять с применением специализированных контейнеров для морцелляции, зарегистрированных на территории РФ.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Миома матки, лапароскопическая хирургия и морцелляция. Обзор литературы / Надежденская А.Б., Асатулова А.В., Оводенко Д.Л., **Серёгин А.А.** // **Гинекология** Том 21, № 3 (2019), 22-25.
2. Миома матки, лапароскопическая хирургия и морцелляция: сравнительный анализ результатов органосохраняющих операций / Надежденская А.Б., Макарова А.С., Шешко П.Л., Трегубова А.В., Кирилова Э.В., Копненко Д.К., Пронин С.М., Хабас Г.Н., Асатулова А.В., Оводенко Д.Л., **Серёгин А.А.** // **Гинекология** Том 23, № 1 (2021), 73-77.
3. Клеточный состав перитонеальных смывов в оценке эффективности электромеханической морцелляции при лапароскопической миомэктомии / А.В. Асатулова, М.В. Шамаракова, А.В. Трегубова, В.В. Кометова, Д.Л. Оводенко, **Серёгин А.А.** // **Онкогинекология** № 1'2021, 49-56.
4. Эндоконтейнер // Патент на полезную модель России №199729 2020 / **Серёгин А.А.**, Оводенко Д.Л.