

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ ВОССТАНОВЛЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ У БОЛЬНЫХ МИОМОЙ МАТКИ И ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Предполагается разработка дифференцированного выбора органосохраняющей технологии лечения миомы матки и ее сочетания с аденомиозом (лапаротомической, лапароскопической, гистерорезектоскопической миомэктомии, разработанной нами лапароскопической окклюзии восходящих ветвей маточной артерии, эмболизации маточных артерий) на основании оценки характеристик миоматозных узлов и наличия аденомиоза, усовершенствования периперационного этапа с учетом вероятности рецидивирования по данным изучения генетических полиморфизмов генов глутатионтрансфераз, иммунологического статуса, типа иммунореактивности, адаптационной изменчивости, диагностических ультразвуковых, рентгенологических технологий, характеристики биотопов генитального тракта. Будет доказана возможность сохранения репродуктивной функции при повторных методах лечения миомы после усовершенствования тактики ведения периперационного периода на основании комплексного анализа анатомо-топографических и морфологических изменений мио- и эндометрия.

Будет разработана дифференцированная адъювантная терапия у пациенток с перитонеальным эндометриозом, ассоциированным с бесплодием с учетом иммуномодулирующих эффектов гормонотерапии в зависимости от клинической симптоматики и сроков репродуктивных планов.

Будут установлены маркеры ранней клинической диагностики аденомиоза на основании клинικο-морфологических исследований переходной зоны.

Будет усовершенствован протокол обследования пациенток с аденомиозом с неудачными попытками ЭКО в анамнезе, выбран рациональный протокол стимуляции суперовуляции, и научно обосновано применение иммунокоррекции в подготовке к ЭКО.

Актуальность исследования

Частота бесплодных браков в России составляет более 15%, что по данным ВОЗ (2014) считается критическим уровнем. В этом аспекте особую медико-социальную значимость приобретает проблема эндометриоза и миомы матки. Высокая распространенность данной патологии, молодой возраст пациенток, высокий процент нарушений генеративной функции делают чрезвычайно актуальным совершенствование технологий восстановления репродуктивного здоровья у данного контингента больных.

Вероятность рецидивов миомы матки, ухудшение репродуктивного здоровья и утрата фертильности после оперативного лечения наиболее распространенной доброкачественной опухоли матки - миомы (18-40%) требуют пристального внимания к женщинам, заинтересованным в деторождении (Bräbner A.C. et al., 2010; Cook H., Ezzati M., Segars J.H. et al., 2010). Традиционные устои оперативной гинекологии существенно видоизменились с появлением технологических новинок: конкуренцию радикальной гистерэктомии составляют органосохраняющие малоинвазивные эндоскопические и эндоваскулярные вмешательства.

Подобное изобилие в отсутствие оптимальных критериев доступа и объема оперативного вмешательства стало предметом конфронтационных воззрений об эффективности каждой технологии лечения. По определению, приоритет выбора вмешательства определяют симптомы, размеры и локализация опухоли, количество миоматозных узлов, желание пациентки сохранить матку и репродуктивную функцию (Madhuri T.K., Kamran W., Walker W. et al, 2010). Вопреки обнадеживающим результатам, большинство гинекологов неблагосклонны к условно «неагрессивным», основанным на ишемизации тканей, способам лечения миомы матки – эмболизации маточных артерий (ЭМА) (Horák P. et al., 2010; Zurawin R.K., Fischer J.H., Amir L., 2010).

При высоком опыте реализации ЭМА у больных с миомой матки в практике зарубежных специалистов, данная технология лечения позиционируется как альтернатива радикальному подходу, оптимальная при технической сложности выполнения миомэктомии или неоправданной травматичности вмешательства. Совершенствование стратегии ЭМА свело риск осложнений к минимуму, однако мнения о ее безопасности остаются противоречивы (Hamoda H., Tait P., Edmonds D.K., 2010).

Самодостаточность изолированных интервенционных методик признается одновременно с акцентом на эффективность двухэтапной схемы лечения множественной миомы, согласно которому после ЭМА и лигирования маточной артерии выполнимы различные хирургические варианты миомэктомии - лапароскопия, лапаротомия, или лапароскопия и гистероскопия (Malartic C., Morel O., Fargeaudou Y., 2010). Преимуществом лапароскопической окклюзии маточных артерий считают большую деваскуляризацию и сокращение объема (Desai B.R., Patted S.S., Pujar Y.V. et al., 2010) в сравнении с ЭМА, которой при низкой частоте рецидивов миомы матки приписывают выраженный болевой синдром в постинвазивном периоде.

Вариабельность данных о темпах и итогах сокращения размеров и объема деваскуляризации миоматозных узлов затрудняет оценку клинической эффективности ЭМА и вероятность прогнозирования рецидивов миомы по сравнению с остальными вариантами вмешательств (Narayan A., Lee A.S., Kuo G.P. et al., 2010). Предложения об альтернативных ЭМА методах при неудовлетворительном уменьшении объема матки (Yoon S.W., Kim K.A., Kim S.H. et al., 2010) и рецидивах миомы после манипуляции инициированы сообщениями о повышенном риске перфорации артерий (двустороннем сужении) при повторном эндоваскулярном вмешательстве.

Обсуждается прогностическая значимость влияния ЭМА на миометриальную и миоматозную перфузию, оцениваемую по доинтервенционной количественной МРТ и расчетом вероятной редукции миомы матки (Sipola P., Ruuskanen A., Yawu L. et al., 2010), как и эффективности технологии в зависимости от спектральных характеристик маточного кровотока и наличия маточно-яичниковых коммуникаций (Angiol Sosud Khir., 2010).

Предметом недостаточного освещения остаются эффективность и безопасность ЭМА при подслизистой и субсерозной локализации узлов миомы, как и альтернативность данной технологии гистерорезекции или лапароскопической миомэктомии. Сообщения о случаях необратимого выключения функции яичников объясняют дискуссионность аспектов воздействия ЭМА на овариальную и детородную функцию женщин в сравнении с остальными вмешательствами (Rashid S., Khaund A., Murray L.S. et al., 2010). Неоднозначность проблемы фертильности обусловлена сведениями о предпочтительности миомэктомии как технологии выбора для заинтересованных в беременности женщин (Cook H., Ezzati M., Segars J.H. et al., 2010), так и возрастанием риска неразвивающейся беременности после манипуляции ЭМА (Berkane N., Moutafoff-Borie C., 2010).

При достаточно большом объеме цитирования данных отечественных и иностранных исследователей об исходах органосохраняющих вмешательств и ЭМА при миоме матки, патогенетические механизмы рецидивирования миоматозного роста малоизучены. Представляется перспективной комплексная оценка прогнозирования осложнений различных технологий лечения при миоме матки и ее сочетании с аденомиозом на основании изучения особенностей иммунологического статуса, типа иммунореактивности и адаптационного профиля в периоперационном периоде. Многочисленность научных сообщений о генетической детерминации с реализацией активного эндометриоидного роста контрастирует с отсутствием четкой корреляции между молекулярно-биологическими маркерами заболевания и дифференцированным выбором реабилитационных мероприятий после хирургических органосохраняющих вмешательств.

Малодоступны данные о предикции рецидивов миоматозного роста на основании интегральных показателей по шкалам оценки качества жизни после органосохраняющих вмешательств.

Отсутствие систематизированного подхода при ведении больных с миомой матки, противоречивые данные об исходах лечения в зависимости от дифференцированного выбора технологии, последующем качестве жизни оставляют открытым вопрос о долгосрочности послеоперационного результата, необходимом объеме до и послеоперационного обследования, целесообразности реабилитационных мероприятий, следовательно – и о возможности сохранения фертильности.

Перитонеальный эндометриоз (ПЭ) у 80% гинекологических больных является причиной первичного бесплодия, результаты лечения которого далеки от желаемых (Ищенко И.А., Кудрина Е.А., 2008; Адамян Л.В., 2014).

В настоящее время оперативное лечение (лапароскопическая эксцизия) ПЭ, ассоциированного с бесплодием, остается основным и первым этапом терапии. Однако при этом микроскопические и атипически расположенные гетеротопии могут оставаться незамеченными, персистировать и

рецидивировать. В связи с чем ряд исследователей рекомендуют послеоперационную адъювантную медикаментозную терапию (Кузнецова И.В., 2010; Адамян Л.В., Андреева Е.Н., 2011).

До последнего времени препаратами первой линии адъювантной терапии признаны агонисты гонадотропин релизинг гормонов (а-ГнРГ), основным препятствием для длительного назначения которых становятся их побочные эффекты, связанные с закономерным формированием постменопаузального гормонального статуса. Новую терапевтическую альтернативу а-ГнРГ представляет прогестаген - диеногест, безопасность и эффективность которого подтверждена в ходе клинических исследований. Однако большинство исследований посвящены купированию синдрома хронической тазовой боли (Рымашевский Н.В., 2013; Fu L., et al., 2008; Sasagawa S., et al., 2008; Shidler A.E., 2010).

Данные современной литературы указывают на существенную роль иммунной системы в формировании ПЭ и ассоциированного с ним бесплодия (Хорольская А.Е., Куценко И.И., Томина О.В., 2013; Куценко И.И., 2014). При этом нарушения в иммунной системе могут, как предшествовать ПЭ (Garry R., 2004; Линде В.А., и соавт., 2010; Марченко Л.А., и соавт., 2011), так и являться следствием этой гинекологической патологии (Кира Е.Ф., Цвелев Ю.В., 2008; Адамян Л.В., Андреева Е.Н., 2011; Davis L., et al., 2007; Al Kadri H., et al., 2009;). Известно, что использование а-ГнРГ в сочетании с отечественным иммуномодулятором Ронколейкином, повышает эффективность лечения бесплодия при ПЭ. (Хорольская А.Е., Куценко И.И., Томина О.В., 2013; Куценко И.И., 2014). Исходя из этого, а также учитывая единичные сведения о том, что диеногест обладает определенной иммуотропной активностью, перспективной представляется оценка его влияния на уровень патогенетически значимых цитокинов, а также определение критериев выбора адъювантной терапии у данной категории пациентов.

Аденомиоз в структуре гинекологических патологии прочно удерживает четвертое место и в большинстве случаев сопровождается бесплодием, маточными кровотечениями, стойким болевым синдромом (Адамян Л.В., 2013). Несмотря на использование современных инструментальных методов исследования, таких как сонография, гистероскопия и магнитно-резонансная томография, ранняя диагностика аденомиоза крайне неэффективна. До операции диагноз «аденомиоз» устанавливается лишь у 10-20% больных (Molitor J.J., 2011), на амбулаторном этапе диагностика еще реже - 6%. В результате в 85-93% аденомиоз является послеоперационной, а точнее гистологической находкой (Рухляда Н.Н., 2014). Низкая диагностическая чувствительность клинических методов приводит к частому назначению неэффективных лекарственных средств.

На XI Всемирном конгрессе по эндометриозу (Франция, 2011) было выдвинуто положение, согласно которому патологические процессы в матке укладываются в новый синдром аденомиоз/эндометриоз. В основу этого синдрома положены нарушения, происходящие во внутреннем слое миометрия, который получил название «переходная зона» (JZ). Однако на современном этапе изучения JZ при аденомиозе прослеживается в единичных публикациях (Halis et al. 2010) без учета степени распространенности процесса. Между тем предпринимаются попытки оценки изменений JZ в клинической диагностике аденомиоза. Так, Kerker et al. (2009) показали целесообразность использовать 3D УЗИ для оценки JZ. Benagiano (2006 г.) считает, что при ее толщине более 12 мм при наличии МРТ сигнала с высокой интенсивностью, можно говорить о развитии аденомиоза, который регистрируется как эффект присутствия железистой и стромальной ткани эндометрия на глубине превышающей 2,5 мм от зоны соединения эндометрия и миометрия. Учитывая все вышесказанное, клинико-морфологическое изучение JZ у больных аденомиозом различной степени распространенности является, несомненным резервом повышения качества ранней клинической диагностики этой патологии.

Стремительное развитие вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) позволило значительно расширить возможности лечения различных форм бесплодия. (Назаренко Т.А., 2008). По данным регистра центров ВРТ в России за 2010 год частота наступления беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) составляет 44,3 % в расчете на перенос эмбрионов, у пациенток с генитальным эндометриозом - существенно ниже (15 – 25 %), а вопрос значимости аденомиоза в разрезе результативности программы ЭКО до сих пор остается предметом дискуссий (Шмидт А.А., Пересада О.А., 2009, Радзинский В.Е., Унанян А.Л., 2011).

Исход программы ЭКО зависит от многих факторов, наиболее значимыми из которых являются качество получаемых для оплодотворения ооцитов и готовность эндометрия к имплантации эмбриона (Carver J., Martin K., Spyropoulou I. et al., 2006). И если качество ооцитов зависит, в основном, от возраста и генетических факторов, то на состояние эндометрия оказывает существенное влияние фоновая гинекологическая патология (Судомы И.А., Чернышев В.П., 2013). Результаты ряда исследований демонстрируют, что при аденомиозе имеют место нарушения рецептивности эндометрия и гормональной регуляции на общем и местном уровнях (Судомы И.А., Чернышев В.П., 2005), дисрегуляция продукции цитокинов клетками как периферической крови, так и эндометрия (Судомы И.А., Чернышев В.П., 2013). Все это может служить доминирующей причиной нарушения механизмов имплантации эмбриона и, как следствие, являться причиной низкой результативности программ ЭКО у пациенток с аденомиозом. Разработка протокола обследования пациенток с неудачными попытками ЭКО, протокола подготовки к ЭКО и выбора рационального протокола стимуляции суперовуляции у больных аденомиозом является резервом повышения эффективности программы ЭКО у пациенток данной патологии.

Научный коллектив:

Руководитель : д.м.н., профессор Куценко Ирина Игоревна

Исполнители:

д.м.н., профессор Могильная Галина Дмитриевна

д.м.н, Колесникова Наталья Владиславовна

к.м.н., Баширов Эдуард Владимирович

к.м.н., Боровиков Игорь Олегович

к.м.н., Хорольская Анна Евгеньевна

к.м.н., Хорольский Вадим Александрович

к.м.н., Кравцова Елена Иосифовна

Мусольянц Рузанна Александровна

Симовоник Анна Николаевна

Авакимян Вероника Артемовна

Конкурентные преимущества проекта:

Оптимизация лечения миомы матки, предполагающая разработку и внедрение дифференцированного выбора лечебной технологии, соответствующей конкретным репродуктивным устремлениям пациентки, наряду с усовершенствованием периоперационного этапа, позволит повысить эффективность восстановления репродуктивной функции и улучшения качества жизни у данного контингента больных.

Дифференцированный подход к выбору разработанной адъювантной терапии у больных перитонеальным эндометриозом, ассоциированным с бесплодием, позволит повысить эффективность преодоления бесплодия.

Полученные данные углубят современные представления о механизме развития аденомиоза. Разработка критериев ранней клинической диагностики JZ позволит диагностировать аденомиоз на начальных стадиях развития, своевременно выбрать адекватную тактику ведения и лечения, и тем самым улучшить результаты консервативной терапии, снизить процент оперативных вмешательств.

Разработка протокола обследования при подозрении на наличие аденомиоза и протокола подготовки к стимуляции суперовуляции в программе ЭКО у пациенток с аденомиозом с использованием иммунокоррекции повысит эффективность ЭКО.

Инновационность:

- Будет разработан алгоритм обследования больных с миомой матки на предоперационном этапе, позволяющий осуществлять дифференцированный выбор технологии лечения на основании оценки характеристик миоматозных узлов и наличия аденомиоза.
- Будут расширены и дополнены данные о патогенетических механизмах реализации рецидивов миомы матки (или роста сохранившихся нераспознанных при первой операции узлов) на основании

изучения генетических полиморфизмов генов глутатионтрансфераз (GSTM и GSTP), иммунологического статуса, типа иммунореактивности, адаптационной изменчивости до и после различных технологий лечения.

- С привлечением современных диагностических технологий (сонография с ЦДК, МРТ, ангиография) будет изучена значимость размеров миоматозных узлов, их локализации, особенностей кровоснабжения, сочетания с аденомиозом, наличия маточно-яичниковых артериальных коммуникаций для вероятности реализации рецидивов миоматозного роста.
- Будут изучены характеристики биотопов генитального тракта на до- и послеоперационном этапах лечения больных с миомой матки и ее сочетания с аденомиозом, значимость их вариабельности в генезе рецидивов заболеваний.
- Будет усовершенствована тактика ведения послеоперационного периода с доказательной базой эффективности следования рациональной предоперационной подготовке и внедрения оздоровительных мероприятий после различных технологий лечения больных с миомой матки.
- Будет доказана возможность сохранения репродуктивной функции при повторных методах лечения миомы матки после усовершенствования тактики ведения больных в периоперационном периоде на основании комплексного анализа анатомо-топографических и морфологических изменений мио- и эндометрия и различных технологий лечения.
- Будет изучена клиническая эффективность разработанной нами лапароскопической окклюзии восходящих ветвей маточных артерий в лечении миомы матки и ее сочетания с аденомиозом (заявка на изобретение с приоритетом #2014123950 от 10.06.2014) и изучена частота рецидивов при данном вмешательстве в сравнении с остальными технологиями лечения.
- Будет научно обоснована и доказана результативность лечения миомы матки, восстановления репродуктивной функции и улучшения качества жизни женщин на основании комплексной алгоритмизированной тактики ведения на всех этапах периоперационного периода при дифференцированном выборе лечебной технологии.
- Будет оценена эффективность адъювантной терапии а-ГнРГ и диеногеста у пациенток ПЭ, в зависимости от клинической симптоматики и сроков репродуктивных планов.
- Будут оценены иммунотропные эффекты а-ГнРГ и диеногеста в динамике адъювантной терапии ПЭ, ассоциированного с бесплодием.
- Будет разработан алгоритм выбора дифференцированной адъювантной терапии у пациентов с ПЭ, ассоциированным с бесплодием.
- Будут получены новые данные о морфогистохимических характеристиках переходной зоны у пациенток с различными степенями распространения аденомиоза и у здоровых женщин.
- На основании клинко-морфологического сопоставительного анализа будет определена диагностическая ценность клинических методов диагностики (3D УЗИ, МРТ, гистероскопия) в оценке состояния переходной зоны у больных аденомиозом и установлены маркеры ранней клинической диагностики аденомиоза.
- На основании анализа неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения будет оценена значимость аденомиоза и его влияние на эффективность программы ЭКО.
- Будет усовершенствован протокол обследования пациенток с аденомиозом с неудачными попытками ЭКО в анамнезе, выбран рациональный протокол стимуляции суперовуляции, и научно обосновано применение иммунокоррекции в подготовке к ЭКО.

Информация о профильных публикациях, грантах и соисполнителях

1. Баширов Э.В., Томина О.В. Мелконьянц Т.Г. Эффективность оценки качества жизни больных с миомой матки после органосохраняющих вмешательств - Медицинский вестник Юга России - 2014. - №2.- С. 25-31.
2. Баширов Э.В., Хорольский В.А., Мелконьянц Т.Г. Профиль адаптационных реакций женщин с миомой матки после органосохраняющих вмешательств - Кубанский научный медицинский вестник. - 2014. - № 3. - С. 24-29.

1. Боровиков И.О., Куценко И.И., Аракелян Э.Р., Сафронова Ю.С. Состояние микроценоза полости матки у пациенток с простыми гиперплазиями эндометрия - Современные проблемы науки и образования – 2014. - №2. - С. 1-6.
1. Сафронова Ю.С., Колесникова Н.В., Куценко И.И. Хорольская А.Е. Сторожук С.В. Иммуотропные эффекты рекомбинантного интерлейкина 2 (ронколейкина) в терапии гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста - Цитокины и воспаление – 2013. – Том 12. - №3. – С.104-109.
1. Куценко И.И., Сафронова Ю.С. Клинико-иммунологическая эффективность комплексной терапии простых гиперпластических процессов эндометрия с использованием иммунокоррекции - Кубанский научный медицинский вестник - 2011. – №5(128). – С.89-92.
1. Куценко И.И., Хорольская А.Е., Сафронова Ю.С. Роль предгравидарной подготовки в восстановлении репродуктивной функции у больных простыми гиперпластическими процессами эндометрия - Успехи современного естествознания. - 2011.- №10.- С.209-214.
1. Баширов Э.В. Эффективность альтернативных подходов при лечении миомы матки - Вестник Российского университета Дружбы Народов. - Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». - 2011. – №6. - С.263-268.
1. Баширов Э.В. Репродуктивная функция женщин после различных органосохраняющих вмешательств при миоме матки - Вестник Российского университета Дружбы Народов. - Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». - 2011. – №5. - С.269-273.
1. Куценко И.И., Хорольская А.Е., Сафронова Ю.С. Оптимизация подготовки к беременности пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия - Вестник Российского университета Дружбы Народов. - Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». - №5. - 2011. – С.254-261.
0. Куценко И.И., Хорольская А.Е., Хорольский В.А., Колесникова Н.В. Современные подходы к лечению больных наружным генитальным эндометриозом, сопряженным с бесплодием - Медицинский вестник Юга России. - 2011. – №2.– С.75-80.
1. Баширов Э.В. Проба сердечно-дыхательного синхронизма в оценке эффективности лечения больных с наружным генитальным эндометриозом - Кубанский научный медицинский вестник. - №3-4. – 2009. – С17-20.
2. Хорольский В.А., Новикова В.А., Пенжоян Г.А. Antirecurrent treatment efficacy of uterine fibroids in women of reproductive age - World congress «Menopause». - 2014. – Mexico.