

Крылова Ю.С.^{1,2}, Беженарь В.Ф.¹, Круглов С.Ю.¹, Дохов М.А.³,
Сергиенко А.С.¹

DOI 10.25694/URMJ.2019.12.40

Особенности операционного материала при нервосберегающих и классических методах хирургического лечения инфильтративного эндометриоза

1 — ФГБОУ ВО "СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова" МЗ РФ, г. Санкт-Петербург. 2 — ФГБУ "СПбНИИ фтизиопульмонологии" МЗ РФ, г. Санкт-Петербург. 3 — ФГБОУ ВО "СПбГПМУ" МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

Krylova S.C., Bezhenar V.F., Kruglov S.YU., Dohov M.A., Sergienko A.S.

Features of surgical material for nerve-sparing and classical methods of surgical treatment of infiltrative endometriosis

Резюме

Научное исследование посвящено изучению особенностей операционного материала при лечении эндометриоза. Основным методом лечения является оперативное вмешательство, которое, несмотря на высокую эффективность, имеет определенные ограничения, особенно у женщин репродуктивного периода. Одним из осложнений хирургического метода лечения является повреждение вегетативных нервов, для снижения которых разработаны нервосберегающие методики. Высокая частота рецидивов, осложнения хирургического лечения, роль в опухолевом процессе определяют приоритет морфологических исследований для создания протоколов диагностики, оценки прогноза и клинических рекомендаций. Целью исследования было сравнение характера и объема операционного материала, полученного в ходе нервосберегающих и классических методов хирургического лечения эндометриоза. В ходе исследования установлено, что количество крупных нервных стволов не отличается в группах нервосберегающих и классических методов. Полученные данные демонстрируют, что большое количество нервов и сосудов в материале не связано с техникой оперативного лечения, а связано с характером роста и распространения гетеротопий. Операционный материал, полученный в ходе различных операционных техник, сопоставим, и может быть использован для дальнейшего анализа с помощью молекулярных методов, с целью оценки количества, качества мелких нервных терминалей, синтезируемых ими нейротрофинов и их роли в развитии болевого синдрома при ЭМ.

Ключевые слова: нервосберегающие и классические методы хирургического лечения эндометриоза, операционный материал, стандартизация патологоанатомических исследований

Summary

The Research is devoted to the study of the features of the surgical material in the treatment of endometriosis. The main method of treatment is surgery, which, despite its high efficiency, has certain limitations, especially in women of the reproductive period. One of the complications of surgical treatment is damage to the autonomic nerves, to reduce which nerve-saving techniques have been developed. The high recurrence rate, complications of surgical treatment, the role in the tumor process determine the priority of morphological studies for the creation of diagnostic protocols, prognosis assessment and clinical recommendations. The aim of the study was to compare the nature and volume of surgical material obtained in the course of nerve-saving and classical methods of surgical treatment of endometriosis. The study found that the number of large nerve trunks does not differ in the groups of nerve-saving and classical methods of the surgical treatment. The study found that the number of large nerve trunks does not differ in the groups of nerve-saving and classical methods. The obtained data demonstrated that a large number of nerves and vessels in the material is not associated with the technique of surgical treatment, but is associated with the nature of the growth and spread of lesions. The surgical material obtained in the course of various surgical techniques is comparable and can be used for further analysis using molecular methods to assess the quantity and quality of small nerve terminals, the neurotrophins synthesized by them and their role in the development of pain syndrome in endometriosis.

Key words: nerve-sparing and classical methods of surgical treatment of endometriosis, surgical material, standardization of pathological studies

Введение

Эндометриоз (ЭМ) является эстрогензависимым хроническим гинекологическим заболеванием, характеризующимся появлением эндометриально-подобных клеток вне полости матки. По данным Министерства здравоохранения Российской Федерации за 2016 год 15%–20% женщин репродуктивного возраста страдают от эндометриоза [1]. К числу симптомов, характеризующих эндометриоз, относятся: аменорея, диспареуния, дисхезия, дизурия, циклические и ациклические тазовые боли, нарушения менструального цикла. Ведущим является болевой синдром, имеющий социальное, клиническое и экономическое значение [1, 2]. В большинстве случаев эти симптомы неспецифичны и установление окончательного диагноза происходит через длительный период времени. Неспецифические симптомы являются результатом разных локализаций ЭМ. Висцеральная боль появляется в случаях поражения матки, мочевого пузыря, кишечника. При поражении брюшины – возникает соматическая боль. В большинстве случаев наблюдается комбинированное поражение эндометриозом, каждое из которых вызывает разные виды боли. Таким образом, более 80% пациенток с эндометриозом страдают от боли. Все это приводит к объективным сложностям в диагностики ранних и рецидивирующих форм ЭМ. Высокая частота рецидивов, осложнения хирургического лечения, роль в опухолевом процессе определяют приоритет морфологических исследований для создания протоколов диагностики, оценки прогноза и клинических рекомендаций.

В настоящее время активно идет изучение роли периферической нервной системы в регуляции прогрессии и воспалении при эндометриозе, а также в развитии хронического болевого синдрома. Ряд исследований выявило наличие в эндометриозидных гетеротопиях процессов неонейро- и васкулогенеза в результате чего происходит иннервация гетеротопии тонкими нервными волокнами [4; 5]. Состав этих волокон является переменным и включает в себя сенсорные, симпатические и парасимпатические типы. Каждый вид волокон выполняет собственную функцию и имеет разную экспрессию в зависимости от локализации эндометриоза [6]. Поэтому одной из ключевых задач является понимание вовлеченности нервных волокон в развитие эндометриозидной болезни. Основным материалом для морфологического и молекулярного исследования являются ткани, полученные при хирургическом лечении. В настоящее время применяются два способа хирургического лечения: классический метод и метод с применением нервосберегающей технологии. Если количество нервных волокон в операционном материале зависит от применяемого метода, тогда морфологическая оценка должна учитывать метод хирургического лечения. Поэтому на первом этапе исследования нервных терминалей при ЭМ необходимо оценить возможные различия в характере и объеме операционного материала, поступающего для морфологического исследования при разных методах лечения. Что актуально для создания протоколов и стандартизации патологоанатомических исследований при ЭМ.

Целью исследования было сравнение характера и объема операционного материала, полученного в ходе нервосберегающих и классических методов хирургического лечения эндометриоза.

Материалы и методы

Материал исследования составили 118 женщин с интраоперационным и морфологически верифицированным диагнозом эндометриоза, находившихся на лечении в гинекологическом отделении ПСПБГМУ им академика И.П. Павлова, а также проанализирован архивный материал. Были сформированы 2 группы исследования, I- составили пациентки с эндометриозом, получившие лечение классическим, не нервосберегающим, методом; II- прооперированные с применением нервосберегающих методик. В основных группах следования материал был представлен сочетанием различных форм эндометриоза: тазовой брюшины, связочного аппарата, поражением яичников, ретроцервикальной и ректовагинальной зон, поражением кишечника и мочевого пузыря. Операционный материал был исследован макро- и микроскопически. Для гистологического исследования проводили широкую вырезку операционного материала, изготавливали обычные срезы толщиной 4–6 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Ван-Гизон и проводили PAS-реакцию. При гистологическом исследовании очагов определяли их морфофункциональные особенности в соответствии с рекомендациями И.И. Куценко (1995). Статистическую оценку различий для абсолютных значений проводили с помощью критерия хи-квадрат, долей – углового преобразования Фишера. Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$. Доверительный интервал с надежностью 95% рассчитывали аппроксимацией распределения Пуассона по хи-квадрат.

Результаты и обсуждение

Макроскопически разнообразны формы поражения были представлены фрагментами ткани с наличием очагов ЭМ в виде уплотнений с наличием фокусов серо-красного, бурого цвета от 0,5 до 3,0 см. При эндометриозе яичников наиболее часто материал был представлен макро и микро кистозными образованиями. При микроскопическом исследовании обращало внимание наличие выраженной операционной травмы в виде коагуляционных изменений в группе нервосберегающих операций. Учитывая более широкую вырезку операционного материала эти изменения не привели к уменьшению объема исследованного материала и не помешали морфофункциональной оценки очагов эндометриоза. Фокусы гетеротопий во всех группах эндометриоза, были представлены преимущественно активными пролиферирующими очагами, состоящими из цитогенной стромы и железистого компонента, в $15,0 \pm 1,7\%$ случаях с признаками гиперплазии. Все исследуемые образцы инфильтративных форм имели перивасальный тип роста ($92,3 \pm 1,1\%$) и в меньшей степени периневральный ($23,0 \pm 2,1\%$). Ганглии встречались в $7,0 \pm 0,9\%$ образцов. Степень выраженности неоваскулогенеза и признаками воспалительной реакции были

разнообразны и варьировались от умеренного до выраженного. Основные морфологические данные представлены на рисунке 1. (Этот и другие рисунки к статье см. на специальной цветной вставке журнала — прим. ред.)

Эндометриоз яичников, который сочетался в $61,0 \pm 7,7\%$ случаев с инфильтративными формами, был представлен кистозным и железисто-кистозным вариантами, имеющими растущий или стабильный морфофункциональный тип.

При оценке количества крупных нервных стволов в группах нервосберегающих и классических методов выявлено, что количество нервных стволов диаметром от 0,16 до 0,56 мм статистически значимо не отличается в группах, медианное значение составило 3 нервных ствола. Максимальное значение крупных нервов – 8, выявлено в группе инфильтративного ЭМ с поражением кишки и мочевого пузыря, что связано с анатомическими особенностями и оперативным вмешательством в зоне пузырного, маточно-вагинального и ректального сплетений. В этих же случаях в материале находились нервные ганглии (рисунок 2).

Обилие нервных стволов связано с характером роста и распространения инфильтратов и не зависит от техники оперативного лечения.

Заключение

Фокусы гетеротопий во всех группах эндометриоза, были представлены активными пролиферирующими очагами с перивазальным и, в меньшей степени, периневральным типом роста. Как указывает М. Christian (2017), инфильтративный рост эндометриозной ткани может происходить различными путями, в ряде случаев сходными с опухолевыми процессами, по ходу мышечных элементов, коллагеновых волокон сосудов и нервов [7], что соответствует и нашим данным. Осуществление роста происходит за счет различных механизмов: это и метаплазия, анаплазия, воспаление, создание микроокружения и формирование резистентности к подавляющим стимулам. Периневральный и паривазальный типы роста могут приводить к повреждению как непосредственно нервного волокна и сосуда, так и элементов осуществляющих трофику

и иннервацию нерва и сосуда. В зоне сосудисто-нервных пучков находятся собственные нервные терминалы, в большей части парасимпатические, регулирующие тонус и трофику, которые в значительной степени могут влиять на состояние нервов, сосудов и приводить к ноцицептивной боли, характерной для инфильтративных форм ЭМ. Ряд авторов [8,9] при исследовании состава крупных нервов в зоне ЭМ отмечают снижение постганглионарных симпатических нервных волокон, за счет повышенной продукции эстрогенов и нарушения соотношения ER-альфа/ER-бета и увеличение сенсорных гиперчувствительных нервных окончаний, что может лежать в основе развития болевого синдрома. Но не только изменения в крупных нервных стволах могут приводить к развитию боли. В настоящее время активно исследуются мелкие нервные терминалы и тканевая экспрессия нейротрофинов в зоне очагов ЭМ. Локальная экспрессия ряда нейротрофинов регулирует процессы воспаления, миграции и пролиферации клеток, что может быть ключом к пониманию развития боли при ЭМ, а также возможной точкой таргетной терапии.

Количество крупных нервных стволов не отличается в группах нервосберегающих и классических методов. Полученные в ходе исследования данные демонстрируют, что большое количество нервов и сосудов в материале не связано с техникой оперативного лечения, а связано с характером роста и распространения гетеротопий. Операционный материал, полученный в ходе различных операционных техник сопоставим, и может быть использован для дальнейшего анализа с помощью молекулярных методов, с целью оценки количества, качества мелких нервных терминалей, синтезируемых ими нейротрофинов и их роли в развитии болевого синдрома при ЭМ. ■

Крылова Ю.С., ФГБОУ ВО "ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова" МЗ РФ, г. Санкт-Петербург. ФГБУ "СПбНИИ фтизиопульмонологии" МЗ РФ, г. Санкт-Петербург. **Беженарь В.Ф.**, ФГБОУ ВО "ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова" МЗ РФ, г. Санкт-Петербург. **Круглов С.Ю.**, ФГБОУ ВО "ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова" МЗ РФ, г. Санкт-Петербург. **Дохов М.А.**, ФГБОУ ВО "СПбГПМУ" МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

Литература:

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава: Заболеваемость взрослого населения России в 2016 году / Статистические материалы. Часть II. М. 2016 г.
2. Vito Chiantera, Elene Abesadze, Sylvia Mechsner /How to understand the complexity of endometriosis-related pain// J Endometr Pelvic Pain Disord 2017; 9(1): 30-38 DOI: 10.5301/je.5000271
3. Dingmin Yan, Xishi Liu, Sun-Wei Guo /Neuropeptides substance p and Calcitonin Gene Related peptide Accelerate the Development and Fibrogenesis of endometriosis// Scientific RepoRts (2019) 9:2698
4. Orellana R., Garcia-Solares J., Donnez J., van Kerk O., Dolmans MM., et al. Important role of collective cell migration and nerve fiber density in the development of deep nodular endometriosis. Fertil Steril. 2017 Apr;107(4). p. 987-995.
5. Cuevas M., Cruz M. L., Ramirez A.E., Flores I., Thompson K.J., et al. Stress During Development of Experimental Endometriosis Influences Nerve Growth and Disease Progression. Reprod Sci. 2018 Mar; 25(3). p.347-357.

6. Miller E.J., Fraser I.S. *The importance of pelvic nerve fibers in endometriosis. Womens Health (Lond). 2015 Aug;11(5):611-8.*
7. Christian M. *The Human Endometrium Studies on Angiogenesis and Endometriosis. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine 1299. 2017. P. 1 – 116*
8. Arnold J., Barcena de Arellano M.L., Rüster C., Vercellino G.F., Chiantera V., Et al. *Imbalance between sympathetic and sensory innervation in peritoneal endometriosis. Brain Behav Immun. 2012 Jan;26(1):132-41. doi: 10.1016/j.bbi.2011.08.004. Epub 2011 Aug 25.*
9. Medin M. G., Lebovic D. I. *Endometriosis-associated nerve fibers and pain. Acta Obstet Gynecol Scand. 2009;88(9):968-75. doi: 10.1080/00016340903176826.*