

**М.В. Медведєв,
В.О. Потапов,
П.І. Польціков**

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРФУЗІЇ МІОМАТОЗНОЇ МАТКИ ДО ТА ПІСЛЯ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра акушерства і гінекології
(зав. – д.мед.н., проф. В.О. Потапов)

Ключові слова: лейоміома матки,
консервативна міомектомія,
емболізація маткових артерій,
агоністи ГнРГ, доплерометрія,
перфузія тканин

Key words: uterine leiomyoma,
myomectomy, uterine arteries
embolization, GnRH agonists,
doppler, tissue perfusion

Резюме. В дослідженні принимала участь 81 жінчина, из них 15 практично здорових жіночин составили контрольную групу. В основные групи вошли 66 больных с лейомиомой матки. Была проведена оценка васкуляризации и перфузии миомы матки и неизмененного миометрия в зависимости от схемы применения агонистов ГнРГ – сразу перед инвазивным лечением или за 2-3 месяца до лечения. На фоне длительного использования а-ГнРГ достоверно снижалась васкуляризация и перфузия миомы матки и миометрия. При кратковременном действии а-ГнРГ за счет гиперэстрогении наблюдалось усиление перфузии тканей. Миометрий способен гораздо быстрее восстанавливать перфузию и васкуляризацию после эмболизации маточных артерий в сравнении с тканью лейомиомы. Рецидивы миомы ассоциированы с повышением перфузии миоматозного узла ($r=0,91$), а также миометрия ($r=0,74$).

Summary. The study involved 81 women, of whom 15 healthy subjects were in the control group. 66 women with uterine leiomyoma were in prospective groups. The estimation of vascularization and perfusion of uterine fibroids and myometrium depending on the pattern of GnRH agonists use – just before invasive treatment or 2-3 months prior to treatment were performed. Long-term use of GnRH-a significantly decreased vascularization and perfusion of uterine fibroids and myometrium. In a short-term effect of GnRH-a at the expense of hyperestrogenia tissue perfusion increased. Perfusion and vascularization of myometrium after uterine artery embolization is able to be recovered much faster than leiomyoma tissue. Relapses are associated with increased uterine myoma node perfusion ($r=0,91$), and myometrium ($r =0,74$) as well.

Лейоміома тіла матки (ЛТМ) є найпоширенішою пухлиною жіночої репродуктивної системи, спостерігається у 20-25% жінок віком до 35 років. За останні роки відзначається підвищення захворюваності на ЛТМ у жінок молодого віку, що потребує широкого впровадження органозберігаючих методів лікування [1, 3].

Необхідною передумовою ефективного органозберігаючого лікування ЛТМ є не лише удосконалення самої методики, але й заходи, спрямовані на зниження кількості рецидивів міоми, відновлення репродуктивної функції, покращення якості перебігу вагітності та забезпечення фізіологічного пологорозрішення. Одним з методів покращення результатів міомектомії є розроблена нами методика застосування агоністів гонадотропін-релізінг гормонів (а-ГнРГ), заснована на їх так званому flare-up ефекті, який характеризується супрафізіологічним підвищенням рівня естрадіолу, що спричиняє вазоди-

лятацію і активізацію мітотичних та синтетичних процесів у клітинах міоми. Це підвищує чутливість клітин міоми до ішемії, яка спричинюється оклюзією маткових артерій під час міомектомії. Застосування методики дозволило вірогідно знизити частоту рецидивів ЛТМ [2,4,5].

Провідне місце в діагностиці патології органів малого тазу посідає ультразвуковий метод обстеження (УЗД). Застосування доплерометрії, кольорового доплерівського картування, енергетичного доплеру та можливостей вивчення перфузії тканини в одиниці об'єму надали можливість оцінювати особливості кровопостачання міоми та нормального міометрію до та після різних методів лікування.

Метою дослідження була оцінка особливостей перфузії міоматозної матки у жінок із застосуванням різних схем використання а-ГнРГ та інвазивного лікування лейоміоми матки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У клінічному дослідженні, яке проводилось на базі КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» з 2007 по 2012 рік брала участь 81 соматично практично здорова жінка репродуктивного віку. Контрольну групу (група 1) склали 15 практично здорових жінок. Групу 2 склали 42 хворих на ЛТМ, що піддалися одному з видів міомектомії, які за допомогою рандомізації та стратифікації за віком були розділені на підгрупи: підгрупа 2a включила 14 жінок, яким була призначена запропонована методика; у підгрупу 2b увійшли 12 жінок, яким були використані а-ГнРГ до операції; підгрупу 2c склали 16 жінок, яким не призначалася передопераційна підготовка. Групу 3 склали 24 хворі на ЛТМ, що піддалися ЕМА, які за допомогою рандомізації були розділені на підгрупи: підгрупа 3a включила 11 жінок, яким була призначена запропонована методика; у підгрупу 3b увійшли 13 жінок, яким не призначалася гормональна передопераційна підготовка.

Суть запропонованої методики полягала у призначенні а-ГнРГ (гозерелін ацетат 3,6 мг) підшкірно на 1-3 день менструального циклу, після чого суттєво підвищуються рівні ФСГ та естрадіолу за рахунок підсиленої стимуляції рецепторів ГнРГ гіпофіза. Консервативна міомектомія з обов'язковою перев'язкою маткових артерій або ЕМА була призначена на 5-10 добу після ін'єкції препарату на тлі гіперестрогенії. Оскільки перев'язка маткових артерій та ЕМА певною мірою впливає на нормальний міометрій, у тому числі міометрій, який потрапив у зону післяопераційного рубця на матці, у післяопераційному періоді у жінок підгруп «а» застосовувались протеолітичні ферменти у вигляді ректальних супозиторіїв (стрептокіназа 15000 МО, стрептодорназа 1250 МО) щодоби протягом місяця.

Після міомектомії жінки, які отримували а-ГнРГ, продовжували отримувати цей препарат протягом 2-3 місяців. Жінки з підгруп «с» не отримували гормональної терапії.

УЗД проводилось у фолікулярну фазу напередодні інвазивного лікування, а також через 1, 3, 6, 12 місяців після операції. Подальше обстеження проводилось щорічно.

Ультразвукове дослідження проводилось на ультразвуковому діагностичному сканері Medison Sonoace X8 (Корея). Тканинну перфузію міометрію, ендометрію та ЛТМ вивчали за допомогою методики 3D-PDA (Three-dimensional power Doppler angiography), яка входить в програму VOCAL (Virtual Organ Computer-Aided

Analysis). У ручному режимі ділянки міометрію та міоми вимірювалися у сагітальній та фронтальній площинах. Для кожної площини було зроблено 12-20 зрізів матки. Програма VOCAL автоматично розраховувала об'єм міометрію та міоматозних вузлів у мл. Розраховувався індекс васкуляризації (VI), який вимірює кількість кольорових вокселів у об'ємі. Він відображає кількість судин у тканині та визначається як відсоток (%). Індекс потоку (FI) відповідає середньому значенню кольору кольорових вокселів у об'ємі, що вивчається, та вказує на середню інтенсивність кровотоку. Він визначався як число від 0 до 100. Індекс потоку васкуляризації (VFI) – це середнє значення кольору усіх вокселів досліджуваного об'єму. Отже, VFI відображає як васкуляризацію, так і кровотік або перфузію тканини. VFI також визначався як число від 0 до 100.

Отримані дані оброблялися на ЕОМ за допомогою програми Statistica 8 (StatSoft, США). У дослідженні було прийнято рівень статистичної значущості $p < 0,05$. Для порівняння досліджуваних груп використовувалися точний критерій Фішера та критерій χ^2 . Також було проведено кореляційний аналіз Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як представлено в таблиці 1, міоматозні вузли підгрупи «а», де був гіперестрогенний фон, характеризувалися найвищими показниками перфузії тканин та швидкості кровотоку порівняно з іншими підгрупами. Кількість судин в об'ємі тканини не перевищувала суттєво показники підгруп, де не використовувалась гормональна терапія.

Найменші індекси кровопостачання міоматозного вузла спостерігались у підгрупі 2b, де відбувалось статистично значуще зменшення щільності мікросудин, уповільнення кровотоку та, відповідно, зменшення перфузії міоматозної тканини порівняно з рештою підгруп міомектомії ($p < 0,05$). Це, безперечно, зумовлено гіпоестрогенною дією тривалого передопераційного застосування а-ГнРГ.

При порівнянні кровопостачання міоматозних вузлів із кровопостачанням незміненого міометрію (табл. 2) було продемонстроване його суттєве перевищення в нормальному міометрії. Так, середні значення VI в незміненому міометрії перевищували в 2,47 разу цей показник в міоматозних вузлах; середні значення FI в незміненому міометрії перевищували в 2,17 разу цей показник у міоматозних вузлах; середні значення VFI в незміненому міометрії перевищували в 4,47 разу цей показник у міоматозних вузлах.

**Характеристики кровотоку домінантного вузла лейоміоми матки
досліджуваних груп до лікування, $M \pm m$**

Параметр	Група 1 (n=15)	Група 2 (n=42)			Група 3 (n=24)	
		підгрупа 2a (n=14)	підгрупа 2b (n=12)	підгрупа 2c (n=16)	підгрупа 3a (n=11)	підгрупа 3b (n=13)
VI	–	3,45±0,21	2,15±0,25*	3,24±0,31	3,59±0,24	3,37±0,43
FI	–	13,7±1,6	7,7±1,4*	10,8±1,2	14,7±1,4 **	9,9±1,3
VFI	–	1,15±0,17	0,55±0,09*	0,85±0,11	1,35±0,18	0,95±0,14

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з підгрупами «а» та «с» при $p < 0,05$, ** – різниця вірогідна порівняно з підгрупою 3b при $p < 0,05$

VI в нормальному міометрії значно швидше реагував на естрогенну стимуляцію порівняно з міоматозною тканиною, опосередковано вказуючи на більш швидкі процеси ангіогенезу та неангіогенезу, які можуть відбуватися в незміненому міометрії. Інше пояснення – більш виражена дилатація дрібних артеріальних судин міометрію, які стають «помітними» для доплерометричного пристрою. Це говорить про те, що адаптаційні можливості нормального міометрію значно перевищують здатності міоматозних вузлів. Цим можна пояснити значно більшу чутливість до ішемії міоматозних вузлів порівняно з незміненим міометрієм через розвинуті компенсаторно-приспосувальні можливості останнього.

лерометричного пристрою. Це говорить про те, що адаптаційні можливості нормального міометрію значно перевищують здатності міоматозних вузлів. Цим можна пояснити значно більшу чутливість до ішемії міоматозних вузлів порівняно з незміненим міометрієм через розвинуті компенсаторно-приспосувальні можливості останнього.

Характеристики кровотоку міометрію досліджуваних груп до лікування, $M \pm m$

Параметр	Група 1 (n=15)	Група 2 (n=42)			Група 3 (n=24)	
		підгрупа 2a (n=14)	підгрупа 2b (n=11)	підгрупа 2c (n=11)	підгрупа 3a (n=11)	підгрупа 3b (n=13)
VI	5,62±0,42	9,25±0,29	5,23±0,24*	7,58±0,34	10,63±0,31	6,35±0,26
FI	19,4±2,2	28,3±2,4	18,4±1,5*	25,6±2,7	26,2±3,1	24,8±3,5
VFI	2,57±0,76	5,68±0,25	2,87±0,23*	4,28±0,22	4,95±0,51	3,92±0,43

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з підгрупами «а» та «с»

При порівнянні показників кровопостачання незміненого міометрію до лікування та через місяць після лікування було виявлено, що показники знижувались у випадках їх значного підвищення до інвазивного лікування, але не знижувались нижче, ніж показники у жінок контрольної групи.

Важливим спостереженням є кращі показники перфузії міометрію у підгрупах «а», хоча ця різниця і не була статистично вірогідною при порівнянні із рештою підгруп ($p > 0,05$). Особливо показовими були індекси перфузії у підгрупі 2a, де, як відомо, була виконана перев'язка маткових артерій на відміну від підгруп 2b та 2c. Це, на

нашу думку, забезпечувалось позитивною дією протеолітичних ферментів на реологічні властивості крові, а також на елімінацію мікрозгортків, що зумовило наявність більшої кількості працюючих судин в міометрії. Застосування ферментних препаратів допомагало збільшити кровопостачання у зоні рубця. Це зумовлювало покращення процесів регенерації та міцності рубця при подальшій вагітності. Крім того, використання протеолітичних ферментів збільшувало швидкість елімінації невеликих гематом, формування яких було неминучим при наявності інтрамуральних вузлів, що покращувало перебіг післяопераційного періоду.

Характеристики кровотоку міометрію досліджуваних груп через місяць після лікування, $M \pm m$

Параметр	Група 1 (n=15)	Група 2 (n=42)			Група 3 (n=32)	
		підгрупа 2a (n=14)	підгрупа 2b (n=12)	підгрупа 2c (n=14)	підгрупа 3a (n=11)	підгрупа 3b (n=13)
VI	5,37±0,36	7,13±0,16	5,43±0,28	6,63±0,29	6,67±0,26	6,36±0,27
FI	18,3±2,4	21,4±1,8	17,9±1,5	19,4±2,2	19,8±3,6	17,4±2,8
VFI	2,57±0,57	3,34±0,18	2,53±0,25	2,32±0,20	3,35±0,42	3,26±0,36

Примітка: вірогідної різниці виявлено не було

Якщо подивитися на рис. 1, видно, що після різкого зниження перфузії домінантного міоматозного вузла у жінок груп ЕМА з часом відбувалось незначне, але поступове збільшення перфузії. Через 2 та 3 роки спостереження різниця поміж підгрупами 3a та 3b набувала вірогідної різниці ($p < 0,05$). При аналізі частоти

рецидивування у цих підгрупах було виявлено статистичне значуще підвищення кількості рецидивів та неефективності методу у підгрупі 3b ($p < 0,05$). При проведенні кореляційного аналізу отримано дуже сильний позитивний кореляційний зв'язок поміж рецидивом міоми та вираженістю перфузії домінантного вузла ($r = 0,91$).

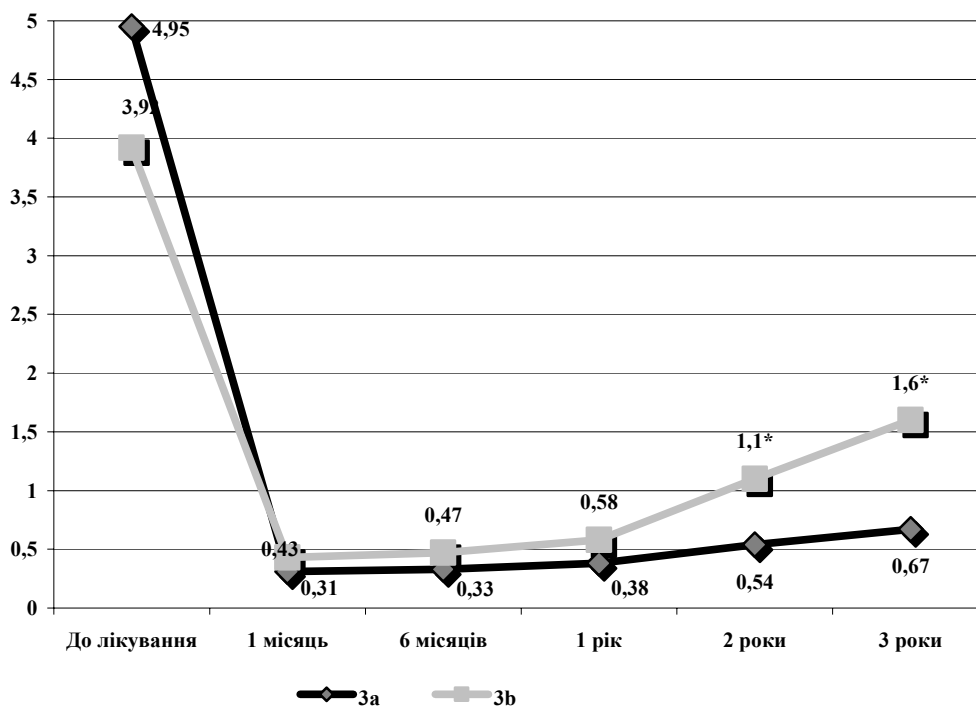


Рис. 1. Перфузія домінантних міоматозних вузлів жінок групи 3 протягом періоду спостереження

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з підгрупою 3a при $p < 0,05$

Перфузія незміненого міометрію також знижувалась у досліджуваних жінок після лікування, але не настільки виражено, як перфузія міоматозних вузлів (рис. 2). Протягом періоду спостереження спостерігалася чітка тенденція до

зростання середніх значень перфузії незміненого міометрію серед досліджуваних жінок. Проведення кореляційного аналізу залежності наявності рецидиву лейоміоми матки та вираженості перфузії незміненого міометрію показало силь-

ний позитивний кореляційний зв'язок ($r=0,74$). Отже, збільшення перфузії нормального міо-

метрію асоційоване з підвищеним ризиком виникнення рецидиву лейоміоми матки.

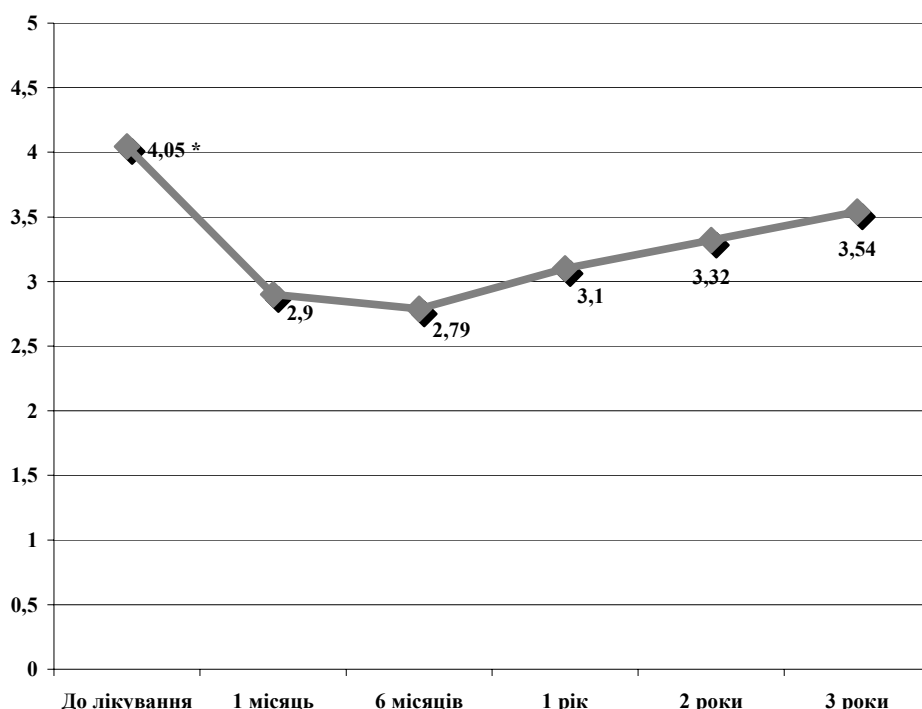


Рис. 2. Перфузія міометрію жінок досліджуваних груп протягом періоду спостереження

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з періодами спостереження через 1, 6 та 12 місяців після лікування при $p < 0,05$

ВИСНОВКИ

1. Таким чином, тривале застосування а-ГнРГ знижувало перфузію домінантного міоматозного вузла в 1,55 разу, зменшувало індекс васкуляризації – в 1,51 разу, індекс потоку – в 1,4 разу. А також перфузію нормального міометрію – в 1,49 разу, індекс васкуляризації – в 1,45 разу, індекс потоку – в 1,39 разу порівняно з жінками, у яких не використовувалась гормональна терапія.

2. Застосування запропонованої методики підвищувало перфузію домінантного міоматозного вузла в 1,35 разу, індекс потоку – в 1,27 разу та практично не змінювало індекс васкуляризації. А також підвищувало перфузію нормального міометрію – в 1,33 разу, індекс васкуляризації – в 1,22 разу і та індекс потоку – в 1,11 разу порівняно з жінками, у яких не використовувалась гормональна терапія.

3. Незмінений міометрій характеризується значно більшою васкуляризацією та перфузією, ніж тканина лейоміоми. Так, середні значення VI в незміненому міометрії перевищували в 2,47 разу цей показник у міоматозних вузлах; середні

значення FI в незміненому міометрії перевищували в 2,17 разу цей показник у міоматозних вузлах; середні значення VFI в незміненому міометрії перевищували в 4,47 разу цей показник у міоматозних вузлах.

4. Лігування або емболізація маткових артерій не призводила до зменшення васкуляризації та перфузії нормального міометрію у жінок підгруп «а», що зумовлено дією протеолітичних ферментів, призначених за запропонованою схемою.

5. При проведенні кореляційного аналізу отримано дуже сильний позитивний кореляційний зв'язок поміж рецидивом міоми та вираженістю перфузії домінантного вузла ($r=0,91$), а також рецидивом міоми та вираженістю перфузії незміненого міометрію ($r=0,74$).

6. Перспективою подальших досліджень є вивчення особливостей кровопостачання нормального міометрію з метою прогнозування рецидивів лейоміоми матки після інвазивних методів лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Камінський В.В. Збереження репродуктивного здоров'я жінки – основа формування здорової нації / В.В. Камінський, Л.Б. Маркін, С.І. Жук // Здоров'я України.-2008.- № 9.-С. 58-59.
2. Медведєв М.В. Предиктори рецидивування лейоміоми матки після емболізації маткових артерій / М.В. Медведєв, В.О. Потапов, Н.К. Рубан // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.-2011.- №1.-С. 157-160.
3. Современные аспекты органосохраняющей терапии лейомиомы матки / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Д.М. Могилевский [и др.] // Репродуктивное здоровье женщины.- 2006.-Т.25, № 1.- С. 123-129.
4. Bischof J. A parametric study of freezing injury in ELT-3 uterine leiomyoma tumour cells / J. Bischof, W. Fahssi, D. Smith // Hum. Reprod.-2001.- Vol.16, N2. - P. 340-348.
5. Isonishi S. Analysis of prognostic factors for patients with leiomyoma treated with uterine arterial embolization / S. Isonishi, R.L. Coleman, M. Hiramama // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2008. -Vol. 198, N 3. - P. 271-276.

