

Л.В. ПОКУЛЬ, И.Д. ЕВТУШЕНКО, Л.А. КОЛОМИЕЦ, Н.В. ПОРХАНОВА, Т.В. ИВАНОВА

Краснодарский краевой клинический онкологический диспансер

Сибирский государственный медицинский университет

НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск

Оценка влияния хирургических и комбинированных методов лечения рака тела и шейки матки на уровень локального кровотока влагалища у женщин в состоянии постовариоэктомии

Покуль Лилиана Викторовна

кандидат медицинских наук

врач-онколог-гинеколог 10 онкологического отделения Краснодарского краевого клинического онкологического диспансера 350040, Краснодар, ул. Димитрова, 146 тел.: 8 918-445-47-44, e-mail: liliana_v_p@mail.ru

Проведено изучение локального кровотока у женщин репродуктивного возраста в состоянии медикаментозной и хирургической менопаузы посредством доплерографии. Установлено наличие нарушений в кровоснабжении влагалищной трубки у пациенток в состоянии овариоэктомии после примененных хирургических методов лечения. Женщины, которым лечение основной патологии проводилось только методиками неинвазивного характера, степень кровоснабжения влагалищной трубки сохранена, но достоверно отличается от группы здоровых женщин.

Ключевые слова: рак тела и шейки матки, менопауза, лечение, системный кровоток, доплерография.

L.V. POKUL, I.D. EVTUSHENKO, L.A. KOLOMIETS, N.V. PORKHANOVA, T.V. IVANOVA

Estimation of influence of the surgical and combined methods of treatment of the cancer of the body and cervix uteri on the level of the local blood-groove of the vagina at women in condition postovarioectomy

Studying of local blood-groove at women of reproductive age in a condition medicamentous and surgical menopause by means of doplerography is lead. Presence of infringements in blood supply vaginal tubes at patients in a condition ovarioectomy after the applied surgical methods of treatment is established. Women with whom treatment of the basic pathology was spent only by techniques of noninvasive character, the degree of blood supply vaginal tubes is kept, but authentically differs from group of healthy women.

Keywords: cancer of body and cervix uteri, nenopause, treatment, system blood-groove, doplerography.

Изучение и своевременная коррекция патологических симптомов, сопутствующих медикаментозной и хирургической менопаузе, определяют круг вопросов в работе акушеров-гинекологов и смежных специалистов [8]. Использование современных высокотехнологичных методик обследования позволяет в короткие сроки определить степень поражения и «поломки» в организме пациента. Наиболее освоенным из

таких методик является доплерография, одно из направлений ультразвуковой диагностики [4, 6, 9, 10, 13]. Кроме отображения информации в виде доплеровского спектра и/или доплеровской кривой, возможно получение цветowych картограмм. Данный режим получил название «цветное доплеровское кодирование». Метод доплерографии внес неоценимый весомый вклад в гинекологическую практику с точки зрения



диагностики различных патологических состояний [4, 6]. Несмотря на имеющийся широкий потенциал исследований, посвященных доплерографической гемодинамике у женщин в различные возрастные периоды ее жизни [7, 11], работ, посвященных изучению локального кровотока у женщин в состоянии тотальной овариэктомии и медикаментозной супрессии яичников, на сегодняшний день мы не встретили.

Цель исследования: изучение локального кровотока у женщин репродуктивного возраста в состоянии медикаментозной и хирургической менопаузы посредством доплерографии.

Материалы и методы исследования. В работе представлены результаты клинического наблюдения, лабораторного и инструментального обследования 354 женщин в состоянии постовариэктомии медикаментозного и хирургического генеза. Критериями включения в исследование явились: информированное согласие женщины, постовариэктомический синдром, развившийся после проведенного этиопатогенетического лечения по поводу рака тела и шейки матки, репродуктивный возраст женщины. Критериями исключения расценивались онкозаболевания других локализаций, рецидив или прогрессирование основного заболевания, возраст, превышающий 45 лет. В основную группу I (n=85) вошли пациентки после проведенного хирургического лечения (простая, расширенная экстирпация матки с придатками по Вертейму, Бохману). В основную II группу (n=131) вошли женщины, пролеченные комбинированными методиками (оперативное лечение в сочетании с лучевой – СЧЛ и полихимиотерапией – ПХТ). Основная III группа (n=70) включала пациенток, находившихся в медикаментозной менопаузе после сочетанной лучевой терапии. В IV группу (группа сравнения, n=68) вошли женщины с доброкачественными заболеваниями внутренних гениталий, получившие хирургическое лечение в объеме простой экстирпации матки с придатками. С целью детализации полученных показателей в группу сравнения были введены здоровые женщины репродуктивного возраста (n=43 чел.). Соответственно IV группа была подразделена на две подгруппы: подгруппа IV «а» — пациентки в состоянии постовариэктомии; подгруппа IV «б» — здоровые женщины. Обследование пациенток подгруппы IV «б» проводилось в лютеиновую фазу менструального цикла.

План обследований включал сбор клинико-анамнестических данных, а также комплекс лабораторных, инструментальных методик: иммуноферментное исследование гормонов крови; доплерография сосудов влагалища; сбор и статистическая обработка полученных результатов.

Изучение уровня эстрадиола в плазме крови проведено с помощью твердофазного (гетерогенного) иммуноферментного анализа с использованием наборов «Ebot» (США) и «Labsystem» (Финляндия). Исследования проводились на базе иммуноферментной лаборатории КМЛДО КДЦ г. Краснодар (зав. лаб. Ф.П.Тен). Результаты регистрировались при помощи спектрофотометра «Multiscan». Материалом для исследования служила сыворотка венозной крови пациенток.

Допплерометрия сосудов влагалища с изучением максимальной скорости кровотока в систолу, изучением индекса резистентности проведена на аппарате «Алока-3500», «Siemens G 50» при помощи эндовагинального конвексного датчика с частотой 5 МГц.

Математическая обработка включала расчеты средней арифметической (М), стандартного отклонения (σ) и ошибки средней (m). Статистическая достоверность полученных данных определялась с применением параметрического критерия Стьюдента (t-критерий). Для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости анализируемого признака применен многофункциональный критерий углового преобразования Фишера (Ф*-критерий). Теснота связи между двумя взаимозависимыми переменными определялась с применением линейного коэффициента корреляции Пирсона (r-критерий). Надежность коэффициента «г» проверялась по t-критерию Стьюдента согласно формуле: $t_{\text{эмп}} = r \cdot (\sqrt{n-3})$. Для всех результатов исследований различия считались достоверными при уровне значимости 95,0% ($p < 0,05$), при значении рассчитываемого критерия в диапазоне 95,0-90,0% проявление исследуемого признака рассматривалось как тенденция.

Результаты исследования.

Средний возраст пациенток I, II, III групп с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$) ниже, чем пациенток IV группы. В I группе средний возраст составил $39,2 \pm 0,59$ ($\sigma = 5,45$), в группе II — $38,17 \pm 0,54$ ($\sigma = 6,14$); в группе III — $37,09 \pm 0,71$ ($\sigma = 5,94$) и в группе сравнения подгруппы «а» — $42,8 \pm 0,32$ ($\sigma = 2,64$), тогда как в подгруппе «б» — $39,63 \pm 0,44$.

Изучение особенностей локального кровотока у женщин в состоянии хирургической и медикаментозной менопаузы посредством доплерографии обнаружило достоверно значимые различия в состоянии сосудистого русла у женщин обследуемых групп (см. табл. 1).

Таблица 1.

Показатели линейных параметров (количественных) доплерометрии сосудов влагалища ($M \pm m$)

Группы	Индекс резистентности	Скорость кровотока
I группа	$0,73 \pm 0,009 (\sigma = 0,09)^*$	$11,82 \pm 0,36 (\sigma = 3,32)^*$
II группа	$0,76 \pm 0,01 (\sigma = 0,09)^{*,*}$	$9,90 \pm 0,21 (\sigma = 2,45)^*$
III группа	$0,64 \pm 0,01 (\sigma = 0,11)^{*,**}$	$13,92 \pm 0,48 (\sigma = 3,99)^*$
IV «а» подгруппа	$0,75 \pm 0,01 (\sigma = 0,09)^{**}$	$11,94 \pm 0,41 (\sigma = 3,36)^*$
IV «б» подгруппа	$0,64 \pm 0,02 (\sigma = 0,11)^{*,**}$	$17,14 \pm 0,64 (\sigma = 3,60)^{**}$

Примечание: *достоверность различий скорости кровотока t-критерий Стьюдента при сравнении I, II, IV «а» групп с III ($p < 0,01$; $p < 0,001$);

** достоверность различий скорости кровотока t-критерий Стьюдента при сравнении I, II, III групп с IV «б» ($p < 0,001$);

*достоверность различий индекса резистентности t-критерий Стьюдента при сравнении I и III, IV «б» с группой I ($p < 0,001$);

** достоверность различий индекса резистентности t-критерий Стьюдента при сравнении III и IV «а»; II и IV «б» ($p < 0,001$).

При сравнении значений пиковой систолической скорости обнаружены статистически значимые различия между груп-

пами. Так, в III группе скорость кровотока достоверно выше, чем в I группе (при $t_{\text{мп}}=3,55$ $p<0,01$). Уровень различий в сравнении показателей III группы и подгруппы IV «а» $t_{\text{мп}}=3,1$ ($p<0,01$). При сравнении II и III групп $t_{\text{мп}}=7,69$ ($p<0,001$). Обнаружены на высоко достоверном уровне различия скорости кровотока между основными группами I, II, III и подгруппой IV «б»: $t=7,28$; $10,8$; $4,07$ соответственно ($p<0,001$).

Сравнение показателей индекса периферического сопротивления IR обнаружило статистически достоверные отличия между I и III группами ($t_{\text{мп}}=9,47$; $p<0,001$); I и IV «б» ($t_{\text{мп}}=4,09$; $p<0,001$). Однако, при сравнении исследуемого показателя в группах I и IV «а» различия интерпретируются как тенденция ($t_{\text{мп}}=1,42$; $p<0,1$).

На высоко достоверном уровне выявлены различия в показателях индекса резистентности между группами II и III; III и IV «а»; II и IV «б»: $t_{\text{мп}}=8,57$; $7,8$; и $5,45$ соответственно ($p<0,001$). Не установлено значимого различия в уровне диагностических значений IR между группами II и IV «а» (при $t_{\text{мп}}=0,71$ $p>0,05$) и между группами III и IV «б».

Полученные результаты свидетельствуют о сохраненном кровотоке влагалища на удовлетворительном уровне у пациенток, пролеченных только сочетанными лучевыми и полихимиотерапевтическими методами. Максимальная систолическая скорость локального кровотока влагалища в III группе достоверно отличалась от остальных исследованных групп, за исключением подгруппы IV «б» (здоровые женщины), показатели скорости кровотока в которой находились на максимально высоких значениях ($17,14\pm 0,64$).

Сравнения индексов резистентности свидетельствовали также о выраженных изменениях в сосудистой стенке артериол влагалища у пациенток I, II групп и группы сравнения IV, тогда как показатель IR III группы демонстрировал сосудистое сопротивление, отличное от остальных групп, и по значениям не отличающееся от группы здоровых женщин IV «б». Однако, в III группе в целом по сравнению с IV «б» группой наблюдалось достоверно более выраженное снижение локального кровотока по показателю максимальной систолической скорости (при $t_{\text{мп}}=4,07$ $p<0,001$).

Исследование уровня эстрадиола в сыворотке крови

Изучение уровня эстрадиола в сыворотке крови обнаружило достоверно значимые различия между группами. Логично предположить, что у женщин в состоянии хирургической менопаузы, с удаленными яичниками уровень эстрадиола должен находиться на низких значениях, тогда как у пациенток в состоянии медикаментозной менопаузы, яичники которых подверглись воздействию лучевой и химиотерапии, но все же не удалены — уровень периферических стероидных половых гормонов, в частности эстрадиола, должен превышать показатели у больных с хирургической менопаузой. В I группе показатель эстрадиола равен $32,27\pm 3,31$, во II группе — $32,05\pm 2,37$; в III группе — $47,24\pm 4,6$ а в подгруппах IV «а» и IV «б» — $31,28\pm 2,44$ и $354,5\pm 31,03$ соответственно. При сравнении показателей эстрадиола обнаружены статистически значимые различия между группами IV «а» и III (при $t=3,07$ $p<0,01$). Также различались показатели уровня эстрадиола группы сравнения IV «б» и всех основных групп: I, II, III ($p<0,001$).

Полученные результаты дают основание говорить о существенных различиях в продукции эстрадиола у пациенток III и IV групп. В I и II группах уровень эстрадиола также превы-

шал значения показателей группы IV «а», однако статистически достоверных различий между ними выявлено не было ($t=0,02$ и $t=0,2$, т.е. $p>0,05$). По нашему мнению, превышения концентраций эстрадиола в I, II группах связано с наличием в данных выборках около половины женщин с ожирением: индекс массы тела выходил за границы 30 у 45,0% и 47,0% женщин соответственно, что обуславливало усиление ароматазной активности стероидгенеза.

Корреляционный анализ позволил установить на высоком уровне достоверности ($p<0,001$) корреляции средней силы выраженности между уровнем эстрадиола и максимальной систолической скоростью локального кровотока влагалища (см. табл. 2).

Таблица 2.

Корреляционная матрица показателей эстрадиола и максимальной систолической скорости

Группы	Эстрадиол/пиковая систолическая скорость		
	r	t;	p<
I	0,497	4,50	0,001
II	0,482	5,45	0,001
III	0,507	4,15	0,001
IV «а»	0,554	4,46	0,001
IV «б»	0,527	3,30	0,001

Полученные результаты корреляционных связей между уровнем эстрадиола и пиковой систолической скоростью свидетельствуют о непосредственном влиянии эстрогенной насыщенности на степень снижения и изменения локального кровотока влагалища у женщин в состоянии постовариоэктомии различного генеза.

Обсуждение:

Изучение локального кровотока влагалищной трубки проведено при помощи цветного доплеровского кодирования (ЦДК), которое базируется на способности метода выявлять как доплерографические характеристики потоков в кровеносных сосудах, так и показатели скоростей в них при различных патологических состояниях [4]. Возможности ЦДК позволяют локализовать сосуды различного диаметра [7], что подтверждено и в нашем исследовании. Пациенты III группы, у которых не применялись хирургические методы лечения основной патологии и имело место развитие только медикаментозной супрессии яичников, демонстрируют на достоверно высоком уровне различия в показателях пиковой систолической скорости в сравнении с группами I, II и IV «а». Следует принимать во внимание факт катастрофического снижения уровня перфузии эстрогенов у женщин в состоянии хирургической менопаузы, как следствие снижение и часто прекращение продукции факторов роста фибробластов, факторов сосудистого эндотелия [12]. В проведенном фрагменте нашего исследования полученные результаты демонстрируют достоверные различия в пиковой скорости кровотока между группами, что согласуются с данными литературы. В частности, пиковая систолическая скорость I группы соответствовала $11\pm 0,36$, во II группе — $9,90\pm 0,21$, тогда как в III группе соответствующий показатель находился на границе $13,92\pm 0,48$. Однако,



значения пиковой систолической скорости группы здоровых женщин IV «b» демонстрируют достоверно значимые различия со всеми группами, включая и III группу. По нашему мнению, выраженные изменения в локальном кровотоке у пациенток I, II и группы сравнения IV «a» связаны, с одной стороны, с наличием тотальной овариоэктомии и как исход — тяжелой гипоестрогенией, с другой стороны, с хирургическим вмешательством, повлекшим анатомическую перестройку в ангиоархитектонике влагалищной трубки [5, 8].

У женщин III группы с проведенными только химиолучевыми методами лечения онкозаболеваний, безусловно, констатировался факт урогенитальных постлучевых нарушений [3], однако отсутствие операций в анамнезе и на низком уровне, но сохраненный, стероидогенез яичников, по нашему мнению, объясняет удовлетворительный кровоток влагалища. С другой стороны, оценка и сравнение показателей пиковой систолической скорости IV «b» группы здоровых женщин и III группы, безусловно, демонстрируют значительные ухудшения микроциркуляции у пациенток данной выборки.

Показатель периферического сопротивления (индекс резистентности — IR) вариабелен по своим качественным и количественным данным и напрямую зависит от результатов пиковой систолической и минимальной диастолических скоростей кровотока [2, 4, 7]. Стоит отметить, что, по данным литературы, индекс резистентности увеличивается с возрастом менопаузы и снижается во вторую фазу менструального цикла здоровых женщин репродуктивного возраста [4, 7]. Полученные результаты демонстрировали на достоверно высоком уровне различия между I и III группами ($t_{\text{эмп.}}=9,47$; $p<0,001$); I и IV «b» ($t_{\text{эмп.}}=4,09$; $p<0,001$). Также обнаружены различия в показателях IR между группами II и III; III и IV «a»; II и IV «b» ($p<0,001$). Не установлено значимого различия в уровне диагностических значений IR между группами II и IV «a» (при $t_{\text{эмп.}}=0,71$ $p>0,05$) и между группами III и IV «b». Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о сохраненном кровотоке в группе исследования III и группе сравнения IV «b».

У женщин в состоянии естественной менопаузы основным источником эстрогенов становится эстрон. Источником же эстрогена является андростендион, синтезируемый в яичниках и надпочечниках; эстрадиола — тестостерон, синтез которого более выражен в яичниках (60%), чем в надпочечниках [8]. В дальнейшем, за счет внегонадной ароматизации в фибробластах жировой ткани, под влиянием ароматазы происходит интенсивное превращение андрогенов в эстрогены.

Снижение уровня эстрадиола в состоянии постовариоэктомии ведет к уменьшению синтеза глобулина, связывающего половые стероиды в печени, что, в свою очередь, приводит к повышению уровня свободного тестостерона. Данный факт способствует, с одной стороны, отложению избыточного жира на животе и талии, а с другой — замыкает порочный круг, приводя к внегонадной ароматизации андрогенов и повышению концентраций эстрадиола в плазме крови. Кроме того, уровень содержания эстрадиола в I и II группах, превышающий показатели группы IV «a», был связан с присутствием в выборках пациенток с диагнозом рака тела матки I-го патогенетического гормонозависимого варианта. В I группе таких женщин 40,0% (31 чел.) и во II группе — 29,8% (39 чел.). Как известно, I-й патогенетический вариант рака тела матки основывается на многообразном проявлении гиперэстрогении и сопутствующему ей ожирению [1], что в нашем исследовании согласуется

с показателями эстрадиола крови у пациенток I и II групп. Обнаруженные достоверные различия в уровне эстрадиола в III группе по сравнению с I, II и IV «a» группами, по нашему мнению, объясняются сохраненным на низком уровне синтезе стероидов яичниками, которые находились в состоянии медикаментозной супрессии.

Проведенный корреляционный анализ между уровнем содержания эстрадиола в сыворотке крови и показателями пиковой систолической скорости обнаружил на высоком достоверном уровне прямую корреляционную связь скорости кровотока и концентрации периферических эстрогенов крови [14].

Полученные результаты свидетельствуют о наличии нарушений в кровоснабжении влагалищной трубки у пациенток в состоянии овариоэктомии, отягощенных раком тела и шейки матки, после примененных хирургических методов лечения. Женщины, которым лечение основной патологии (онкозаболевания) проводилось только методиками неинвазивного характера, степень кровоснабжения влагалищной трубки по данным цветного доплеровского кодирования сохранена, но достоверно отличается от группы здоровых женщин. Таким образом, проведенное исследование локального кровотока влагалища у женщин в состоянии постовариоэктомии хирургического и медикаментозного генеза, позволяет сделать вывод о необходимости включения цветного доплеровского кодирования в алгоритм обследования пациенток с ПОЭС.

ЛИТЕРАТУРА

- Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. Ленинград. 1989. 464 с.
- Буланов М.Н., Зыкин Б.И. Доплерография в онкогинекологии. Тезисы 3 Съезда Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. М., 1999., с.55.
- Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. СПб: Фолиант. 2002. 352с.
- Зыкин Б.И., Медведев М.В. Доплерография в гинекологии. 1-е изд.- М.:РАВУЗДПГ, Реальное Время. 2000. 152с.
- Кулаков В.И., Селезнева Н. Д., Краснопольский В.И. Оперативная гинекология. М. 1990. 464 с.
- Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М.: Реальное время, 1999.
- Никитин Ю.М., Труханов А.И. Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике. Иваново: МИК., 2004. 496 с.
- Сметник В.П. Медицина Климактерия. М., 2006. 848с.
- Baker D.W.,Forster F.K.,Daigle R.E. Doppler principles and techniques in ultrasound. Its application in medicine and biology. Ed. Fry F.J. Amsterdam: Elsevier 1978; 161-287.
- Gill R.W. Pulsed Doppler with B-mode imaging for quantitative blood flow measurement. Ultrasound Med.Biol.1979; 5:223-235.
- Jane A. Bates MPhil DMU DCR Abdominal Ultrasound How, Why and When. Lead Practitioner, Ultrasound Department, St James's University Hospital, Leeds, UK., © Elsevier Limited,2004
- McKiniay S.,Brambilla D., Posner J. The normal menopause transition. Maturitas 1992; V.14: 103-104.
- Reutern G.M. Budingen H.J. Ultrasound diagnosis of cerebrovascular disease. New York : Georg Thieme Verlag. 1993; 1-36.
- Sarrel P. Ovarian hormones and vaginal blood flow: using laser Doppler velocimetry to measure effects in a clinical trial of post – menopausal women. Int J Impot Res . 1998; 91-93.