

Прогнозування виникнення дисфункції яєчників у пацієнток з лейоміомою матки великих розмірів після емболізації маткових артерій

Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Л.А. Васильченко

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

Збільшення частоти лейоміоми матки (ЛМ) у жінок репродуктивного віку сприяє більш широкому впровадженню малоінвазивних органозберігальних методик навіть у жінок з великими розмірами пухлини, зокрема емболізації маткових артерій (ЕМА). Однак у деяких випадках застосування ЕМА може спровокувати виникнення оваріальної дисфункції. Розроблений нами алгоритм і математична модель дають можливість виділити контингент жінок з ЛМ великих розмірів з високим ступенем розвитку дисфункції яєчників після ЕМА для своєчасного проведення у них профілактики оваріальної дисфункції.

Ключові слова: лейоміома матки, емболізація маткових артерій, оваріальна дисфункція.

Лейоміома матки (ЛМ) – це доброякісна пухлина із м'язових та сполучно-тканинних елементів, яка вважається найпоширенішою доброякісною пухлиною статевих органів [2, 3, 5].

В останні роки спостерігається тенденція до збільшення частоти виявлення ЛМ та «омолодження» пухлини. Крім того, ЛМ вважається одним із основних факторів безпліддя, а оперативне лікування даного захворювання часто призводить до зниження якості життя і втрати репродуктивного органа. Відомі на сьогодні органозберігальні методи лікування ЛМ не завжди дають бажаний результат, особливо за умов великих розмірів пухлини. Застосування емболізації маткових артерій (ЕМА) у лікуванні ЛМ дозволяє розширити можливості у реалізації ефективної органозберігальної протипухлинної терапії. Однак залишається дискусійним питання щодо використання даного методу у жінок фертильного віку з репродуктивними планами, оскільки у деяких жінок після виконання ЕМА може виникнути гіпофункція яєчників [1–7].

З метою прогнозування ймовірності виникнення дисфункції яєчників у пацієнток з ЛМ великих розмірів після ЕМА нами розроблено алгоритм та створена математична модель прогнозу.

В якості математичної моделі використано метод покрокового дискримінантного аналізу, що дозволяє виявити вірогідність різниці між групами порівняння за величиною F статистики Фішера, розробити алгоритм прогнозу і провести математичне моделювання. Саме метод багатфакторного математичного аналізу з урахуванням усіх найбільш інформативних чинників та варіантів їх вираженості сприяє створенню даної прогностичної моделі. Застосування цього методу дає можливість прогнозувати не лише факт виникнення дисфункції, а й ступінь ймовірності її настання, а це дуже важливо для подальшого створення індивідуалізованих заходів профілактики та виділення груп ризику.

За допомогою спеціально розробленої анкети обстежено 118 жінок з ЛМ великих розмірів (дослідна ретроспективна група), яким була проведена ЕМА в якості монотерапії або у

складі комбінованого лікування. Методом покрокового дискримінантного аналізу з 67 проаналізованих факторів визначено 12 факторів ризику, які мали найбільш виражений вплив на ризик розвитку дисфункції яєчників у жінок після ЕМА, та їхня індексація, що наведено в табл. 1.

Отримані дискримінантні функції прогнозування ймовірності настання дисфункції яєчників мали наступний вигляд:

$$f_1 = -8,9 + 4,3 \cdot X_1 + 1,8 \cdot X_2 + 2,4 \cdot X_3 + 1,3 \cdot X_4 - 3,6 \cdot X_5 + 1,4 \cdot X_6 - 3,5 \cdot X_7 + 4,9 \cdot X_8 + 2,4 \cdot X_9 + 3,3 \cdot X_{10} + 5,1 \cdot X_{11} + 1,4 \cdot X_{12}; \quad (1)$$

$$f_2 = -6,3 + 2,3 \cdot X_1 + 2,3 \cdot X_2 + 3,7 \cdot X_3 + 4,5 \cdot X_4 - 0,8 \cdot X_5 + 0,3 \cdot X_6 - 2,8 \cdot X_7 + 3,1 \cdot X_8 + 4,7 \cdot X_9 + 1,7 \cdot X_{10} + 2,2 \cdot X_{11} + 1,1 \cdot X_{12}; \quad (2)$$

де f_1 – дискримінантна функція, яка визначає вірогідність виникнення цієї патології, f_2 – заперечує подібну можливість. Тому при $f_1 > f_2$, прогнозували можливість виникнення дисфункції яєчників після ЕМА; а при $f_2 > f_1$ цю можливість вважали малоімовірною.

Для визначення ступеня ризику виникнення цих ускладнень розраховували величину $F1$ за формулою:

$$F1 = \frac{1}{e^{K1} + e^{K2}}$$

Величини e^{K1} та e^{K2} визначали за допомогою табличних показників функції e^{-x} за таблицями А.К. Митропольського, де K_1 – різниця між величинами дискримінантних функцій f_1 і f_2 ; $K_2 = 0$.

На основі кривої залежності частоти виникнення дисфункції яєчників у жінок репродуктивного віку з ЛМ великих розмірів після ЕМА від величини $F1$ визначено 3 ступеня ймовірності прогнозу. При $F1 > 0,8$ ймовірність розвитку дисфункції яєчників вважали високою, при $F1 = 0,5 - 0,8$ – середньою, а при $F1 < 0,5$ – низькою. Різниця частоти виникнення дисфункції яєчників в групах низького, середнього та високого ризику (табл. 2) була вірогідною ($p < 0,001$).

Точність для групи високого ризику виникнення дисфункції яєчників у жінок репродуктивного віку з ЛМ великих розмірів після ЕМА становила 94,59%, середнього – 75,0%, а загальна точність системи склала 83,56% – з 73 жінок, у яких прогнозували виникнення дисфункції яєчників після ЕМА з високим або середнім ступенем ймовірності, вона реально спостерігалась у 61 жінки. У підгрупі з низьким ступенем ймовірності виникнення дисфункції яєчників після ЕМА (45 жінок) – дана патологія мала місце лише у 4, а у 41 пацієнтки її дійсно не було, тобто точність алгоритму у даній групі склала 91,1%.

З метою перевірки надійності розробленої моделі прогнозування нами було проаналізовано клінічний перебіг післяемболізаційного періоду у 76 жінок репродуктивного віку з ЛМ великих розмірів (контрольна ретроспективна група), з них 46 – з проявами дисфункції яєчників після

Фактори, що впливають на ризик виникнення дисфункції яєчників у пацієнток репродуктивного віку з ЛМ великих розмірів після ЕМА

Умовне позначення	Фактори ризику	Індекс
X ₁	Вік жінки	0
	– до 25 років	1
	– 26-34 роки	2
	– 35-39 років	3
X ₂	Аборти в анамнезі	0
	– не було	1
X ₃	Ускладнення під час попередніх вагітностей, пологів	0
	– не було	1
X ₄	Операції на придатках в анамнезі	0
	– не було	1
X ₅	Психоемоційний стан (оцінка типу стресостійкості)	4
	– 0-10 балів	3
	– 10-20 балів	2
	– 20-30 балів	1
X ₆	Рівень пролактину	1
	– нижче за норму	2
	– вище за норму	3
X ₇	Рівень АМГ (антимюллерів гормон), нг/мл	1
	– менше 0,1	2
	– 0,1-0,49	3
	– 0,5-0,99	4
X ₈	Кількість антральних фолікулів (за даними УЗД)	0
	– 5 і більше	1
	– 2 і менше	2
X ₉	Індекс пульсації в артеріях яєчників (за даними доплерометричного картування)	0
	– 0,44-0,85	1
	– 0,86-0,99	2
	– 1,0-1,19	3
X ₁₀	Рівень феритину крові, нг/мл	0
	– більше за 20,0	1
	– менше за 10,0	2
X ₁₁	Розміри доміантного вузла	1
	– до 10 см	2
	– більше за 15 см	3
X ₁₂	Локалізація вузла	1
	– передня стінка	2
	– задня стінка	3
	– у дні матки	4
	– у ділянці трубних кутів	5

ЕМА та 30 жінок без проявів оваріальної дисфункції (табл. 3).

Під час аналізу частоти виникнення дисфункції яєчників після ЕМА у даній групі жінок була підтверджена висока чутливість розробленого алгоритму та математичної моделі. Так, із 46 жінок репродуктивного віку з ЛМ великих розмірів, у яких діагностовано дисфункцію яєчників після консервативного лікування ЛМ методом ЕМА, у 44 жінок (95,65%) прогнозувалось її виникнення з високим або середнім ступенем імовірності, що підтверджує високу чут-

ливість прогностичної системи. Доведена також висока точність математичної моделі: з 55 жінок, у яких очікувалось виникнення дисфункції після ЕМА з високим або середнім ступенем імовірності, у 44 (80,00%) вона була діагностована. Співпадіння реально спостережених даних з теоретично очікуваними складало в групі високого ризику – 93,33%, середнього – 73,52%, а в групі пацієнток з низьким ступенем, де виникнення дисфункції яєчників не прогнозувалось, співпадіння зафіксовано в 89,39% випадків.

Наводимо приклади використання математичної моделі з

Частота виникнення дисфункції яєчників у жінок репродуктивного віку з ЛМ великих розмірів після ЕМА при ретроспективному аналізі

Ймовірність	FI	Загальна кількість	Дослідна ретроспективна група			
			Із проявами дисфункції яєчників		Без проявів дисфункції яєчників	
			Абс. число	%	Абс. число	%
Низька	<0,1	12	0	0,00	12	100
	0,1-0,2	8	0	0,00	8	100
	0,2-0,3	11	2	18,18	9	81,81
	0,3-0,4	6	1	16,66	5	83,33
	0,4-0,5	8	2	25,00	6	75,00
Усього		45	5	11,11	40	88,88
Середня	0,5-0,6	10	7	70,0	3	30,00
	0,6-0,7	15	11	73,3	4	26,67
	0,7-0,8	11	9	81,81	2	18,18
Усього		36	27	75,00 ^а	9	25,00 ^а
Висока	0,8-0,9	20	19	95,00	1	5,00
	>0,9	17	16	94,11	1	5,00
Усього		37	35	94,59 ^{а,б}	2	5,40 ^{а,б}
Всього		118	67		51	

Примітки: ^а – різниця вірогідна відносно показника групи з низькою ймовірністю ($p < 0,001$);
^б – різниця вірогідна відносно показника групи з середньою ймовірністю ($p < 0,05$).

Частота виникнення дисфункції яєчників у жінок репродуктивного віку з ЛМ великих розмірів після ЕМА у контрольній ретроспективній групі

Ймовірність	n	Розподіл жінок по групам	
		Із проявами дисфункції	Без проявів дисфункції
Низька (FI<0,5)	21	2 (9,52)	19 (90,47)
Середня (FI=0,5-0,8)	32	23 (71,87) ^а	9 (28,12) ^а
Висока (FI>0,8)	23	21 (91,30) ^{а,б}	2 (8,69) ^{а,б}
Усього		46	30

Примітки: ^а – різниця вірогідна відносно показника групи з низькою ймовірністю ($p < 0,001$);
^б – різниця вірогідна відносно показника групи з середньою ймовірністю ($p < 0,05$).

прогнозування ймовірності виникнення дисфункції яєчників у жінок репродуктивного віку з ЛМ великих розмірів після консервативного лікування ЛМ методом ЕМА:

а) при анкетуванні і обстеженні пацієнтки Г., 35 років, з ЛМ великих розмірів ($V=1074 \text{ см}^3$) (амб. карта № 1367) виявлено: вік пацієнтки 35 років ($X_1=2$); абортів в анамнезі не було ($X_2=0$); ускладнень під час попередніх вагітностей не було ($X_3=0$); операцій на придатках в анамнезі не було ($X_4=0$); при оцінюванні типу стресостійкості – високий рівень стресостійкості ($X_5=2$); рівень показника пролактину був у нормі ($X_6=2$); рівень показника АМГ був $0,98 \text{ нг/мл}$ ($X_7=3$); згідно з даними УЗД виявлено в яєчниках 3–4 антральних фолікула ($X_8=1$); згідно з доплерометричними показниками індекс пульсації в артеріях яєчників $1,03$ ($X_9=2$); рівень феритину у крові був $14,5 \text{ нг/мл}$ ($X_{10}=0$); діаметр домінантного вузла – $8,5 \text{ см}$ ($X_{10}=1$); найбільший вузол більше розташований по задній стінці ($X_{11}=2$).

Згідно з наведеними вище формулами маємо: $f_1=6,5$; $f_2=8,2$.

Оскільки $f_1 < f_2$, а $FI=0,084$, то ймовірність виникнення дисфункції яєчників не прогнозувалась. Не дивлячись на пізній репродуктивний вік, порушень функції яєчників після ЕМА у жінки не було – ні клінічно, ні за результатами

гормональних досліджень, які були у межах норми. Пацієнтка, як і планувалось, завагітніла без ускладнень через 1,5 року після проведення консервативного лікування ЛМ методом ЕМА;

б) при анкетуванні і обстеженні пацієнтки Г., 38 років (амб. карта № 3167), виявлено: вік пацієнтки 38 років ($X_1=2$); у пацієнтки були 2 абортів в анамнезі ($X_2=1$); ускладнень під час попередніх вагітностей не було ($X_3=0$); операцій на придатках в анамнезі не було ($X_4=0$); пацієнтка перебуває в постійному стресі – знижений рівень стресостійкості 32 бали ($X_5=1$); рівень показника пролактину був $35,2 \text{ нг/мл}$, вище за норму ($X_6=3$); рівень показника АМГ був $0,08 \text{ нг/мл}$, тобто $< 0,1 \text{ нг/мл}$ ($X_7=1$); згідно з даними УЗД виявлено в яєчниках 2 антральних фолікули ($X_8=2$); згідно з доплерометричними показниками індекс пульсації в артеріях яєчників $0,92$ ($X_9=1$); рівень феритину у крові був $11,3 \text{ нг/мл}$ ($X_{10}=1$); діаметр домінантного вузла – 128 мм ($10\text{--}15 \text{ см}$) ($X_{11}=2$); найбільший вузол більше розташований в ділянці трубних кутів ($X_{12}=5$).

Згідно з наведеними вище формулами маємо: $f_1=21,9$; $f_2=15,9$.

Оскільки $f_1 > f_2$, а $FI=0,91$, то ймовірність виникнення дисфункції яєчників після проведення консервативного лікування ЛМ великих розмірів у жінок репродуктивного віку

методом ЕМА прогнозувалась з високим ступенем імовірності.

У перші місяці після ЕМА почав порушуватися менструальний цикл – переважали затримки. Через 1 рік спостереження у жінки відзначається зменшення домінантного вузла до 70,0%, однак також відзначено порушення менструального циклу, що проявлялося затримками менструації, зменшенням обсягу менструації, зменшенням товщини ендометрія, спостерігається знижений рівень показників функціонального стану яєчників, за даними УЗД відзначено зниження кількості антральних фолікулів, за даними доплерометричного картування зниження кровотоку в яєчниках, зокрема збільшення індексу пульсації в артеріях яєчників до 1,09 (ІП-1,0-1,19), також відзначено зниження рівня АМГ до 0,17 нг/мл.

Прогнозирование возникновения дисфункции яичников у пациентов с лейомиомой матки больших размеров после эмболизации маточных артерий

Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Л.А. Васильченко

Увеличение частоты лейомиомы матки (ЛМ) у женщин репродуктивного возраста способствует более широкому внедрению малоинвазивных органосохраняющих методик даже у женщин с большими размерами опухоли, в частности эмболизации маточных артерий (ЭМА). Однако в некоторых случаях применение этого метода может спровоцировать возникновение овариальной дисфункции. Разработанный нами алгоритм и математическая модель дают возможность выделить контингент женщин с ЛМ больших размеров с высокой степенью развития дисфункции яичников после ЭМА для своевременного проведения у них профилактики овариальной дисфункции.

Ключевые слова: лейомиома матки, эмболизация маточных артерий, овариальная дисфункция.

ВИСНОВКИ

Таким чином, розроблений нами алгоритм і математична модель мають високу інформативність і дають можливість виділити контингент жінок з лейоміомою матки великих розмірів з високим ризиком розвитку дисфункції яєчників у випадках проведення емболізації маткових артерій (ЕМА). Висока ефективність та точність розробленого методу прогнозування дає підстави рекомендувати його для виділення груп ризику жінок, у яких можливе зниження репродуктивної функції після проведення ЕМА, та запропонувати їм інші методи лікування лейоміоми матки або своєчасне проведення профілактичних заходів з метою запобігання виникненню овариальної дисфункції та зниження їхнього репродуктивного потенціалу.

Prognosis of ovarian dysfunction following uterine arteries embolization in patients with large uterine myoma

T. Tatarchuk, N. Kosej, L. Vasil'chenko

Increased incidence of uterine myoma in reproductive age women requires wider use of minimally invasive organ saving methods even in case of large size tumors. Uterine arteries embolization (UAE) is one of most used methods for this purpose. Nevertheless, in some cases the use of UAE can cause ovarian failure. We elaborated the algorithm and mathematical model for defining patients with large size uterine myoma who have high risk of ovarian failure following UAE. These tools are aimed for timely prevention of ovarian failure in patients of high risk group.

Key words: uterine myoma, uterine arteries embolization, ovarian failure.

Сведения об авторах

Татарчук Татьяна Феофановна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 272-10-72

Косей Наталья Васильевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 272-10-72

Васильченко Лилия Анатольевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 272-10-72

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ближайшие и отдаленные результаты эмболизации маточных артерий у больных с лейомиомой матки / [Д.Ж. Максимова, Т.Е. Самойлова, Л.С. Коков и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 1. – С. 49–52.
2. Капранов С.А. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки / С.А. Карпанов, Л.А. Бокерия, Б.Г. Алякин // Руководство по рентгеноэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов. – М., 2008. – Т. 1. – С. 543–597.
3. Татарчук Т.Ф. Дифференциальные подходы к органосохраняющей терапии лейомиомы матки в различные возрастные периоды / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 4. – С. 24–28.
4. Татарчук Т.Ф. Миома матки и репродуктивная функция женщины: критическая оценка терапевтических подходов / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Т.Н. Тутченко // Репродуктивная эндокринология. – 2011. – № 1. – С. 56–63.
5. Bhavne Chittawar P; Franik S; Pouwer AW; Farquhar C (Oct 21, 2014). «Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids». The Cochrane database of systematic reviews 10: CD004638. doi:10.1002/14651858.CD004638.pub 3. PMID 25331441
6. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, Ugocsai G, Mara M, Jilla MP, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E (2012). «Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery». N. Engl. J. Med. 366 (5): 409–20.
7. Moss J, Cooper K, Khaund A, Murray L, Murray G, Wu O, et al. Randomised comparison of uterine artery embolisation (UAE) with surgical treatment in patients with symptomatic uterine fibroids (REST trial): 5-year results. BJOG. 2011 Jul;118(8):936-944. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.02952.x. Epub 2011 Apr 12.

Статья поступила в редакцию 15.04.2015