КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БЫСТРОРАСТУЩЕЙ МИОМЫ МАТКИ

Дикарёва Л.В., Шварёв Е.Г., Аюпова А.К.

Астраханская государственная медицинская академия Росздрава, Астрахань, Россия

Введение. Как известно, в структуре гинекологической заболеваемости в РФ миома матки (ММ) занимает одно из ведущих мест, а за последние годы отмечен рост частоты ММ в репродуктивном возрасте и тенденция к «омоложению» контингентов заболевших. В современной литературе выделяют две причины быстрого роста ММ: истинного, связанного с активизацией пролиферативных процессов мио-эндометрия, и «ложного», возникающего вследствие воспаления и отека узлов. Быстрорастущая ММ требует повышенной онкологической настороженности в связи с возможностью её сочетания с гиперпластическими процессами эндометрия (ГПЭ), предраком и раком эндометрия (РЭ), опухолями яичников, а также трансформации в лейомиосаркому. Выполнение неадекватного объема операции в таких случаях значительно ухудшает прогноз для больной. В этой связи весьма актуальным является поиск критериев, позволяющих максимально точно объективизировать диагноз – быстрорастущая ММ в сочетании с патологией эндометрия (Э).

В настоящее время накоплено много фактов, указывающих на избыточную активацию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и изменение активности ферментов антиокидантной защиты (АОЗ) при ряде патологических состояний. Наиболее агрессивными по своим повреждающим эффектам являются конечные и промежуточные продукты ПОЛ, в частности, малоновый диальдегид (МДА). Накопление МДА изменяет рецепторный аппарат органа и способствует интенсификации развития патологического процесса в тканях в связи с утратой ими чувствительности к гуморальным влияниям. Полученные предварительные данные свидетельствуют, что в эндометриальном секрете (ЭС) или менструальных выделениях (МВ) больных ММ задолго до развития клинических признаков заболевания, могут быть выявлены продукты ПОЛ, в частности, МДА. В последние годы в клинической медицине получил широкое распространение метод структурного анализа (клиновидной дегидратации) БЖ, базирующийся на извлечении информации при фазовом переходе БЖ в твердое состояние. Технические приемы метода клиновидной дегидратации просты и основаны на испарении капли исследуемой БЖ, лежащей на горизонтальной плоскости. Полная потеря воды тест-каплей приводит к образованию на поверхности предметного стекла фации – пленки, тонкого среза высокоподвижной неклеточной ткани, на которой зафиксирован рисунок волнового взаимодействия элементов биологической жидкости (БЖ). Изучение морфологической картины фаций позволяет с новых позиций исследовать биологические ритмы, характеризующие гомеостатические процессы, а также определять структурные маркеры патологических изменений (В.Н. Шабалин с соавт., 1996, 2001). Описанный феномен открывает перспективы использования результатов структурного анализа БЖ в скрининге и мониторинге, в том числе при ГПЭ и РЭ.

Методы исследования. Для достижения поставленной цели были проанализированы клинико-лабораторные данные от 978 женщин в возрасте от 24 до 56 лет. Из них в контрольную группу вошли 268 (27,4 %) пациенток, у которых отсутствовали опухоли репродуктивных органов. Остальные были разделены на две группы: первую, состоящую из 478 (48,8%) больных ММ с медленным темпом роста, и вторую, включавшую 232 (23,7%) больных с быстрым ростом ММ (увеличение размеров матки соответственно ≥4 недель беременности в течение одного года). Наряду с традиционным клинико-лабораторным обследованием был использован разработанный нами уточняющий способ диагностики быстрорастущей ММ, основанный на оценке объема матки, проведении структурного анализа ЭС или МВ, оттекающих непосредственно от опухолевоизмененного органа. Определение в этих БЖ уровня продуктов МДА, обладающего свойством клеточного токсина, отражало степень выраженности свободнорадикальных процессов (Е.А. Строев и Е.Г. Макаров, 1986). Выбор ЭС в качестве исследуемого материала обусловлен тем, что ранее было доказано, что в апикальных отделах железистых клеток нормального, гиперплазированного и малигнизированного Э способны накапливаться некоторые ферменты и их изоформы, а затем выделяться в ЭС. Эндометрий испытывает на себе влияние не только половых гормонов, но и продуктов ПОЛ и белков.

Размер матки при миоме – один из главных параметров, оцениваемых при постановке диагноза и определении тактики лечения, оценка его соответственно «неделям беременности» в процессе диспансерного наблюдения может толковаться врачами с учётом их субъективных представлений, и это, конечно, усложняет диагностику быстрорастущей ММ. Для объективизации оценки размеров матки и темпов роста миомы полученные при УЗИ параметры были подвергнуты математической обработке с использованием формулы, предложенной А.Н. Стрижаковым и соавт. (2000) и Е.М. Вихляевой (2004). За основу расчёта объёма матки взята формула вытянутого эллипсоида: V0 = 0, 5236*A*B*C, где A – длина тела матки, B – её переднезадний размер, C – её ширина. В связи с наличием узлов ММ расчёт объёма исследуемого органа проводился по модифицированной нами формуле (к указанному объёму (V0) дополнительно суммировался объём отдельных узлов ММ любой локализации). При этом каждый узел ММ условно рассматривался как шар, максимальный диаметр (Di) каждого из них также оценивался при УЗИ:Vi = 0, 5236 (Di)3, где Vi

– объем 1, 2,3, и т.д. узлов. V = V0 + V1+ + V2 + V3 и т.д. Для оценки силы статистической взаимосвязи между исследуемыми показателями (V – объемом матки и Vi – объемом миоматозных узлов) был проведен корреляционно – регрессионный анализ. Полученные данные подвергались статистической обработке при с использованием современных компьютерных программ.

Результаты исследований и их обсуждение Анализ заполненных анкет показал, что длительность заболевания до 5 лет отмечена у 58,4% больных ММ с медленным и у 75,9% с быстрым ростом (p < 0,01). У остальных пациенток в обеих группах длительность заболевания была более 6 лет. Величина размеров матки (соответственно неделям беременности) колебалась от нормальных значений в контрольной группе, до 7,8 ±0,73 у больных ММ с медленным ростом опухоли и до 13,7 ± 1,14 в группе с быстрым ростом (p < 0,01). Операции у пациенток последней группы были выполнены в 97,8%, у больных ММ с медленным ростом - в 74,9% случаев, остальным проводилась консервативная терапия.

Кроме того, в исследуемых группах больных проведен анализ количества узлов ММ и особенностей их локализации. Так, субмукозное расположение узлов зарегистрировано примерно с одинаковой частотой в обеих группах (p > 0,05). Множественные узлы ММ выявлялись в два раза чаще у больных с быстром ростом – в 84 (36,2 ± ± 3,2 %) случаях, по сравнению с группой пациентов с медленным ростом – в 81 (16,9±1,7%, p <0,01) случае. Преимущественной локализацией узлов ММ среди пациенток обеих исследуемых групп являлось дно и тело матки: в 88, 1± 1,5 % - при медленном темпе роста и в 74,6% ±2,8 - при быстром. Расположение узлов в области ребер матки чаще отмечалось у больных ММ с быстрым ростом (p <0,05). У пациенток с медленным ростом ММ среднее значение доминантного узла оказалось равным 3,5 ±0,1 см, а в группе больных с быстрым ростом ММ – 6,9 ± 0,2 см (p <0,001).

Важным фактором, определяющим врачебную тактику у больных ММ, является состояние Э. Установлено, что у 61 (26,3 %) больной с быстрым ростом узлов строение Э было нормальным, у 127 (54,7%) выявлена железистая гиперплазия (ЖГЭ), а у 3 (1,3%) – атипическая гиперплазия (АГЭ), эндометрит диагностирован у 41 пациентки (17,6 %). Кроме того, в 1 (0,4%) случае выявлена – карциносаркома, у 5 (2,2 ± 0,9 %) – пролиферирующая ММ, у 37 (15,9 ± 2,4 %) – сочетание ММ с аденомиозом, а у 111 (47,8%) – с ОЯ. У больных ММ с медленным ростом нормальное строение Э отмечено в 231 (48,3%) случаях, ЖГЭ – в 79 (16,5 %), АГЭ – в 4 (0,8%), эндометрит диагностирован у 87 (18,2 %). Необходимо отметить, что все 23 (4,8 %) случая РЭ были выявлены у пациенток именно этой группы. Продолжительность существования ММ у больных РЭ в 87,9 % случаев колебалась от 6 до 27 лет, составив в среднем 15,5 ± 0,3 лет. Частота выявления карциносаркомы и ОЯ в этой группе соответствовала частоте их выявления у больных ММ с быстрым ростом: 3 (0,6%) и 213 (44,6%) случаев, соответственно; частота пролиферирующей ММ, аденомиоза у больных ММ с медленным ростом оказалась ниже, составив 1 (0,2 ±0,08 %) и 50 (10,5 ± 1,6 %) случаев (p <0, 05). Представленные данные позволяют рассматривать ММ как один из существенных факторов риска развития на протяжении жизни женщины различных (в том числе и полинеоплазий) опухолей репродуктивных органов.

В быстрорастущих узлах ММ наблюдаются биохимические изменения, свойственные истинной опухоли. Существует мнение, что развитие и ГПЭ возникает на фоне интенсификации реакций ПОЛ, проявляющихся в повышении уровня продуктов липидной пероксидации. Определение МДА проводилось одновременно в сыворотке крови и в ЭС (или МВ), причем именно в этих БЖ полученные результаты оказались наиболее наглядными.

Таблица 1. Объем матки и уровень МДА при быстром и медленном темпе роста миомы матки

Исследуемые группы	Объем матки (см^3), M±m	МДА, перифер. кровь (нмоль), M±m	МДА, ЭС (нмоль), M±m	МДА, МВ, (нмоль), M±m
Контроль (n= 268)	50,5 ± 1,0	0,7 ± 0,02	0,4 ± 0,01	0,6 ± 0,07
ММ с медленным ростом (n = 478)	243,7± 21,32	0,8± 0,04	0,5± 0,061	1,6± 0,04 2
Быстрорастущая ММ истинный рост (n=191)	1636,0 ± 79,6 3, 6	1,7± 0,07 3, 6	2,6± 0,05 3,4	2,8± 0,083, 6
Быстрорастущая ММ «ложный» рост (n=41)	826,0± 21,23, 6	1,3± 0,07 2, 5	1,5± 0,05 3,4	1,6± 0,07 2, 5

Примечание: * – различия достоверны:1 p< 0,05, 2 p< 0,01, 3 p< 0,001 – в сравнении с нормой; 4 p< 0,05, 5 p< 0,01, 6 p< 0,001 – между показателями в подгруппах. Kd при медленном росте 0,77, при быстром – 0,65.

При оценке темпов роста для ММ с медленным ростом среднегодовое увеличение объёма органа не превышало 12,5%, при ММ с «ложным» ростом 14,9%, а у больных с истинным быстрым ростом ММ данный показатель превышал 21,3% (p<0,05). По мере увеличения количества и объема ММ узлов, а соответственно, и объема матки, нарастал уровень МДА в ЭС или МВ. У пациенток с сохраненным менструальным циклом определение МДА проводилось как в стадии пролиферации, так и в стадии секреции. Из 231 больных ММ с медленным ростом, имеющих нормальное строение Э, в фазе пролиферации обследовано 131 (56,7%), а в фазе секреции – 100 (43,7%) ЭС. Показатель МДА в фазе пролиферации оказался равным 0,5±0,02 нмоль, а в фазе секреции – 0,6±0,02

нмоль (p> 0,05). Т.о., величины показателей МДА, полученные как в фазе пролиферации, так и в фазе секреции у больных ММ с медленным и быстрым ростом, имевших нормальное строение Э, имели незначительные различия и не зависели от фазы менструального цикла.

Наиболее наглядной оказалась динамика показателей содержания МДА в ЭС и МВ по мере нарастания тяжести патологии Э. Так, если у больных ММ с нормальным строением Э показатель МДА в ЭС был равен 0,4±0,05 нмоль, то у больных ММ в сочетании с ГПЭ он увеличился до 1,7±0,23 нмоль (p< 0,01). Ещё более заметным рост рассматриваемого показателя отмечен у пациенток с быстрым ростом ММ в сочетании с АГЭ, где его значения соответствовали 3,0±0,85 нмоль (p< 0,05). Диагностическое значение исследования уровня МДА в сыворотке крови больных с рассматриваемой патологией оказалось менее информативным.

Анализ структурообразующих элементов, выявляемых методом клиновидной дегидратации ЭС, позволил выделить три типа фаций, характеризующих состояние Э. Радиальный, формирующий т.н. «отдельности», регистрировался у женщин контрольной группы (в обе фазы менструального цикла) и в 48,4% случаев у больных ММ с нормальным строением Э. Комбинированный - определялся у больных ММ в сочетании с ГПЭ, при нем ещё сохранялась радиальность, но появлялось умеренное количество трехлучевых трещин. И, наконец, трехлучевой - наиболее характерный для пациенток с АГЭ и РЭ. В исследуемых препаратах больных РЭ, как правило, по всей площади фаций ЭС отмечалось появление сети трехлучевых трещин. Патогномоничным признаком нарастания тяжести патологии Э (в том числе и у больных быстрорастущей ММ) является увеличение удельного веса площади трехлучевых трещин ($S_{тр}$) и уменьшение площади радиальности ($S_{рад}$). Так, у пациенток контрольной группы $S_{тр}$ соответствовала 0,4 ± 0,06мм^2, у больных ММ с нормальным строением Э - 1,1 ± 0,08 мм^2, а у больных ЖГЭ и АГЭ соответственно – 2,1 ± 0,11 мм^2 и 3,2 ± 0,58 мм^2. Максимального значения этот показатель достигал в группе больных, у которых ММ сочеталась с РЭ – 6,7±0,6 мм^2 (p < 0,05). Для определения силы взаимосвязи между исследуемыми показателями - $S_{рад}$ и $S_{тр}$ был рассчитан тетрахорический коэффициент Пирсона, который увеличивался по мере нарастания тяжести патологии мио – эндометрия от 0,3 в контрольной группе и до 0,8 у больных ММ в сочетании с РЭ.

Представленный диагностический подход, предусматривающий атравматичный способ забора материала, позволяет в условиях женской консультации, на малых объёмах БЖ, в короткие сроки получить объективную информацию о темпе роста опухолевоизмененной матки, состоянии Э и, тем самым, своевременно составить оптимальный план лечения. Другой, не менее важной особенностью подхода, является возможность одновременного проведения цитологического, биохимического и кристаллографического методов исследования, что повышает точность диагностики. Следует заметить, что указанные параметры должны регулярно, в установленные соответствующими нормативными документами сроки, оцениваться при диспансерном наблюдении за больной; именно такой подход позволяет своевременно сделать вывод о медленном или быстром темпе роста ММ.