9. Irwin L. The potential contribution of emancipatory research methodologies to the field of child health. Nursing Inquiry. 2006; 13 (2): 94-102.

10. Martin N., Garcia A.C., Leipert B. Photovoice and Its Potential Use In Nutrition and Dietetic Research. *Canadian Journal of Dietetic Practice and Research* 2010; 71 (2): 93-97. PubMed PMID: WOS:000278543200008. English.

11. Cohen D.A., Babey S.H. Contextual influences on eating behaviours: heuristic processing and dietary choices. *Obesity Reviews* 2012; 13 (9): 766-779. PubMed PMID: WOS:000308090800002.

12. Scully M., Wakefield M., Niven P., Chapman K., Crawford D., Pratt I.S., Baur L.A., Flood V., Morley B. Association between food marketing exposure and adolescents food choices and eating behaviors. *Appetite* 2012; 58 (1): 1-5. PubMed PMID: 22001023. Epub 2011/10/18. eng.

Submitted 27.06.2013

УДК 618.146-006.6-089.87-06:618.11]-074

О. В. Лук'янчук, А. І. Сейлова

ВПЛИВ РАДИКАЛЬНОЇ ВАГІНАЛЬНОЇ ТРАХЕЛЕКТОМІЇ НА СТАН ОВАРІАЛЬНОГО РЕЗЕРВУ: СЕРІЙНІ ВИМІРЮВАННЯ В СИРОВАТЦІ КРОВІ РІВНЯ АНТИМЮЛЛЕРІВСЬКОГО ГОРМОНУ

Центр реконструктивної та відновної медицини (клініка ОНМедУ), Одеса, Україна

УДК 618.146-006.6-089.87-06:618.11]-074

О. В. Лукьянчук, А. И. Сейлова

ВЛИЯНИЕ РАДИКАЛЬНОЙ ВАГИНАЛЬНОЙ ТРАХЕЛЭКТОМИИ НА СОСТОЯНИЕ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА: СЕРИЙНЫЕ ИЗМЕРЕНИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ УРОВНЯ АНТИМЮЛЛЕРОВА ГОРМОНА

Центр реконструктивной и восстановительной медицины (клиника ОНМедУ), Одесса, Украина

Оценено влияние радикальной вагинальной трахелэктомии (РВТ) с лапароскопической лимфаденэктомией на овариальный резерв и проведено сравнение ее с радикальной абдоминальной гистерэктомией (РАГ).

Согласно результатам исследования, уровень антимюллерового гормона (АМГ) у пациенток с РВТ был значительно выше, чем у пациенток с РАГ ($p<0,05$), а уровень АМГ в группе пациенток после РАГ был значительно ниже, чем в контрольной группе ($p=0,02$). Достоверных различий между уровнями АМГ в основной и контрольной группах не обнаружено.

Данные исследования показывают, что РВТ не оказывает влияния на функцию яичников и не снижает овариальный резерв. Уровень АМГ в сыворотке крови может быть использован в качестве критерия, определяющего овариальный резерв у женщин после РВТ.

Ключевые слова: радикальная вагинальная трахелэктомия, антимюллеров гормон, рак шейки матки, репродукция, овариальный резерв.

UDC 618.146-006.6-089.87-06:618.11]-074

O. V. Lukyanchuk, A. I. Seilova

THE EFFECT OF VAGINAL RADICAL TRACHELECTOMY ON OVARIAN RESERVE: SERIAL CHANGES IN SERUM ANTI-MÜLLERIAN HORMONE LEVEL

The Center of Reproductive and Reconstructive Medicine (ONMedU Clinic), Odessa, Ukraine

Aim. To evaluate the effect of vaginal radical trachelectomy with laparoscopic pelvic lymphadenectomy on ovarian reserve and compare it with abdominal radical hysterectomy.

Methods. We enrolled 18 women who had vaginal radical trachelectomy with laparoscopic pelvic lymphadenectomy and 16 patients who had abdominal radical hysterectomy for this study; 186 women were also included as a control group for comparison. The Mann-Whitney U test was used for comparison of patient characteristics and comparison of serum anti-Müllerian hormone levels between three groups.

Results. Serum anti-Müllerian hormone level in patients with vaginal radical trachelectomy were significantly higher than that of patients with abdominal radical hysterectomy ($p<0.05$). Serum anti-Mullerian hormone levels in the abdominal radical hysterectomy group was significantly lower than that in the control group ($p=0.02$), with no significant difference between the vaginal radical trachelectomy and control groups. These data indicated that vaginal radical trachelectomy did not affect ovarian function as for ovarian reserve.

Conclusions. Serum anti-Müllerian hormone levels could be useful as a marker of ovarian reserve after vaginal radical trachelectomy. It is important to avoid postoperative complications causing reduction in ovarian function to accomplish fertility-sparing surgery.

Key words: vaginal radical trachelectomy, anti-Mullerian hormone, cervical cancer, fertility, ovarian reserve.

Вступ

Рак шийки матки є одним з найпоширеніших видів раку серед жінок. Він посідає друге місце в країнах, що розвиваються, і сьоме — у розвинених країнах. Більш ніж 25 % жінок хворіють на рак шийки матки у віці до 40 років. Вік першороділей у розвинених країнах щороку збільшується. Із загальної кількості пацієнток, яким внаслідок обстеження було встановлено діагноз «Рак шийки матки на ранній стадії», 32 % становлять жінки, вік яких коливається від 20 до 39 років [1]. Усі дослідження проводилися на базі Центру реконструктивної та відновної медицини (клініка ОНМедУ). У зв'язку з тим, що все більше жінок відкладають народження дитини, збереження фертильності є серйозною проблемою для молодих пацієнток, які хочуть реалізувати свою репродуктивну функцію після лікування раку шийки матки. Сьогодні радикальна гістеректомія (РГ) у поєднанні з променевою терапією — єдиний варіант лікування для жінок з інвазивним раком шийки матки. Однак ці методи не припускають здійснення в подальшому пацієнтками своїх репродуктивних намірів.

Альтернативним методом лікування, який не виключає надалі дітонародження і не погіршує результати лікування раку шийки матки, є радикальна трахелектомія (РТ), виконувана абдомінальним або вагінальним доступом, у поєднанні з тазовою лімфаденектомією. Дане оперативне втручання, яке вперше було виконане більше 20 років тому, описане французьким лікарем-гінекологом Д. Даргентом (1987). У нашій установі, у період з 2007 по 2012 рр., загалом було виконано 16 радикальних вагінальних трахелектомій (РВТ) з лапароскопічною тазовою лімфаденектомією.

Плантом і співавт. (2011) були досліджені 125 жінок, які перенесли в анамнезі РТ. У 58 жінок діагностовано 106 вагітностей, у 13,5 % жінок після РТ були репродуктивні проблеми, що потребували застосування допоміжних репродуктивних технологій [2]. Хоча добре відомо, що безплідність після РТ пов'язана зі стенозом цервікальнаго каналу, спайковим процесом органів малого таза і відсутністю цервікального слизу, який у нормі сприяє міграції сперматозоїдів у порожнину матки, є кілька повідомлень про те, що РТ впливає на овариальний резерв і овариальну функцію.

Мета роботи — оцінити вплив РВТ на овариальний резерв і порівняти її з радикальною абдомінальною гістеректомією (РАГ).

У нашому дослідженні критерієм для визначення овариального резерву послужив рівень антімюллерівського гормону (АМГ). Це димерний глікопротеїн з молекулярною вагою 140 кДа, при активації від нього відокремлюється біологічно активний фрагмент вагою 25 кДа [4]. Ген цього гормону у людини знаходиться на хромосомі 19 p13.3-p13.2. Антимюллерівський гормон належить до глікопротеїну із суперсімейства трансформуючого фактора росту бета (ТФР-β). Крім АМГ, регуляторами функції яєчників є й інші члени цього суперсімейства: BMP-4, BMP-8, BMP-15, CDF-9, інгібін А і В. Виробляти АМГ можуть тільки клітини гранульози фолікулів від преантральної стадії до стадії великих антральних [3].

У яєчниках дівчинки перші ознаки продукції АМГ з'являються в пренатальний період (32–36-й тижні вагітності), і рівень цього гормону в крові повільно підвищується з віком. Максимуму рівень АМГ досягає до розквіту репродуктивної функції жінки у 20–30 років, після чого поступово знижується і до менопаузи дорівнює нулю [4].

Сьогодні є чимало наукових досліджень, у яких ідеться про АМГ як маркер овариального резерву та показник відповіді яєчників на стимуляцію гонадотропінами [5].

Дане дослідження було проведене з метою оцінки впливу РВТ у жінок репродуктивного віку на стан овариального резерву, порівняння його з овариальним резервом жінок після РАГ і жінок, які не мали в анамнезі оперативних втручань на органах малого таза, що призводять до зниження рівня АМГ.

Матеріали та методи дослідження

За період із січня 2007 р. по вересень 2012 р. у хірургічному відділенні Центру реконструктивної та відновної медицини (клініка ОНМедУ) було виконано 26 РВТ із лапароскопічною тазовою лімфаденектомією з приводу діагностованого раку шийки матки. Показання для проведення РВТ такі: підтверджений діагноз раку шийки матки; локалізований рак шийки матки; стадії за FIGO Ia–Ib1; розмір пухлини менше 2 см; відсутність ознак метастазування при передопераційному дослідженні пацієнток за допомогою магнітно-резонансної томографії та рентгену грудної клітки, бажання зберегти фертильність.

Із загальної кількості обстежуваних чотири пацієнтки потребували гістеректомії, тому що за результатами гістологічного дослідження або в післяопераційному періоді були отримані дані щодо прогресування захворювання. В однієї пацієнтки було діагностовано інфіковану лімфокісту в комбінації з вторинною аменореєю, що є показаннями для екстирпації матки через 9 міс. після проведення РВТ. Три пацієнтки були виключені з дослідження у зв'язку зі зміною місця проживання. Таким чином, у наше ретроспективне дослідження були включені 18 жінок, які утворили основну групу. До другої групи увійшли 16 жінок, яким була проведена РАГ зі збереженням одно-

го або обох яєчників. Контрольна група — 186 жінок, які спостерігалися у нашій клініці та не мали в анамнезі оперативних втручань, що знижують овaріальний резерв. Середній вік жінок контрольної групи — 33,1 року (діапазон 25–41 рік).

Техніка операції передбачала виконання таких етапів: типово була проведена лапароскопія, потім виконана повна тазова лімфаденектомія. Усі лімфатичні вузли піддавалися інтраопераційному гістологічному дослідженню. Якщо в лімфатичних вузлах було виявлено метастази, обсяг операції розширювався до проведення РГ. Після виконання лапароскопічної лімфаденектомії ми переходили до вагінального етапу операції. Для збереження достатнього кровопостачання матки виділяли тільки маткову артерію і перев'язували її. Препарат, що отримували, досліджувався інтраопераційно для оцінки розповсюдження пухлини в каналі шийки матки та відсутності росту в краях резекції з боку піхви. Якщо внаслідок інтраопераційної діагностики інвазивного росту пухлини не виявлено, накладали матково-вагінальний анастомоз.

Рівень АМГ у сироватці крові виміряли при амбулаторному відвідуванні клініки ОНМедУ в період з листопада 2011 р. по серпень 2012 р. У двох пацієнток після РВТ проведено взяття крові на АМГ через 1 день, 7 днів і 3 міс. після операції. Рівень АМГ визначали за допомогою методу імуноферментного аналізу (ІФА) (ELISA AMH / MIS, SRL). Аналіз даних виконували за допомогою U-критерію Манна — Уїтні, використаного нами для порівняння характеристик пацієнток і зіставлення рівнів сироваткового АМГ між трьома групами.

Результати дослідження та їх обговорення

Загалом у наше дослідження були включені 34 пацієнтки з раком шийки матки. Із них 18 пацієнткам було виконано РВТ і 16 — РАГ. Між двома групами досліджуваних не виявлено суттєвих відмінностей щодо середнього віку, давності проведення операції, взяття крові на АМГ та індексу маси тіла. У жодної пацієнтки в анамнезі не було даних про наявність склерокістозних яєчників і безплідності до оперативного втручання.

Після РВТ 16 (94,1 %) жінок мали регулярний менструальний цикл. Одна пацієнтка, якій була виконана РВТ, завагітніла природним шляхом, і на 30-му тижні вагітності їй було проведено розродження шляхом кесаревого розтину.

У результаті нашого дослідження було виявлено, що рівень АМГ був вищим в основній групі (жінки після РВТ) і становив (3,9±2,4) нг/мл порівняно з другою групою (жінки після РАГ) — (2,4±1,9) нг/мл ($p<0,05$). Також ми порівняли сироваткові рівні АМГ обох груп з контрольною групою жінок, які не мали оперативного втручання на органах малого таза в анамнезі. Рівень АМГ істотно не розрізнявся між основною і контрольною групами ($p=0,49$). На противагу цьому, сироваткові рівні АМГ у другій групі були значно нижчими, ніж у контрольній ($p=0,02$). Ці дані показують, що лікування раку шийки матки на ранніх стадіях методом РВТ не впливає на овуляторну функцію яєчників і не змінює овaріальний резерв. У ході нашого дослідження також було виявлено, що у 8 (44,4 %) жінок рівень АМГ був нижчим, ніж середній показник у групі контролю. Серед них чотири пацієнтки мали післяопераційні кістозні утворення в тазовій ділянці, в однієї жінки спостерігалася вторинна аменорея після проведення РВТ. У десяти жінок, рівень АМГ у яких був вищим за середній рівень у групі контролю, не зареєстровано ускладнень ($p=0,022$).

Ми порівняли рівні АМГ у двох жінок після РВТ у переді післяопераційному періоді. В однієї пацієнтки післяопераційний період протікав з ускладненнями (РВТ-2), у другої в післяопераційному періоді утворилася лімфокіста, яка була інфікована через 3 тиж. після операції (РВТ-1). Рівень АМГ був зниженим на наступний день після операції, потім через тиждень після операції він збільшився в обох випадках. Незважаючи на це, сироваткові рівні АМГ РВТ-1 були значно знижені у наступні 90 днів після операції. На підставі цього можна зробити висновок, що зниження в сироватці крові рівня АМГ, можливо, було викликане наявністю інфікованої лімфокісти малого таза.

Слід зауважити, що РТ є допустимим оперативним втручанням при ранніх стадіях раку шийки матки у молодих жінок з нереалізованою репродуктивною функцією [6]. Радикальну вагінальну трахелектомію можна зарахувати до щадних хірургічних втручань, які в перспективі дають сприятливий онкологічний і акушерський прогнози. Це відносно новий вид операції, проте деякі дослідження показали, що її проведення може впливати на збереження фертильності. Передбачається, що причинами безплідності у таких пацієнток є: проблеми з цервікальним каналом, спайковий процес органів малого таза, ішемія при накладанні швів, зміни в кровопостачанні матки і яєчників після перев'язування маткових артерій. У нашій установі для 78 % жінок настання вагітності є актуальним питанням, проте після проведеного дослідження ми спостерігали тільки один випадок вагітності, що закінчився народженням живої дитини.

Це перше дослідження, у якому зроблена спроба вивчити функцію яєчників після РВТ шляхом вимірювання сироваткового рівня АМГ. Ми виявили,

що сироваткові рівні АМГ у пацієнток після РВТ були значно вищими, ніж після РАГ. Хірокава і співавт. встановили, що темпи зниження рівня АМГ прямо корелюють із тяжкістю ендометріозу і ними ж було зроблено припущення про те, що ендометріоїдні кісти можуть викликати асептичне запалення, і отже, негативно впливати на суміжні тканини [3; 7]. Таким чином, кістозне новоутворення, викликаючи запальну реакцію, може бути можливою причиною зниження рівня АМГ у сироватці крові.

Нами була проведена РТ при ранніх стадіях раку шийки матки. Це оперативне втручання цілком спрямоване на збереження фертильності у пацієнток даної групи [7]. Слід уникати хірургічних втручань, здатних викликати ятрогенну вторинну безплідність, яка може розвинутися на фоні післяопераційних ускладнень і здатна знизити овариальний резерв у пацієнток після операції. На жаль, у даному дослідженні ми не мали можливості виявити передопераційний рівень АМГ, однак нами було з'ясовано, що рівні АМГ істотно не розрізнялися між основною і контрольною групами.

Мета виконання РВТ на ранніх стадіях раку шийки матки полягала не тільки у виконанні адекватного обсягу оперативного втручання за наявності онкопатології, а й у досягненні вагітності після операції.

Виявлено, що рівні АМГ у пацієнток з РАТ були значно вищими, ніж у пацієнток з РАГ, тим не менш, післяопераційні ускладнення після РВТ викликають зниження овариального резерву. Результати нашого дослідження показують, що визначення сироваткового рівня АМГ може бути використане як маркер овариального резерву після проведення РВТ. Це є необхідним для уникнення післяопераційних ускладнень, які спричиняють зниження функції яєчників і, відповідно, зменшення ефективності щадних оперативних втручань, спрямованих на збереження фертильності.

Висновки

Проведені дослідження показують, що РВТ не впливає на овуляторну функцію яєчників і не знижує овариальний резерв.

Рівень АМГ у сироватці крові може бути використаний як критерій, що визначає овариальний резерв у жінок після РВТ.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Носов В. Б.* Репродуктивные аспекты при онкологических заболеваниях : обзор литературы / В. Б. Носов, Л. В. Адамян // Проблемы репродукции. – 2009. – № 3. – С. 9–14.

2. *The vaginal* radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies / M. Plante, J. Gregoire, M. Renaud, M. Roy // Gynecological Oncology. – 2011. – Vol. 121. – P. 290–297.

3. *The post-operative* decline in serum anti-Müllerian hormone correlates with the bilateraity and severity of endometriosis / W. Hirokawa, A. Iwase, M. Goto [et al.] // Human Reproduction. – 2011. – Vol. 26. – P. 904–910.

4. *Abdominal* radical trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer in a series of 61 women / H. Nishio, T. Fujii, K. Kameyama [et al.] // Gynecological Oncology. – 2009. – Vol. 115. – P. 51–55.

5. *Rob L.* Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer / L. Rob, P. Skapa, L. Robova // The lancet oncology. – 2011. – Vol. 12. – P. 192–200.

6. *Gien L.* Fertility-sparing options for early stage cervical cancer / L. Gien, T. Covens // Gynecological Oncology. – 2010. – Vol. 117. – P. 350–357.

7. *Beiner M. E.* Radical vaginal trachelectomy vs. radical hysterectomy for small early stage cervical cancer: A matched case-control study / M. E. Beiner, J. Hauspy, B. Rosen // Gynecological Oncology. – 2008. – Vol. 1. – P. 168–171.

REFERENCES

1. Nosov V.B., Adamyan L.V. Reproductive aspects of cancer patients: a literature review. *Problemy reproduktsii* 2009; 3: 9-14.

2. Plante M., Gregoire J., Renaud M., Roy M. The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecological Oncology* 2011; 121: 290-297.

3. Hirokawa W., Iwase A., Goto M., Takikawa S., Nagatomo Y., Nakahara T. The post-operative decline in serum anti-Müllerian hormone correlates with the bilateraity and severity of endometriosis. *Human Reproduction* 2011; 26: 904-910.

4. Nishio H., Fujii T., Kameyama K., Susumu N., Nakamura M., Iwata T. Abdominal radical trachelectomy as a fertility-sparing procedure in women with early-stage cervical cancer in a series of 61 women. *Gynecological Oncology* 2009; 115: 51-55.

5. Rob L., Skapa P., Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *The lancet oncology* 2011; 12: 192-200.

6. Gien L., Covens A. Fertility-sparing options for early stage cervical cancer. *Gynecological Oncology* 2010; 117: 350-357.

7. Beiner M.E., Hauspy J., Rosen B. Radical vaginal trachelectomy vs. radical hysterectomy for small early stage cervical cancer: A matched case-control study. *Gynecological Oncology* 2008; 1: 168-171.

Надійшла 22.01.2013