

# Особливості гемодинаміки тіла матки залежно від її об'єму та ступеня васкуляризації вузлів, які досліджували за допомогою методу тривимірної доплерографії, у хворих з лейоміомою

*К.В. Яковенко<sup>1</sup>, Т.І. Тамм<sup>2</sup>, О.А. Яковенко<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», м. Харків

<sup>2</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти

Серед об'єктивних причин уваги до дослідження гемодинаміки матки у хворих на лейоміому методом доплерографії є відомості про те, що ступінь кровопостачання матки при цій патології пов'язаний зі станом її проліферативних можливостей. Використання методу тривимірної енергетичної доплерографії дозволяє відійти від суб'єктивного оцінювання васкуляризації органів і пухлин, яке спостерігається при застосуванні двовимірної доплерографії, шляхом кількісного визначення інтенсивності кровотоку судинного русла з розрахуванням об'ємних індексів васкуляризації тіла матки у пацієнток з лейоміомою. Для розроблення стандартизованого підходу до пошуку диференціально-діагностичних доплерометричних ознак лейоміоми і предикторів саркоми матки було проведено дане дослідження.

**Мета дослідження:** вивчення особливостей гемодинаміки тіла матки залежно від її об'єму та ступеня васкуляризації вузлів у хворих з лейоміомою репродуктивного віку за допомогою методу тривимірної доплерографії.

**Матеріали та методи.** Було обстежено 238 жінок у віці від 18 до 39 років (Me=28,5). До основної групи увійшли 127 (53,36%) жінок репродуктивного віку – від 27 до 39 років (Me=33,0), у яких під час ультразвукового дослідження була діагностована лейоміома матки. Усі вони були розподілені ще на підгрупи: жінок з лейоміомою малих і великих розмірів, а вони, у свою чергу, на жінок з лейоміомою матки з помірною васкуляризацією та наявністю поодиноких колірних локусів по периферії вузлів, досліджених у режимі двовимірної енергетичної доплерівського картування, і жінок з лейоміомою матки зі значною васкуляризацією та наявністю великої кількості колірних локусів як по периферії, так і в центрі вузлів, досліджених у двовимірному режимі енергетичного доплерівського картування.

До групи порівняння увійшли 111 (46,6%) практично здорових жінок віком від 18 до 39 років (Me=28,5), у яких дослідження матки дозволило розробити нові та удосконалити існуючі номограми показників об'ємного кровотоку (VI, FI, VFI) тіла матки і номограми шийки матки.

Під час тривимірної (3D) реконструкції матки з використанням функції енергетичного картування та опції VOCAL (Virtual Organ Computer-aided Analysis) проводили об'єктивне оцінювання гемодинаміки тіла матки шляхом обчислення індексу васкуляризації (VI), який характеризує відсоткове співвідношення колірних вокселів в об'ємі тіла матки, індексу інтенсивності потоку (FI), який демонструє медіану яскравості колірних вокселів, що залежить від швидкості кровотоку у заданому тривимірному об'ємі, і васкуляризаційно-потоківського індексу (VFI), який є показником перфузії органу і добутком індексу васкуляризації та індексу потоку, поділений на 100.

**Результати.** У репродуктивному віці досліджувані показники тривимірних індексів кровотоку, що відображають гемодинаміку матки, ураженої лейоміомою, мали залежність від об'єму тіла матки ( $p < 0,05$ ; ККУ), знижуючись до нижньої межі нормативних значень групи порівняння у міру збільшення об'єму тіла матки понад 370 см<sup>3</sup> (лейоміома матки великих розмірів) за наявності помірної васкуляризації вузлів і наближаючись з деяким перевищенням до медіанних значень норми при значній васкуляризації ( $p < 0,05$ ; ККУ, КМУ). Тому розділовим критерієм, що дозволяє орієнтуватися у динаміці досліджуваних індексів, взято об'єм тіла матки 370 см<sup>3</sup>.

Характеристики досліджуваних показників лейоміоми матки малих розмірів (менше 370 см<sup>3</sup>) залежали від ступеня васкуляризації вузлів: при помірному ступені васкуляризації відмінностей від норми практично не спостерігалось, а при значній васкуляризації очевидним було значне перевищення показників номограм групи порівняння (КМУ;  $p < 0,05$ ).

**Заключення.** Отримані закономірності змін гемодинаміки тіла матки залежно від її об'єму та ступеня васкуляризації вузлів, які досліджували за допомогою методу тривимірної доплерографії, у хворих з лейоміомою репродуктивного віку відкривають нові перспективи пошуку диференціально-діагностичних доплерометричних ознак лейоміоми і саркоми матки. Використання стандартизованого діагностичного підходу має значно підвищити чутливість та специфічність методики тривимірної енергетичної доплерографії у діагностиці лейоміоми і саркоми матки у перспективі.

**Ключові слова:** тривимірний енергетичний доплерографія; гемодинаміка тіла матки; лейоміома матки, саркома матки, об'єм тіла матки, ступінь васкуляризації вузлів.

## Features of hemodynamics of the body of the uterus, depending on its volume and the degree of vascularization of the nodes, examined by the method of three-dimensional Doppler, in patients with leiomyoma K.V. Yakovenko, T.I. Tamm, Ye.A. Yakovenko

Among objective reasons of attention focus in the study of uterus hemodynamics in female patients with leiomyoma using doppler sonography there is information about the fact that the degree of uterus blood supply in this disease is associated with its proliferative capacities. Use of three-dimensional power doppler sonography allows to evade a subjective assessment of organs and tumors vascularization, present in two-dimensional doppler sonography, by quantitative evaluation of vascular blood flow intensity with calculation of volume indices of uterine body vascularization in female patients with leiomyoma. We decided to conduct this study to develop a standardized approach to the search of differential and diagnostic dopplerometric signs of leiomyoma and uterine sarcoma predictors.

**The objective:** to study peculiarities of uterine body hemodynamics depending on its volume and vascularization degree in lumps of fertile age patients with leiomyoma, with three-dimensional doppler sonography.

**Materials and methods.** 238 women aged 18 to 39 years were examined (Me=28,5). The main group consisted of 127 (53,36%) fertile age women aged 27 to 39 years (Me=33,0) with uterine leiomyoma, found during ultrasonography. All of them were divided into further sub-groups: women with small and large leiomyomas, and they, in their turn, into women with uterine leiomyoma of moderate vascularization with single color loci peripherally in the mode of two-dimensional power flow mapping and women with uterine leiomyoma of profound vascularization with a great amount of color loci both peripherally and in the center in the mode of two-dimensional power flow mapping. The comparison group consisted of 111 (46,6%) of apparently healthy women aged 18 to 39 years (Me=28,5), in which uterus examination allowed to develop new and improve the existent nomograms of uterine body blood flow values (VI, FI, VFI) and develop uterine cervix nomograms.

In case of three-dimensional (3D) reconstruction of the uterus using power mapping and options of VOCAL (Virtual Organ Computer-aided Analysis), an objective assessment of hemodynamics of the uterine body was carried out by calculating the vascularization index (VI) that characterizes the percentage of color voxels in the volume of the uterine body, index of flow intensity (FI) that shows median brightness of the color voxels depending on the flow velocity in a predetermined three-dimensional volume, and vascularization flow index (VFI) that is a measure of organ perfusion and is the product of vascularization index and flow index divided by 100.

**Results.** In the fertile period the study three-dimensional blood flow indices values, reflecting hemodynamics of uterus, affected by leiomyoma, depended on uterine body volume (Kruskal–Wallis test,  $p < 0,05$ ), falling to the bottom boundary of reference values of the comparison group progressively as the uterine body volume increases by more than  $370 \text{ cm}^3$  (large uterine leiomyoma) subject to moderate vascularization of lumps, and approaching with some exceedence to median values of norm subject to significant vascularization (CC, Mann-Whitney U-test;  $p < 0,05$ ). Therefore uterine body volume of  $370 \text{ cm}^3$  we consider the differential criteria, which allows to get oriented in the dynamics of the indices under study.

Characteristics of small (less than  $370 \text{ cm}^3$ ) uterine leiomyoma values under study depended on lumps vascularization degree: if vascularization was medium, practically no differences from norm were observed, and if vascularization was profound, the significant exceedence in comparison groups nomograms values was obvious (Mann–Whitney U-test;  $p < 0,05$ ).

**Conclusion.** Obtained regularities in changes of uterine body hemodynamics depending on its volume and vascularization degree in lumps of fertile age patients with leiomyoma, with three-dimensional doppler sonography, opens new prospects of the search of differential and diagnostic dopplerometric signs of leiomyoma and uterine sarcoma. Use of standardized diagnostic approach should considerably increase the sensibility and specificity of three-dimensional power doppler sonography method in diagnostics of leiomyoma and uterine sarcoma in future.

**Key words:** three-dimensional power Doppler sonography, hemodynamics of the uterine body, uterine leiomyoma, uterine sarcoma, uterine body volume, lumps vascularization degree.

### Особенности гемодинамики тела матки в зависимости от ее объема и степени васкуляризации узлов, исследованных с помощью метода трехмерной доплерографии, у больных лейомиомой К.В. Яковенко, Т.И. Тамм, Е.А. Яковенко

Среди объективных причин внимания к исследованию гемодинамики матки у больных с лейомиомой методом доплерографии являются сведения о том, что степень кровоснабжения матки при этой патологии связана с состоянием ее пролиферативных возможностей. Использование метода трехмерной энергетической доплерографии позволяет отойти от субъективной оценки васкуляризации органов и опухолей, которая наблюдается при использовании двухмерной доплерографии, путем количественного определения интенсивности кровотока сосудистого русла с расчетом объемных индексов васкуляризации тела матки у пациенток с лейомиомой. Для разработки стандартизированного подхода к поиску дифференциально-диагностических доплерометрических признаков лейомиомы и предикторов саркомы матки было проведено данное исследование.

**Цель исследования:** изучение особенностей гемодинамики тела матки в зависимости от ее объема и степени васкуляризации узлов у больных с лейомиомой репродуктивного возраста с помощью метода трехмерной доплерографии.

**Материалы и методы.** Было обследовано 238 женщин в возрасте от 18 до 39 лет (Me=28,5). В основную группу вошли 127 (53,36%) женщин репродуктивного возраста – от 27 до 39 лет (Me=33,0), у которых при ультразвуковом исследовании была диагностирована лейомиома матки. Все они были разделены еще на подгруппы: женщин с лейомиомой малых и больших размеров, а они, в свою очередь, на женщин с лейомиомой матки с умеренной васкуляризацией и наличием единичных цветовых локусов по периферии узлов, исследованных в режиме двухмерного энергетического доплеровского картирования, и женщин с лейомиомой матки со значительной васкуляризацией и наличием большого количества цветовых локусов как по периферии, так и в центре узлов, исследованных в двухмерном режиме энергетического доплеровского картирования. В группу сравнения вошли 111 (46,6%) практически здоровых женщин в возрасте от 18 до 39 лет (Me=28,5), у которых исследование матки позволило разработать новые и усовершенствовать существующие номограммы показателей объемного кровотока (VI, FI, VFI) тела матки и номограммы шейки матки.

При трехмерной (3D) реконструкции матки с использованием функции энергетического картирования и опции VOCAL (Virtual Organ Computer-aided Analysis) проводили объективную оценку гемодинамики тела матки путем вычисления индекса васкуляризации (VI), характеризующего процентное соотношение цветовых вокселей в объеме тела матки, индекса интенсивности потока (FI), показывающего медиану яркости цветовых вокселей, зависящей от скорости кровотока в заданном трехмерном объеме, и васкуляризационно-поточного индекса (VFI), являющегося показателем перфузии органа и представляющего собой произведение индекса васкуляризации и индекса потока, деленное на 100.

**Результаты.** В репродуктивном возрасте исследуемые показатели трехмерных индексов кровотока, отражающие гемодинамику матки, пораженной лейомиомой, имели зависимость от объема тела матки ( $p < 0,05$ ; ККУ), снижаясь к нижней границе нормативных значений группы сравнения по мере увеличения объема тела матки более  $370 \text{ см}^3$  (лейомиома матки больших размеров) при наличии умеренной васкуляризации узлов и приближаясь с некоторым превышением до медианных значений нормы при значительной васкуляризации ( $p < 0,05$ ; КК, КМУ). Поэтому разделительным критерием, что позволяет ориентироваться в динамике исследуемых индексов, взят объем тела матки  $370 \text{ см}^3$ .

Характеристики исследуемых показателей лейомиомы матки малых размеров (менее  $370 \text{ см}^3$ ) зависели от степени васкуляризации узлов: при умеренной степени васкуляризации отличий от нормы практически не наблюдалось, а при значительной васкуляризации очевидным было значительное превышение показателей номограмм группы сравнения (КМУ;  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Полученные закономерности изменений гемодинамики тела матки в зависимости от ее объема и степени васкуляризации узлов, исследованных с помощью метода трехмерной доплерографии, у больных с лейомиомой репродуктивного возраста открывают новые перспективы поиска дифференциально-диагностических доплерометрических признаков лейомиомы и саркомы матки. Использование стандартизированного диагностического подхода должно значительно повысить чувствительность и специфичность методики трехмерной энергетической доплерографии в диагностике лейомиомы и саркомы матки в перспективе.

**Ключевые слова:** трехмерная энергетическая доплерография, гемодинамика тела матки, лейомиома матки, саркома матки, объем тела матки, степень васкуляризации узлов.

Однією з найбільш частих знахідок при ультразвуковому (УЗ) обстеженні жінок є лейоміома матки (ЛМ), гормонально залежна мезенхімальна гладком'язова пухлина міометрія. За даними різних авторів, її частота становить від 20% до 77% [1, 2]. Серед об'єктивних причин уваги до дослідження гемодинаміки матки хворих на ЛМ методом доплерографії є відомості про те, що ступінь кровопостачання матки, ураженої ЛМ, пов'язаний зі станом її проліферативних можливостей [3, 4].

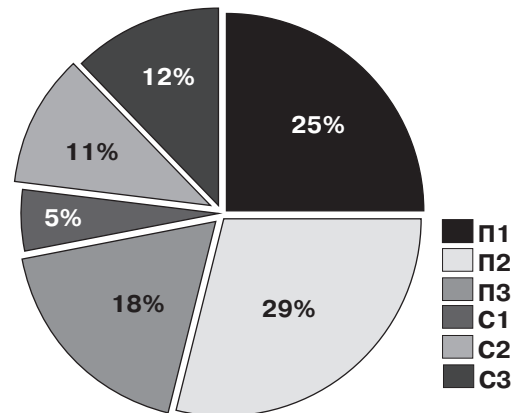
Відомо, що васкуляризація доброякісних пухлин міометрія відбувається за рахунок термінальних гілок маткових артерій, які морфологічно практично не змінені. Кровопостачання злоякісних пухлин міометрія, а саме – сарком матки (СМ), відбувається за рахунок новоутворених судин, переважно капілярного типу, аномальних за формою, хаотично розташованих, які мають дефіцит м'язової тканини і велику кількість артеріовенозних анастомозів [5,6]. Але при проведенні двовимірної доплерографії присутній суб'єктивний фактор. Він полягає у тому, що під час дослідження пограничних пухлин, для яких характерною є неоваскуляризація з ангіополіморфізмом, вимірювання двовимірних кутнезалежних індексів периферійного опору може бути проведено дослідником не у змінених морфологічно судинах, а в тих, що мають нормальну будову. Це призводить до зниження чутливості та специфічності методу встановлення помилкового діагнозу і зменшення онкопостороженості у тих випадках, де вона особливо повинна бути.

Використання методу тривимірної енергетичної доплерографії дає можливість відійти від суб'єктивного оцінювання васкуляризації органів і пухлин шляхом кількісного визначення об'єму та інтенсивності кровотоку судинного русла з розрахунками об'ємних індексів васкуляризації [7,8]. На сьогодні недостатньо робіт щодо встановлення відтворюваності розрахунку тривимірних індексів кровотоку та їхніх порогових значень у діагностиці тих чи інших пухлин міометрія. Тому, згідно з рекомендаціями консенсусів міжнародних груп експертів з морфологічного УЗ оцінювання матки Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA), опублікованих у 2015 році, методика тривимірної доплерографії потребує подальшого вивчення [9, 10].

Було проаналізовано останні дані літератури щодо можливостей оцінювання гемодинаміки матки за допомогою методу тривимірної доплерографії. На нашу думку, основною причиною, що заважає встановленню відтворюваності розрахунку тривимірних індексів кровотоку та визначенню їхніх порогових значень у діагностиці тих чи інших пухлин міометрія, є відсутність стандартизованого підходу щодо проведення досліджень у цьому напрямку. Дані літератури мають вигляд поодиноких суперечливих уривчастих повідомлень.

Так, є дані, що показники тривимірних індексів кровотоку, що відображають гемодинаміку матки, ураженої ЛМ, знижуються у міру збільшення об'єму тіла матки (ТМ) більш ніж 150 см<sup>3</sup> у таких пацієнток, але немає уточнення щодо ступеня васкуляризації вузлів у цих хворих [11, 12]. Існують дані порівняння показників тривимірних індексів в об'ємі усього ТМ хворих на ЛМ з такими в об'ємі окремих підозрілих на СМ вузлів: у простих ЛМ вони були статистично значуще нижче, а в СМ – статистично значуще вище при пороговому значенні індексу VI ЛМ і СМ 7,0% [8].

В окремих роботах опубліковані подібні результати досліджень, але порівнювались значення тривимірних індексів у вузлах ЛМ та незміненому міометрії тієї самої матки [13, 14]. Хоча не зовсім зрозуміло, з точки зору методології проведення дослідження, як визначали тривимірні індекси у незміненому міометрії. Очевидним є відсутність єдиного діагностичного алгоритму, що знижує інтерес до інформативності методу.



Мал. 1. Співвідношення жінок репродуктивного віку групи порівняння (n=111) залежно від фази МЦ, %

Тому, підсумовуючи усе, наведене вище, для розроблення стандартизованого підходу до пошуку диференціально-діагностичних тривимірних доплерометричних ознак, предикторів СМ, яка часто проявляється швидким збільшенням розмірів ТМ, було вирішено провести дане дослідження. Отримані дані мають значно підвищити чутливість та специфічність методики тривимірної енергетичної доплерографії у діагностиці ЛМ і СМ.

**Мета дослідження:** вивчення особливостей гемодинаміки ТМ залежно від її об'єму та ступеня васкуляризації вузлів у хворих з ЛМ репродуктивного віку за допомогою методу тривимірної доплерографії.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили в кабінеті ультразвукової діагностики м. Харкова (ліцензія МОЗ України АЕ № 459819) на підставі укладеного договору про науковотворче співробітництво з ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», Харків, Україна, з лютого 2016 року по червень 2019 року.

З погляду доказової медицини, дослідження належить до проспективного та одномоментного і засноване на аналізі результатів обстеження та лікування 238 жінок у віці від 18 до 39 років (Me=28,5). Усі пацієнтки, які були включені у дослідження, отримали та підписали інформовану згоду на участь (протокол № 1 від 09.02.2016 р. комітету з біомедичної етики клінічних та експериментальних досліджень ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України»).

До групи порівняння увійшли 111 (46,6%) практично здорових жінок віком від 18 до 39 років (Me=28,5), у яких дослідження матки дозволило розробити нові та удосконалити існуючі номограми показників об'ємного кровотоку (VI, FI, VFI) ТМ і розробити номограми шийки матки [15].

*Критеріями включення до групи порівняння були:*

- відсутність гінекологічних захворювань і оперативних втручань на матці та придатках в анамнезі, нормальні розміри матки при трансвагінальному (ТВ) скануванні;
- відсутність супутньої дифузної та вогнищевої патології міометрія (лейоміома матки, аденоміоз);
- відсутність об'ємних утворень яєчників, які можливо візуалізувати при ТВ-скануванні у 2D-режимі (кісти, кістости);
- відсутність онкозахворювань будь-якої локалізації;
- відсутність загострення хронічної екстрагенітальної патології;
- наявність овуляторного оваріально-менструального циклу (МЦ) тривалістю 28±2 доби.

Жінки групи порівняння, у свою чергу, були розподілені на групи залежно від фази МЦ. Ранньою проліферативною фазою вважали 5–7-й день МЦ (П<sub>1</sub>), кількість обстежених

жінок у цій фазі становила 28 (25±3,1%). Середньою проліферативною фазою вважали 8–9-й день МЦ (P<sub>2</sub>), кількість обстежених жінок у цій фазі – 32 (29±3,1%). Пізньою проліферативною фазою вважали 11–14-й день МЦ (P<sub>3</sub>), кількість обстежених жінок – 20 (18±2,7%). Ранньою секреторною фазою вважали 15–18-й день МЦ (C<sub>1</sub>), кількість обстежених жінок у цій фазі становила 6 (5±1,5%). Середньою секреторною фазою МЦ вважали 19–23-й день МЦ (C<sub>2</sub>), кількість обстежених жінок у цій фазі – 12 (11±2,0%). Пізньою секреторною фазою МЦ вважали 24–27-й день МЦ (C<sub>3</sub>), кількість обстежених жінок у цій фазі – 13 (12±2,2%) (мал. 1).

До основної групи увійшли 127 (53,36%) жінок репродуктивного віку – від 27 до 39 років (Me=33,0), у яких під час УЗ-дослідження була діагнована ЛМ. Усі вони були розподілені на підгрупи: жінок з ЛМ малих і великих розмірів, а вони, у свою чергу, на жінок з ЛМ з помірною васкуляризацією та наявністю поодиноких колірних локусів по периферії вузлів, досліджених у режимі двовимірного енергетичного доплерівського картування (ЕДК), і жінок з ЛМ зі значною васкуляризацією та наявністю великої кількості колірних локусів як по периферії, так і в центрі вузлів, досліджених у двовимірному режимі ЕДК.

У якості критерію лейоміом малих і великих розмірів використовували об'єм тіла матки 370 см<sup>3</sup> (12 тиж). Вибір розділового значення зумовлений максимальним об'ємом ТМ, зареєстрованим у групі обстежених жінок з аденоміозом. Обрана стратегія дозволила провести зіставлення досліджуваних показників у матках з ЛМ і аденоміозом, а також вивчити зміни досліджуваних показників при збільшенні об'єму матки при лейоміомах великих розмірів [16]. Малими ЛМ вважали об'єм ТМ < 370 см<sup>3</sup>, великими ЛМ вважали об'єм ТМ > 370 см<sup>3</sup>.

У жінок основної групи ЛМ малих розмірів були виявлені у 93 (73,2±3,9%) пацієнток, з них з помірною васкуляризацією вузлів – 29 (31,1±4,8%), зі значною – 64 (68,8±4,9%).

У жінок основної групи ЛМ великих розмірів були виявлені у 34 (26,8±3,9%) пацієнток, з них з помірною васкуляризацією – 16 (47,0±8,6%), зі значною – 18 (52,0±8,6%).

Тривалість МЦ становила у середньому 28±2 доби. Пацієнтки основної групи, у свою чергу, були розподілені на групи залежно від фази МЦ.

Кількість обстежених жінок у фазі МЦ P<sub>1</sub> становила 25 (19,7%). З них з ЛМ малих розмірів з помірною васкуляризацією (ЛММР з ПВ) – 7 (28,0±8,8%) і з ЛМ малих розмірів зі значною васкуляризацією (ЛММР зі ЗВ) – 10 (40,0±10,0%), з ЛМ великих розмірів з помірною васкуляризацією (ЛМВР з ПВ) – 3 (12,0±6,8%) і з ЛМ великих розмірів зі значною васкуляризацією (ЛМВР зі ЗВ) – 5 (20,0±8,3%).

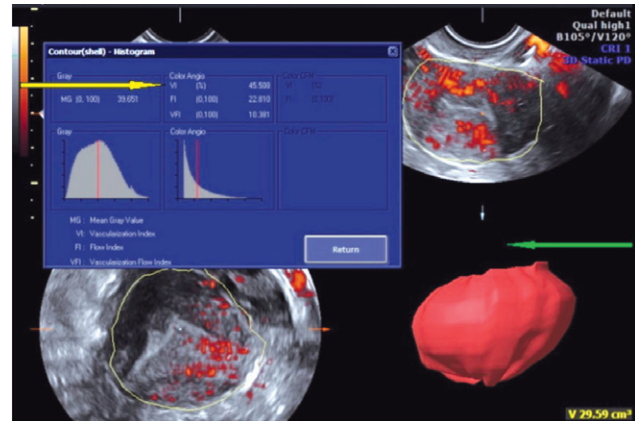
Кількість обстежених жінок у фазі МЦ P<sub>2</sub> становила 18 (14,2%). З них з ЛММР з ПВ – 4 (22,2±9,4%) і з ЛММР зі ЗВ – 7 (38,9±11,3%), з ЛМВР з ПВ – 3 (16,7±8,4%) і з ЛМВР зі ЗВ – 4 (22,2±9,4%).

Кількість обстежених жінок у фазі МЦ P<sub>3</sub> становила 21 (16,5%). З них з ЛММР з ПВ – 9 (42,9±10,8%) і з ЛММР зі ЗВ – 7 (33,3±10,3%), з ЛМВР зі ЗВ – 5 (23,8±9,3%). Хворих з ЛМ великих розмірів з помірною васкуляризацією у даній фазі у дослідженні не було.

Кількість обстежених жінок у фазі МЦ C<sub>1</sub> становила 29 (22,8%). З них з ЛММР з ПВ – 3 (10,3±5,7%) і з ЛММР зі ЗВ – 2 (6,9±4,7%), з ЛМВР з ПВ – 2 (6,9±4,7%) і з ЛМВР зі ЗВ – 3 (10,3±5,67%).

Кількість обстежених жінок у фазі МЦ C<sub>2</sub> становила 21 (16,5%). З них з ЛММР з ПВ – 4 (19,0±8,6%) і з ЛММР зі ЗВ – 12 (57,1±10,8%), з ЛМВР з ПВ – 1 (4,8±4,7%) і з ЛМВР зі ЗВ – 4 (19,0±8,6%).

Кількість обстежених жінок у фазі МЦ C<sub>3</sub> становила 13 (10,2%). З них з ЛММР з ПВ – 3 (23,1±11,7%) і з ЛММР зі ЗВ – 4 (30,8±12,8%), з ЛМВР з ПВ – 4 (30,8±12,8%) і з ЛМВР зі ЗВ – 5 (38,5±13,5%).



**Мал. 2.** Тривимірна реконструкція матки з використанням функції енергетичного картування і опції VOCAL (зелена стрілка) з обчисленням VI, FI, VFI (жовта стрілка)

УЗ-дослідження (дво- та тривимірна ехографія, доплерометрія) були проведені на УЗ-апараті експертного класу з об'ємним скануванням VOLUSON E8 Expert General Electric Healthcare у комплекті мультисистемних трансабдомінального конвексного 4D-датчика RAB6 D і TB 4D-датчика RIC 5–9D за загальноприйнятою методикою обстеження органів малого таза жінок згідно з рекомендацією міжнародних консенсусів груп експертів MUSA [9, 10].

Сканування проводили у положенні пацієнтки лежачи на спині. Після проведення ЕДК у 2D-режимі переходили у режим 3D. При тривимірній реконструкції матки з використанням функції енергетичного картування та опції VOCAL (Virtual Organ Computer-aided Analysis) проводили об'єктивне оцінювання гемодинаміки міометрія шляхом обчислення індексу васкуляризації (VI), який характеризує відсоткове співвідношення колірних вокселів в об'ємі ТМ, індексу інтенсивності потоку (FI), який демонструє медіану яскравості колірних вокселів, що залежить від швидкості кровотоку у заданому тривимірному об'ємі, і васкуляризаційно-потоківому індексу (VFI), який є показником перфузії органу і добутокм індексу васкуляризації та індексу потоку, поділений на 100.

Для коректного отримання перерахованих індексів глибини сканування підбирали таким чином, щоб досліджуваний об'єкт (ТМ) займав весь екран за допомогою функції збільшення (ZOOM). Кольорове вікно розташовували на тіло матки – від ділянки внутрішнього вічка до дна, захоплюючи серозну оболонку передньої і задньої стінок.

Для забезпечення максимальної чутливості оцінювання кровотоку були вибрані параметри налаштування УЗ-сканера згідно з рекомендаціями міжнародного консенсусу MUSA. Використовували частоту сканування не менше 5,0 МГц. Шкалу діапазону швидкості (частота повторення імпульсу) встановлювали на мінімальне значення, що відповідало 1–9 см/с. З метою видалення низькочастотного компонента, зумовленого рухом стінок судин, використовували відповідний частотний фільтр 30–50 Гц. Регулятор колірного режиму налаштовували на максимальне посилення, за якого на зображенні не виникали б випадкові кольорові плями (спекл-шуми), а для підвищення колірної роздільності використовували низьку частоту покадрової розгортки зображення і максимальну щільність ліній. Кут побудови тривимірного об'єкта становив 120 ° з кроком обертання 9–15 °. Потім автоматично розраховували індекси VI, FI і VFI під час побудови гістограм (мал. 2).

Статистичне оброблення даних проводили за допомогою програми Statistica Basic Academic 13 for Windows

Таблиця 1

**Значення показників VI, FI, VFI TM жінок з ЛММР з ПВ репродуктивного віку залежно від фаз МЦ**

Фаза	Показник, медіана [LQ; UQ]		
	VI TM	FI TM	VFI TM
П <sub>1</sub>	9,69 [4,88; 9,73]	18,91 [18,45; 18,92]	0,92 [0,89; 0,93]
П <sub>2</sub>	9,73 [4,91; 9,78]	18,95 [18,49; 18,99]	0,95 [0,91; 0,97]
П <sub>3</sub>	11,05 [10,30; 12,01]	22,30 [21,89; 22,57]	2,93 [2,81; 3,26]
С <sub>1</sub>	30,21 [29,12; 31,12]	24,66 [21,58; 27,68]	6,67 [5,99; 6,87]
С <sub>2</sub>	60,17 [58,73; 61,35]	24,76 [24,56; 25,35]	10,43 [9,48; 10,94]
С <sub>3</sub>	24,54 [23,91; 24,91]	21,16 [20,87; 21,99]	6,26 [5,99; 6,98]

Примітка.  $p_{\text{п1,с2}} < 0,05$  для VI, FI, VFI (критерій Манна–Уїтні).

Таблиця 2

**Значення показників VI, FI, VFI TM жінок з ЛММР зі ЗВ репродуктивного віку залежно від фаз МЦ**

Фаза	Показник, медіана [LQ; UQ]		
	VI TM	FI TM	VFI TM
П <sub>1</sub>	9,73 [8,91; 11,0]	20,49 [19,98; 21,01]	2,21 [1,99; 2,35]
П <sub>2</sub>	9,77 [8,95; 11,04]	20,53 [20,02; 21,05]	2,24 [2,02; 2,39]
П <sub>3</sub>	14,27 [13,30; 16,77]	23,06 [22,03; 23,82]	4,44 [4,05; 4,76]
С <sub>1</sub>	44,14 [43,18; 46,47]	28,09 [27,78; 29,23]	8,99 [8,89; 9,45]
С <sub>2</sub>	80,05 [79,05; 87,70]	25,98 [25,47; 26,12]	16,20 [9,77; 16,60]
С <sub>3</sub>	63,20 [59,63; 66,96]	24,00 [22,69; 24,27]	15,04 [14,26; 15,46]

Примітка.  $p_{\text{п1,с2}} < 0,05$  для VI, FI, VFI (критерій Манна–Уїтні).

Таблиця 3

**Значення показників VI, FI, VFI TM жінок з ЛМВР з ПВ репродуктивного віку залежно від фаз МЦ**

Фаза	Показник, медіана [LQ; UQ]		
	VI TM	FI TM	VFI TM
П <sub>1</sub>	3,21 [2,99; 3,45]	18,99 [17,47; 19,21]	0,68 [0,67; 0,77]
П <sub>2</sub>	3,26 [3,04; 3,48]	19,02 [17,51; 19,24]	0,71 [0,71; 0,71]
П <sub>3</sub>	3,35 [3,09; 3,50]	20,05 [18,02; 20,48]	2,35 [2,22; 3,01]
С <sub>1</sub>	20,12 [19,23; 23,29]	20,43 [20,31; 22,45]	2,50 [2,30; 3,15]
С <sub>2</sub>	26,48 [26,48; 26,48]	26,01 [26,01; 26,01]	2,38 [2,25; 3,05]
С <sub>3</sub>	14,68 [14,19; 15,18]	14,90 [14,70; 15,10]	0,66 [0,66; 0,67]

Примітка.  $p_{\text{п1,с2}} < 0,05$  для VI, FI, VFI (критерій Манна–Уїтні).

Таблиця 4

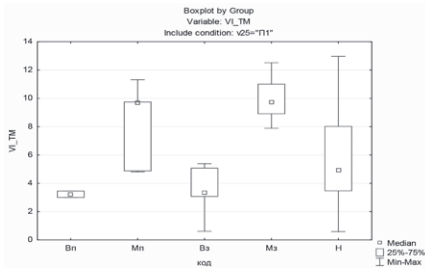
**Значення показників VI, FI, VFI TM жінок з ЛМВР зі ЗВ репродуктивного віку залежно від фаз МЦ**

Фаза	Показник, медіана [LQ; UQ]		
	VI TM	FI TM	VFI TM
П <sub>1</sub>	3,34 [3,06; 5,06]	19,28 [18,12; 19,34]	0,89 [0,86; 0,96]
П <sub>2</sub>	3,39 [3,11; 5,09]	19,31 [18,16; 19,39]	0,01 [0,98; 1,13]
П <sub>3</sub>	-	-	-
С <sub>1</sub>	11,56 [10,06; 12,01]	23,82 [23,08; 24,18]	0,93 [0,90; 0,99]
С <sub>2</sub>	59,84 [54,63; 60,57]	26,74 [25,35; 27,00]	5,99 [5,49; 6,49]
С <sub>3</sub>	21,14 [20,15; 22,13]	20,64 [20,14; 21,15]	5,01 [5,01; 5,02]

Примітка.  $p_{\text{п1,с2}} < 0,05$  для VI, FI, VFI (критерій Манна–Уїтні).

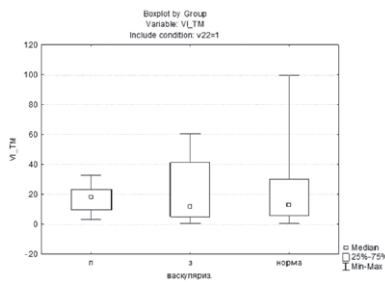
EnLicense Number: 139–956–866. Використовували методи непараметричної статистики. Кількісні показники демонстрували у вигляді медіан (Me), інтерквартильних розмахів (LQ – нижній квартиль, UQ – верхній квартиль). Для якісних показників зазначали абсолютне число і відносну величину у відсотках (%).

Для перевірки збігу розподілу кількісних показників з нормальним користувалися критерієм згоди Колмогорова–Смирнова. Оскільки закон розподілення досліджуваних числових показників відрізнявся від нормального, статистичну значущість перевіряли за допомогою U-критерію Манна–Уїтні (КМУ) та критерію Краскела–Уолліса (ККУ).



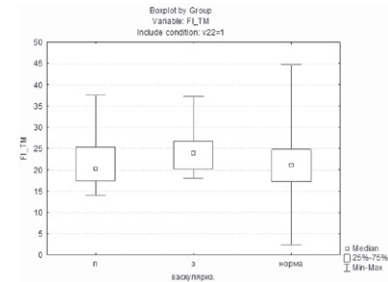
**Мал. 3. Залежність показників VI TM з лейоміомою у жінок репродуктивного віку від об'єму TM і ступеня васкуляризації вузлів у фазі П<sub>1</sub> МЦ**

(Н – норма; Вп – велика ЛМ з помірною васкуляризацією; Мп – мала ЛМ з помірною васкуляризацією; Вз – велика ЛМ зі значною васкуляризацією; Мз – мала ЛМ зі значною васкуляризацією)

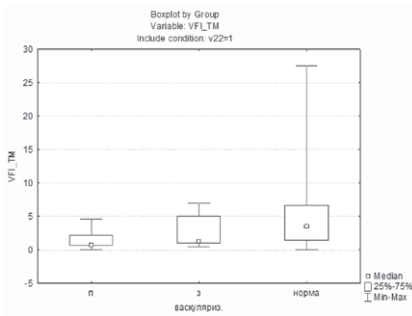


**Мал. 4. Залежність показників VI TM з лейоміомою великих розмірів у жінок репродуктивного віку від ступеня васкуляризації вузлів**

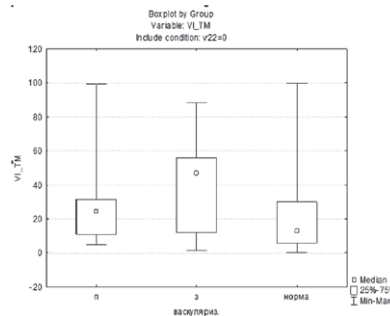
(п – помірна васкуляризація, з – значна васкуляризація)



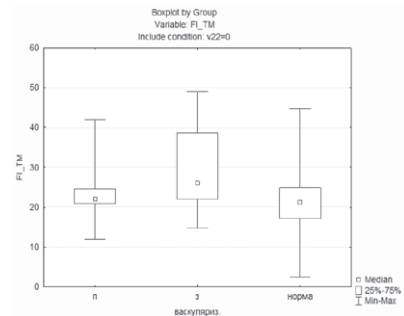
**Мал. 5. Залежність показників FI TM з лейоміомою великих розмірів у жінок репродуктивного віку від ступеня васкуляризації вузлів**



**Мал. 6. Залежність показників VFI TM з лейоміомою великих розмірів у жінок репродуктивного віку від ступеня васкуляризації вузлів**



**Мал. 7. Залежність показників VI TM з лейоміомою малих розмірів у жінок репродуктивного віку від ступеня васкуляризації вузлів**



**Мал. 8. Залежність показників FI TM з лейоміомою малих розмірів у жінок репродуктивного віку від ступеня васкуляризації вузлів**

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

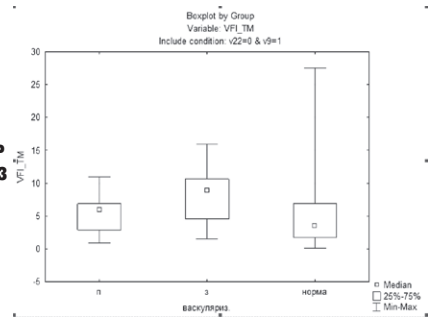
З метою визначення перфузії TM у хворих з ЛМ великих і малих розмірів, як з помірною, так і зі значною васкуляризацією, було проведено вивчення динаміки значень показників VI, FI і VFI TM в основній групі залежно від фаз МЦ у жінок репродуктивного віку (табл. 1–4) з подальшим порівнянням з динамікою тривимірних індексів кровотоку групи контролю [15].

Аналіз особливостей гемодинаміки TM хворих на ЛМ у різні фази МЦ залежно від її об'єму та ступеня васкуляризації вузлів засвідчив, що досліджувані показники тривимірних індексів кровотоку, що відображають гемодинаміку матки, ураженої лейоміомою, мали статистично значущу залежність від об'єму тіла матки ( $p < 0,05$ ; ККУ), знижуючись у міру його збільшення. Така залежність показника VI представлена на прикладі групи пацієнтів у фазі П<sub>1</sub> МЦ (мал. 3).

Це свідчить про зниження васкуляризації матки з ЛМ, що досягає великих розмірів. Отримані дані у цілому узгоджуються з думкою попередніх дослідників [11, 12], відрізняючись розмірами порогового об'єму TM, за якого відзначено достовірне зниження досліджуваних показників. У даних дослідженнях він становив 370 см<sup>3</sup>. У результатах попередніх дослідників було відзначено зменшення показника VI більш ніж у 4 рази (2,3 і 9,7% відповідно), а VFI більше ніж у 3 рази (0,9 і 3,3 відповідно) при об'ємі матки більше ніж 150 см<sup>3</sup> порівняно з об'ємом 75 см<sup>3</sup> [11].

В отриманих попередніми дослідниками результатах не знайдено відображення закономірності відмінностей тривимірних індексів кровотоку TM з ЛМ від номограм групи порівняння залежно від об'єму та ступеня васкуляризації ЛМ.

**Мал. 9. Залежність показників VFI TM з лейоміомою малих розмірів у жінок репродуктивного віку від ступеня васкуляризації**



У даних дослідженнях для ЛМ великого розміру закономірності динаміки тривимірних індексів васкуляризації TM мали наступний характер: при помірній васкуляризації вузлів вони відповідали нижній межі норми – 5 регс номограм групи порівняння з урахуванням фази МЦ, в якій проводили дослідження. При значній васкуляризації вузлів вони наближались з деяким перевищенням до медіанного значення норми (50 регс номограм) (мал. 4).

Як видно з мал. 4, показники VI TM з ЛМ великих розмірів з помірною (п) васкуляризацією займають нішу нижніх значень норми, не перевищуючи величин 35%, у той час як для показника у нормі максимальне значення досягає 99,7%. При значному (з) ступені васкуляризації верхня межа значень показника VI TM становила 61,3% (ККУ;  $p < 0,05$ ).

Аналізуючи динаміку показника FI TM з ЛМ великих розмірів (мал. 5), встановлено, що медіальне значення даного

індексу при помірному ступені васкуляризації становило 21, при нормі – 23,4, піднімаючись до рівня 24,01 у разі значного ступеня васкуляризації (ККУ;  $p < 0,05$ ).

Під час вивчення змін показника VFI ТМ з ЛМ великих розмірів (мал. 6) встановлено, що у нормі VFI ТМ доходить до межі 24,59, а при помірному ступені васкуляризації ЛМ великих розмірів збігається з нижнім інтервалом норми, не перевищуючи при цьому значень 4,63; у разі значної васкуляризації ЛМ великих розмірів значення показника доходить до 7,34 (ККУ;  $p < 0,05$ ).

Характеристики досліджуваних показників ЛМ малих розмірів мали інший характер і також залежали від ступеня васкуляризації вузлів: при помірному ступені васкуляризації відмінностей від норми практично не спостерігалось, а при значній васкуляризації очевидним було значне перевищення показників номограм групи порівняння (КМУ;  $p < 0,05$ ).

Дійсно, як випливає з мал. 7, для ЛМ малого розміру показник VI ТМ при помірному ступені васкуляризації становить (медіальна тенденція) 25,71%, при значному ступені васкуляризації піднімається до рівня 50,67%, у той час як показник норми становить 10,15% (ККУ;  $p < 0,05$ ).

Показники FI ТМ для ЛМ малого розміру при помірному ступені васкуляризації (мал. 8) у даних спостереженнях становили (медіальна тенденція) 21,72, суттєво не відрізняючись від норми – 20,13 (КМУ;  $p > 0,05$ ), а у разі значного ступеня васкуляризації піднімалися до рівня 25,63 (КМУ;  $p < 0,05$ ).

Як випливає з мал. 9, для ЛМ малого розміру показник VFI ТМ при помірному ступені васкуляризації становить (медіальна тенденція) 6,81%, при значному ступені васкуляризації піднімається до рівня 9,13%, у той час як показник норми становить 4,12 % (ККУ;  $p < 0,01$ ).

Аналізуючи дані, що наведені у табл. 1 і 2 і що представлені на мал. 7–9, бачимо, що для всіх фаз МЦ малі ЛМ зі значною васкуляризацією характеризуються значеннями VI, FI, VFI, які перевищують норму. Причому переважна більшість відмінностей має статистично значущий характер. За відсутності статистичної значущості відмінності від норми мають характер явно вираженої тенденції. Це можна продемонструвати на прикладі малих ЛМ зі значною васкуляризацією: показник FI ТМ у фазі П, представлений набором 20,49 (19,98; 21,01) – медіана (LQ; UQ), у той час як значення норми представлені набором 19,19 (17,89; 22,35). Згідно з КМУ,  $p = 0,296$ , тобто відхилення від норми не виявлено, однак простежується явна тенденція до збільшення показника, що має «проявитися» при збільшенні обсягу вибірки. При ЛМ малих розмірів з помірною васкуляризацією показники об'ємних індексів кровотоку достовірно не мають відмінностей від номограм групи контролю.

Згідно з результатами, отриманими попередніми дослідниками, показники FI не мали статистично значущих залежностей від розмірів матки з ЛМ і відсутня інформація про динаміку цього індексу залежно від ступеня васкуляризації матки з лейоміомою малих і великих розмірів [10, 11]. Наші результати щодо динаміки індексу FI ТМ у хворих з ЛМ відрізняються. У даних дослідженнях при великих роз-

мірах ТМ з ЛМ (див. мал. 5) медіальне значення цього індексу при помірному ступені васкуляризації становило 21, при нормі – 23,4, піднімаючись до рівня 24,01 у разі значного ступеня васкуляризації (ККУ;  $p < 0,05$ ). Показники FI ТМ для ЛМ малого розміру при помірному ступені васкуляризації (див. мал. 8) становили (медіальна тенденція) 21,72, статистично суттєво не відрізняючись від норми – 20,13 ( $p > 0,05$ ; КМУ), а при значному ступені васкуляризації піднімалися до рівня 25,63 (КМУ;  $p < 0,05$ ).

## ВИСНОВКИ

1. У репродуктивному віці у хворих з лейоміомою матки незалежно від розмірів і ступеня васкуляризації зберігаються закономірності змін VI, FI і VFI, пов'язані з фазами менструального циклу, характерні для здорових жінок групи порівняння: мінімальні значення індексів VI ТМ, FI ТМ і VFI ТМ з ЛМ були зареєстровані у ранню проліферативну фазу (P<sub>1</sub>), достовірно підвищуючись до середньої фази секретії (C<sub>2</sub>), що збігається з періодом дозрівання жовтого тіла, і знижуючись до пізньої фази секретії (C<sub>3</sub>) ( $p < 0,05$ ; ККУ).

2. У репродуктивному віці, незважаючи на збереження загальної тенденції змін досліджуваних індексів перфузії ТМ з ЛМ, подібних для номограм, є статистично значущі відмінності у цифрових показниках, які залежать від об'єму тіла матки і ступеня васкуляризації ЛМ.

3. У репродуктивному віці досліджувані показники тривимірних індексів кровотоку, що відображають гемодинаміку матки, ураженої лейоміомою, залежали від об'єму тіла матки ( $p < 0,05$ ; ККУ), знижуючись до нижньої межі нормативних значень у міру збільшення об'єму ТМ понад 370 см<sup>3</sup> (ЛМ великих розмірів) за наявності помірної васкуляризації вузлів і наближаючись з деяким перевищенням до медіанних значень норми при значній васкуляризації ( $p < 0,05$ ; ККУ, КМУ). Тому розділовим критерієм, що дозволяє орієнтуватися у динаміці досліджуваних індексів, вважаємо об'єм тіла матки 370 см<sup>3</sup>.

4. У репродуктивному віці досліджувані показники тривимірних індексів кровотоку, що відображають гемодинаміку матки, ураженої лейоміомою невеликих розмірів (об'єм ТМ менше 370 см<sup>3</sup>), при значній васкуляризації вузлів характеризувалися значеннями VI, FI, VFI, що перевищують норму на статистично значущому рівні ( $p < 0,05$ ; КМУ), а при ЛМ малих розмірів з помірною васкуляризацією показники об'ємних індексів кровотоку не мали статистично значущих відмінностей від номограм групи контролю ( $p > 0,05$ ; КМУ).

Отримані закономірності змін гемодинаміки тіла матки залежно від її об'єму та ступеня васкуляризації вузлів, які досліджували за допомогою методу тривимірної доплерографії, у хворих з лейоміомою репродуктивного віку відкривають нові перспективи пошуку диференціально-діагностичних тривимірних доплерометричних ознак лейоміоми і саркоми матки. Використання стандартизованого діагностичного підходу має значно підвищити чутливість та специфічність методики тривимірної енергетичної доплерографії у діагностиці лейоміоми і саркоми матки у перспективі.

## Сведения об авторах

**Яковенко Кирилл Вадимович** – Отделение онкогинекологии ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины», 61024, г. Харьков, ул. Пушкинская, 82; тел.: (097) 914-57-93. E-mail: kiras2001@ukr.net  
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7237-8078>

**Тамм Тамара Ивановна** – Кафедра хирургии и проктологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61000, г. Харьков, ул. Амосова, 58; тел.: (050) 637-90-02. E-mail: tamm\_ti@ukr.net  
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6372-2092>

**Яковенко Елена Артуровна** – Кафедра генетики, акушерства, гинекологии и медицины плода Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61000, г. Харьков, ул. Амосова, 58; тел.: (098) 300-22-33. E-mail: yakovenkoelen@ukr.net  
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6604-6077>

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Alcázar J.L. Three-dimensional ultrasound in gynecological clinical practice / J.L. Alcázar, M. Aubá, B. Olartecochea // Reports in Medical Imaging. – 2012. – N 5. – P. 1–13.
2. Baird D.D. A Prospective, Ultrasound-Based Study to Evaluate Risk Factors for Uterine Fibroid Incidence and Growth: Methods and Results of Recruitment / D.D. Baird, Q.E. Harmon, K. Upson [et al.] // J WomensHealth (Larchmt). – 2015. – N 24. – P. 907–915.
3. Ong C.L. The current status of three-dimensional ultrasonography in gynaecology / C. L.Ong // Ultrasonography. – 2016. – N 35 (1). – P. 13–24. doi: 10.14366/usg.15043.
4. Terms and definitions for describing myometrial pathology using ultrasonography Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group / T. Van den Bosch, M. Dueholm, F.P. Leone [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2015. – N 46 (3). – P. 284–298.
5. Запорожченко М.Б. Состояние региональной гемодинамики в сосудах матки у женщин репродуктивного возраста с лейомиомой матки / М.Б. Запорожченко // ArtaMedica. – 2015. – № 1 (54). – С. 41–44.
6. Мархабуллина Д.Ш. Допплерометрия сосудов матки – метод оценки пролиферативной активности миоматозных узлов / Д.Ш. Мархабуллина, А.А. Хасанов// Ульянов. мед.-биол. журн. – 2015. – № 3. – С. 8–13.
7. Медведев М.В. Ультразвуковая диагностика в гинекологии: международные консенсусы и объемная эхография / М.В. Медведев, Н.А. Алтынник, Ю.В. Шатоха. – М.: Реал Тайм, 2018. – 200 с.
8. Миома матки: диагностика, лечение, реабилитация: клин. рек. по ведению больных / под ред. Л.В. Адамян; Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова. – М., 2015. – 100 с.
9. Озерская И.А. Изменения гемодинамики матки, пораженной миомой, у женщин репродуктивного и пременопаузального возраста / И.А. Озерская, А.А. Девицкий // Медицинская визуализация. – 2014. – № 1. – С. 70–80.
10. Озерская И.А. Ультразвуковая дифференциальная диагностика узлов миометрия в зависимости от гистологического строения опухоли / И.А. Озерская, А.А. Девицкий // Медицинская визуализация. – 2014. – № 2. – С. 110–121.
11. Олійник Н. С. Персоніфіковані підходи до лікування лейомиоми матки / Н.С. Олійник, Н.С. Луценко // Запор. мед. журн. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 793–799.
12. Особливості матково-яєчникового кровотоку при лейомиомі матки / А.М. Громова, О.Л. Громова, К.В. Тарасенко [та ін.] // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2017. – Вип. 2 (40). – С. 101–104.
13. Чекалова М.А. Возможности эхографии в диагностике эндометриальной стромальной саркомы матки / М.А. Чекалова, И.К. Мнацакян, Л.К. Мнацакян // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2016. – № 6. – С. 40–51.
14. Шаповалов А.Г. Ультразвуковые показатели внутриопухолевого кровотока в миоматозных узлах и их взаимосвязь с гистологическим строением опухоли у женщин репродуктивного возраста/ А.Г. Шаповалов, А.А. Железная, О.Г. Белоусов // Медико-социальные проблемы семьи. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 61–66.
15. Яковенко К.В. Изучение гемодинамики матки методом трехмерной энергетической доплерографии у больных аденомиозом / К.В. Яковенко, Т.И. Тамм, Е.А. Яковенко // Georgian Medical News. – 2018. – № 12. – С. 21–28.
16. Яковенко К.В. Номограммы индексов васкуляризации матки здоровых женщин, изученных с использованием трехмерной энергетической доплерографии / К.В. Яковенко, Т.И. Тамм, Е.А. Яковенко // ScienceRise: MedicalScience. – 2018. – № 7 (27). – С. 46–55. doi: 10.15587/2519-4798.2018.148475.

Статья поступила в редакцию 31.10.2019