



Лікування пухлиноподібних уражень яєчників у жінок репродуктивного віку

В.К. Кондратюк, д.мед.н., відділення планування сім'ї, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»; О.В. Донцова, медична лабораторія «Сінево»

Дослідження молекулярних механізмів проліферації (гіперпластичних процесів) та пошук шляхів їх фармакологічної корекції – одна із сучасних галузей медицини, що інтенсивно та динамічно розвивається [1, 2].

Порушення механізмів клітинного росту та поділу лежить в основі розвитку більшості гіперпластичних процесів, які в подальшому можуть реалізуватися у передпухлинну та пухлинну патологію [1, 3]. Основними ланками патогенезу гіперпластичних та неопластичних захворювань є патологічна клітинна проліферація, пригнічення апоптотичної клітинної загибелі, патологічний неоангіогенез та підвищення інвазивної клітинної активності [4, 5].

Протягом останніх років значно змінилися традиційні підходи до лікування багатьох гінекологічних захворювань у жінок репродуктивного віку, зокрема пухлиноподібних уражень яєчників (ППУЯ). Сьогодні перевага надається консервативним органозберігаючим методам терапії, які є патогенетично обґрунтованими і спрямовані на профілактику рецидивів та ускладнень [6-8].

Безперечно, цінність діагностичного пошуку за наявності пухлин та ППУЯ полягає не лише в констатації наявності патологічного процесу, а й у визначенні його характеру. Значні успіхи сучасної медицини у сфері діагностики, моніторингу та органозберігаючого лікування за наявності доброякісних пухлин і ППУЯ пов'язані з практичним використанням пухлиноспецифічних біомаркерів.

Пухлинним маркером (онкомаркером) називають будь-яку білкову субстанцію, яка з'являється в онкологічного хворого і корелює з наявністю пухлини, ступенем її поширення і регресією в результаті лікування [12].

R. Bast 1981 р. відкрив онкомаркер СА 125 – онкофетальний білок, що за хімічною природою є високомолекулярним глікопротеїном. Період його біологічного напівжиття становить 4-5 діб. Відомо, що СА 125 має дві форми – вільну і мембранозв'язану. В останній цей білок локалізований на поверхні епітелію деяких органів – бронхів, молочних і потових залоз, шийки матки, маткових труб, яєчників, а також тканини ендометрія. У вільній формі СА 125 виявлено у ряді біологічних рідин – бронхо-альвеолярній, внутрішньочеревній, плевральній, у слині, а також у грудному молоці та вагінальному секреті.

Клінічна інтерпретація результатів дослідження рівня СА 125 здійснюється з використанням спеціальної шкали (табл.).

Таблиця. Діагностична шкала рівнів СА 125 у сироватці крові

Кваліфікаційний варіант рівня		
Референсний	Граничний («сіра зона»)	Патологічний
Аналітичний варіант рівня (Од/мл)		
≤ 35	> 35-65	> 65

Рівень СА 125 ≤ 35 Од/мл прийнято вважати референсним або дискримінаційним, оскільки його рееструють у сироватці крові 95% здорових жінок. У радикально прооперованих хворих з приводу раку яєчників дискримінаційний рівень СА 125 знижується до 5 Од/мл (ефект видалення матки). Максимальне значення діапазону концентрацій, що визначається у вищезгаданій категорії пацієнток, а також при доброякісних новоутвореннях яєчників, становить 65 Од/мл. Таким чином, інтервал > 35-65 Од/мл повинен розглядатися як «сіра зона» (cut-off) онкомаркеру, що безпосередньо межує з його патологічним (> 65 Од/мл) рівнем.

Виражена гетерогенність концентрування СА 125 в тканинах організму пояснює природу підвищення його рівня не тільки при злоякісних новоутвореннях яєчників, але і на фоні досить широкого кола інших захворювань і патологічних станів [13], таких як:

- запальна патологія органів черевної порожнини:
 - асцит різної етіології;
 - перитоніт;
 - гострий панкреатит;
 - ниркова недостатність;
 - рак тіла і шийки матки;
 - гепатит і цироз печінки;
 - ендометріоз II і III стадій;
- злоякісні негінекологічні пухлини залозистого генезу:
 - легенів і плеври;
 - молочної залози;
 - сечоводів;
 - шлунково-кишкового тракту.

Онкомаркер HE4 (human epididymis protein 4), або секреторний білок 4 епідидиміса, – це глікопротеїн, що належить до сімейства протеїназ. У додатку



яєчка він бере участь у дозріванні сперми та, ймовірно, має антимікробну і протизапальну активність. У нормі HE4 утворюється в невеликих кількостях у клітинах епітелію верхніх дихальних шляхів, особливо трахеї, підшлункової залози і репродуктивних органів (фаллопієві труби, ендометрій, ендочервікс). Значне підвищення рівня HE4 спостерігається при раку яєчників і ендометрія, рідко – при аденокарциномі легенів [14].

Чутливість онкомаркеру HE4 набагато вища, ніж CA 125. Наприклад, при специфічності 96% чутливість HE4 становить 82,7% на ранніх стадіях пухлини та 92,5% – на пізніх у порівнянні з CA 125 – 45,9 і 58,5% відповідно [15]. Крім того, показано, що рівень HE4 підвищений приблизно у половини пацієнток з раком яєчників, у яких концентрація CA 125 залишалася в нормі.

Одночасне визначення двох маркерів (CA 125 і HE4) підвищує діагностичну значимість дослідження, адже дає змогу виявити рак на ранніх стадіях, коли ймовірність успішного лікування вища. Для розрахунку ризику наявності злоякісної пухлини розроблено спеціальний алгоритм Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA). Він включає значення концентрацій онкомаркерів HE4 і CA 125, а також менопаузальний статус пацієнтки. Індекс ROMA дає можливість розрахувати ймовірність епітеліального раку яєчників і розподілити хворих на групи ризику на підставі отриманих результатів.

Багатофакторність у патогенезі розвитку ППУЯ (фолікулярні, ендометріодні, параоваріальні кісти, кісти жовтого тіла) пояснюється морфологічними особливостями їх будови, неоднорідністю рецепторного апарату, що обумовлює темп, характер росту ураження та клінічні прояви [9, 10].

Цілком очевидно, що для ефективного лікування гіперпластичних захворювань проводиться пошук нових підходів, які базуються на застосуванні гормональних препаратів з мультифокальною цільовою (таргетною) корекцією сигнальних механізмів виникнення патологічного клітинного росту [10, 11]. Перспективними у цьому відношенні є фітотриєнти з доведеним антипроліферативним (проти-пухлинним) механізмом дії. Особливо успішним є їх поєднання, оскільки окремі протипухлинні властивості даних речовин є взаємодоповнюючими та взаємопідсилюючими. За рахунок того, що фітотриєнти абсолютно безпечні та нетоксичні, вони є основою для створення мультифокальних таргетних фармакологічних засобів, які одночасно діють на декілька молекулярних мішеней патологічних молекулярних механізмів захворювання [1, 11].

Мета дослідження полягала в оцінці результатів лікування пацієнток репродуктивного віку з ППУЯ.

Матеріали та методи дослідження

У ході виконання дослідження було проведено клініко-інструментальне та лабораторне обстеження у 350 жінок фертильного віку з ППУЯ: з фолікулярними кістами – у 130 (37,2%) пацієнток, ендоме-

тріодними – у 84 (24,0%), кістами жовтого тіла – у 82 (23,4%), параоваріальними кістами – у 21 (6,0%) та поєднаними формами ППУЯ – у 33 (9,4%) осіб.

Середній вік жінок становив 27 ± 6 років. У пацієнток детально вивчено анамнез життя, проаналізовано особливості гінекологічних та соматичних захворювань, менструальної, статеві та генеративної функцій. Хворим було проведено загальноклінічні обстеження, ехографію та доплерометрію органів малого таза, визначення онкомаркерів CA 125 і HE4, оцінку гормонального гомеостазу, за показаннями – дослідження стану матки і прохідності маткових труб (метросальпінгографія, гістероскопія).

Результати дослідження та їх обговорення

Після встановлення діагнозу ППУЯ індивідуально для кожної хворої було призначено комплекс консервативної терапії з огляду на виявлені порушення усіх ланок репродуктивної системи.

За наявності скарг на біль внизу живота, обумовлений запальним процесом, проводилося комплексне протизапальне лікування з урахуванням антибіотикограми на фоні застосування імуномодулятора циклоферону, а також антимікотична, десенсибілізуюча та гепатопротекторна терапія.

Елімінацію патогенів, яку оцінювали за результатами контрольного бактеріологічного та вірусологічного дослідження через 3-4 тиж після проведеного лікування, було діагностовано у 78,4% пацієнток. Протизапальна терапія дала позитивний ефект (повний або частковий регрес ППУЯ) у 72,6% хворих. Після відновлення мікробіоценозу для забезпечення повноцінного функціонування жовтого тіла жінкам призначали прогестини з 16-го по 25-й день менструального циклу протягом 3-6 міс.

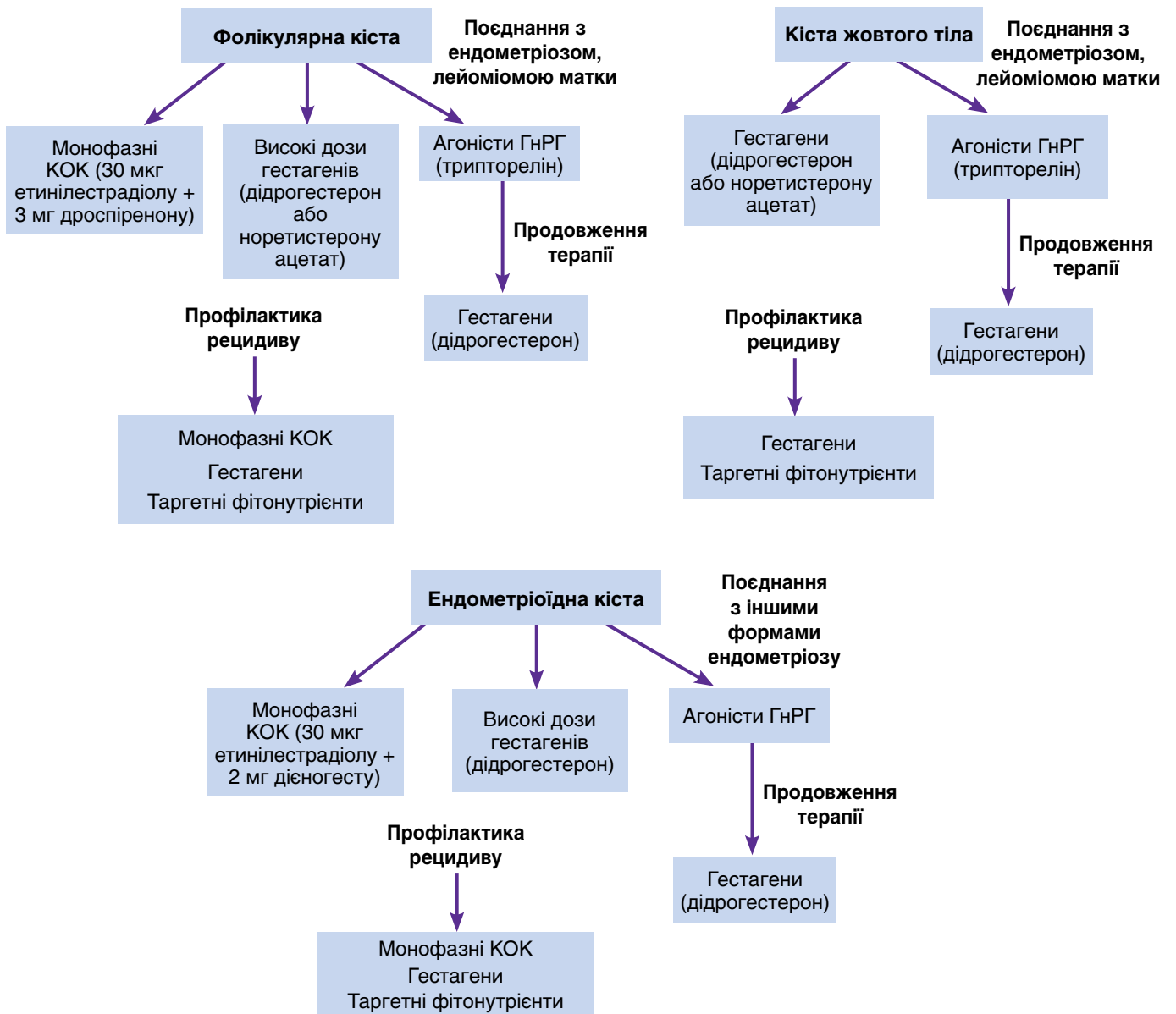
Гормональне лікування отримали 172 пацієнтки з ППУЯ. Аналіз частоти застосування гормональних препаратів у жінок репродуктивного віку з ППУЯ залежно від його типу показав, що гормональну терапію фолікулярних кіст було проведено із застосуванням комбінованих оральних контрацептивів (КОК) у 86,8% пацієнток; прогестини були призначені 10,3% осіб; у 2,9% хворих використовували агоністи гонадотропін-релізинг гормону (ГнРГ) у зв'язку з наявністю у них вузлової лейоміоми матки (схема).

Для лікування кіст жовтого тіла у 90,0% жінок були призначені гестагени. Показанням до застосування агоністів ГнРГ у 10,0% пацієнток було поєднання фолікулярних кіст з лейоміомою матки. За наявності ендометріодних кіст розмірами до 3,5 см КОК були призначені 17,9% хворих: у семи випадках при поєднанні ендометріодних кіст з аденоміозом та у восьми – з непрохідністю маткових труб (підготовка до проведення програм допоміжних репродуктивних технологій).

Прогестини у цій групі пацієнток були застосовані у 25,0% випадків за наявності ендометріодних кіст розмірами від 3,5 до 5 см або при поєднанні даного типу ППУЯ з аденоміозом. Високий (58,3%)



Схема. Алгоритм консервативной терапии ППУЯ



відсоток призначення агоністів ГнРГ у жінок цієї групи був обумовлений наявністю у них ендометріоїдних кіст розмірами > 5 см та їх поєднанням з аденоміозом або лейоміомою матки.

Ефективність гормональної терапії у пацієнок з фолікулярними кістами становила 70,6%, з кістами жовтого тіла – 67,8%, що клінічно проявлялось повним регресом ППУЯ. У хворих з ендометріоїдними кістами після проведеного лікування було відмічено тільки частковий регрес захворювання в 36,9% випадків, що є підтвердженням поліетіологічності та складності патогенетичних взаємозв'язків регуляторних механізмів за наявності ППУЯ.

При лікуванні пацієнок з ППУЯ, за необхідності корекції другої фази менструального циклу, застосовували терапію прогестинами з 16-го по 25-й день менструального циклу протягом 3-6 міс.

З метою профілактики рецидивів виникнення ППУЯ використовували монофазні низькодозо-

вані КОК у циклічному режимі протягом 3-12 міс. Довгострокове гормональне лікування поєднували із системною ензимо- та гепатопротекторною терапією.

Проведено аналіз результатів хірургічного лікування 148 пацієнок репродуктивного віку з ППУЯ. Показаннями до виконання оперативного втручання були: неефективність консервативної терапії; наявність параоваріальних кіст, поєднаних форм ППУЯ, ендометріоїдних кіст розмірами > 5,0 см; ускладнення ППУЯ непрохідністю маткових труб, патологією матки (у пацієнок з порушеною репродуктивною функцією).

Оперативні втручання були спрямовані на відновлення генеративної функції, що обумовило проведення хірургічних маніпуляцій на маткових трубах (сальпінгостомія, сальпінгооваріолізис, фімбріопластика) та органах малого таза (коагуляція вогнищ ендометріозу, роз'єднання спайок органів малого таза).



У всіх випадках хірургічного лікування проводили видалення ППУЯ з капсулою в межах здорової тканини з наступним формуванням яєчника. Капсула та біоптат яєчника підлягали обов'язковому патогістологічному дослідженню.

Консервативне та оперативне лікування ППУЯ було взаємодоповнюючим. У кожному конкретному клінічному випадку дотримувались індивідуальної стратегії.

Як після консервативної, так і після хірургічної терапії з метою профілактики рецидиву виникнення ППУЯ призначали комбіновані естроген-гестагенні оральні контрацептиви, чисто гестагенні препарати або таргетні фітонутрієнти. Такими альтернативними засобами в аспекті лікування та профілактики рецидиву ППУЯ є таргетні фітонутрієнти індінол (indol-3-carbinol) та епігаллат (epigallocatechin-3-gallate).

Індол-3-карбінол має антиоксидантну дію, нормалізує обмін естрогенів у тканинах-мішенях в бік менш агресивних метаболітів, блокує внутрішньоклітинні шляхи передачі сигналів від ростових факторів, цитокінів; відзначається здатністю індукувати апоптоз в пухлинних та пухлиноподібних клітинах через систему VAX-Vcl; впливає на регуляцію процесів проліферації, ангиогенезу та стромоутворення [1].

Епігаллокатехін-3-галлат здійснює вплив на ряд патологічних молекулярних процесів, зокрема викликає вибірково апоптоз пухлинних та пухлиноподібних клітин шляхом посилення прооксидантної активності; вибірково антипроліферативно діє по відношенню до клітин, що активно діляться; блокує неоангіогенез; інгібує патологічні процеси інвазії [1, 11].

Призначали препарат як на фоні гормональної терапії, так і окремо по 2 капсули двічі на добу під час їди протягом 3-6 міс.

Показання до застосування фітонутрієнтів індінолу та епігаллату у пацієток з ППУЯ такі:

- наявність ППУЯ у вигляді ізольованого ураження та при поєднанні з аденоміозом і лейоміомою матки за відсутності показань до хірургічного лікування;
- наявність протипоказань до гормональної терапії;
- відмова пацієтки від гормонального лікування;
- профілактика рецидивів захворювання після консервативного та хірургічного лікування.

Розроблений комплекс лікувально-профілактичних заходів з використанням нових методичних підходів дозволив покращити генеративну функцію у 87,8% хворих, що сприяло відновленню репродуктивної функції у 66,0% пацієток.

Індивідуальний підбір терапії з урахуванням вихідного гормонального статусу, виду ППУЯ, його морфологічних особливостей дав змогу уникнути рецидивів захворювання у 96% обстежених. При застосуванні комплексу препаратів індінол + епігаллат загальна ефективність проведеної поетапної терапії зросла на 38%.

Висновки

Консервативні методи ведення хворих з ППУЯ потребують індивідуального підходу з використанням алгоритму діагностичних та лікувальних заходів, які включають ехографію та доплерометрію органів малого таза, моніторинг рівнів специфічних онкомаркерів СА 125 і HE4, протизапальну, гормональну і таргетну терапію за показаннями.

Вибір препарату та тривалість консервативного протирецидивного лікування визначається вихідними результатами аналізів на гормони, видом ППУЯ, його морфологічними особливостями.

Показаннями до хірургічного лікування ППУЯ є: неефективність консервативних заходів; наявність пароваріальних кіст, ендометріюїдних кіст розмірами > 5,0 см; поєднання ППУЯ з непрохідністю маткових труб чи патологією матки (у пацієток з порушеною репродуктивною функцією); рецидиви кіст після консервативного лікування; гострий ускладнений перебіг ураження (перекрут ніжки, підозра на розрив кісти).

Вдалим вибором для проведення мультифокальної таргетної терапії, направленої на корекцію молекулярно-біологічних процесів, є призначення препаратів індінол та епігаллат, які можна комбінувати з гормональною терапією, а також у ряді випадків використовувати як альтернативу гормональним лікарським засобам.

Список використаної літератури

1. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов // М.: «Дмитрий графический». – 2005. – 348 с.
2. Молекулярная медицина: достижения и перспективы // Молекулярная медицина. – 2004. – № 4. – 243 с.
3. Кулаков В.И., Татаулина Р.Г., Сухих Г.Т. Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников // Триада X. – 2005. – 254 с.
3. Fauvet R., Dufournet C., Poncelet C., Uzan C., Hugol D., Darai E. Expression of pro-apoptotic (p53, p21, bax, bak and fas) and anti-apoptotic (bcl-2 and bcl-x) proteins in serous versus mucinous borderline ovarian tumours // J Surg Oncol. 2005 Dec 15; 92 (4): 337-43.
4. Вовк І.Б., Корнацька А.Г., Кондратюк В.К. Пухлиноподібні ураження яєчників у жінок репродуктивного віку: діагностика, лікування та профілактика рецидивування // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2007. – № 1. – С. 32-37.
5. Artini P.G., Cristello F., Monti M. et al. Vascular endothelial growth factor and its soluble receptor in ovarian pathology // Gynecol. Endocrinol. – 2005. – Vol. 21 (1). – P. 50-56.
6. MacKenna A., Fabres C., Alam V., Morales V. Clinical management of functional ovarian cysts: a prospective and randomized study // Human Reproduction. – 2000. – Vol. 15 (12). – P. 2567-2569.
7. Бондаренко Л., Иващенко Э., Свечникова Н. Функциональные кисты. Консервативное лечение // Doctor. – 2004. – № 4. – С. 94-96.
8. Lingner P.R., Cagander S., Backstrom T. et al. Estrogen and progesterone receptors in ovarian epithelial tumors // Mol. Cell. Endocrinol. – 2004. – Vol. 1-2. – P. 97-104.
9. Вовк І.Б., Корнацька А.Г., Хомінська З.Б., Кондратюк В.К., Трохимович О.В. Ендокринні характеристики менструальної функції та гормональний спектр фолікулярної рідини у жінок з кістозними пухлиноподібними новоутвореннями яєчників // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 1. – С. 156-159.
10. Капустина И.Н., Сидорова И.С. Значение сосудистого фактора роста в развитии опухолей яичников // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 6. – С. 27-32.
11. Сидорова И.С., Унянц А.Л., Коган Е.А., Леваков С.А. Новые аспекты патогенеза и патогенетически обоснованной терапии аденомиоза // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2006. – № 4. – С. 24-28.
12. Бохан Я.В., Максимов С.Я., Бахидзе Е.В. Выявление солитарных и первично-множественных опухолей в женской репродуктивной системе на основании селективного скрининга // Новая медицинская технология. – СПб.: Издательство Н-Л, 2008. – 40 с.
13. Алексеева М.Л., Гусарова Е.В., Муллабаева С.М., Понкратова Т.С. Онкомаркеры, их характеристика и некоторые аспекты клинико-диагностического использования // «Вопросы репродуктологии». – 2005. – № 3 – С. 74-78.
14. Moore R.G. et al. Gynecologic Oncology 2008, 110, P. 196-201.
15. Lowe K.A. et al. Effects of personal characteristics on serum CA125, mesothelin and HE4 levels in healthy postmenopausal women at high risk for ovarian cancer // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2008; 17 (9): 2480-7.

□