

Вопросы оперативного и консервативного лечения пациенток с патологией яичников

Обзор конференции

Продолжая освещение проблем, которые обсуждались на ежегодной Международной конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (7-9 мая 2013 г., Судак), предлагаем вам ознакомиться со следующими докладами, касающимися патологии яичников.

Д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Харьковской медицинской академии последипломного образования Н.И. Козуб представил вниманию слушателей подготовленный группой авторов (М.Н. Козуб, Н.И. Козуб, М.П. Сокол) доклад на тему «**Оптимизация методики лечения пациенток с синдромом поликистоза яичников и его сочетанием с трубно-перитонеальным бесплодием**».

Бесплодием в браке страдают 8-18% супружеских пар. У 82% женщин выявляется сочетанное бесплодие, при котором на первом месте стоит трубно-перитонеальный фактор (43%), на втором – эндокринное бесплодие (30-40%), на третьем – эндометриоз (25%).

Синдром поликистоза яичников (СПКЯ) встречается у 70-75% пациенток с эндокринным бесплодием и составляет 11-16% от всех гинекологических заболеваний (Грищенко В.И., Козуб Н.И., 2009). СПКЯ наследуется как комплексное полигенное заболевание. У 65-75% лиц с данной патологией отмечается бесплодие (Запорожан В.М., Полякова Е.А., 2011).

Средний уровень эндотелина-1 в сыворотке крови у пациенток с СПКЯ в 4 раза превышает таковой у здоровых женщин и коррелирует с гиперинсулинемией, что свидетельствует о наличии у них эндотелиальной дисфункции (Чернуха Г.Е. и соавт., 2008). У лиц с СПКЯ и гиперандрогенией наблюдается снижение активности эндогенной антиоксидантной защиты (Манухин И.Б. и соавт., 2012).

У 15% женщин с СПКЯ отмечаются изменения склеротического характера в маточных трубах. Хронический воспалительный процесс обнаруживается у 26,1% больных, спаечный – у 32,7% (Радзинский В.Е. и соавт., 2008). Спайкообразование генетически детерминировано полиморфизмом по фенотипу фермента N-ацетилтрансферазы.

Повышенное спайкообразование наблюдается у женщин с быстрым типом ацетилирования (Дубоссарская З.М. и соавт., 2012).

На состояние репродуктивной функции пациенток с СПКЯ влияет сопутствующий воспалительный процесс. Так, в 60-85% случаев трубно-перитонеальное бесплодие является следствием перенесенных воспалительных заболеваний (Никитин О.Д., Жабницкая Л.А., 2011). Воспалительный процесс часто распространяется на мышечную и серозную оболочки и приводит к поражению нервно-мышечных элементов, тем самым вызывая нарушение сократительной функции маточной трубы (Носенко Е.Н. и соавт., 2008). После одного эпизода острого воспаления бесплодными становятся 11% женщин, после двух – 25%, после трех и более – 43% (Кулаков В.И. и соавт., 1998). Нарушения моторики маточных труб в 32-35% случаев обусловлены функциональными дисгормональными изменениями – постоянными или эпизодически развивающимися патологическими состояниями, которые приводят к дисбалансу в системе гипоталамус-гипофиз-яичники, неадекватной секреции эстрогенов и прогестерона и, соответственно, к нарушению сократительной функции маточных труб (Давыдов А.И. и соавт., 2003). Вследствие этого частота наступления беременности после хирургической коррекции трубно-перитонеального бесплодия составляет всего 25-47% (Сусликова Л.В., 2011).

Наличие у пациенток с СПКЯ сопутствующего спаечного процесса и патологии маточных труб снижает эффективность восстановления их репродуктивной функции после лапароскопического лечения до 19,5% (Грищенко В.И., Козуб Н.И., 2009).

Ниже представлены клинические проявления СПКЯ и их частота:

- нарушения менструального цикла – 75-86% (олигоменорея – 67,3-71,4%, аменорея – 26,5-28,9%);
- гирсутизм – 65-69%;
- гиперандрогения яичникового или надпочечникового генеза (уровень тестостерона в крови > 2,6 нмоль/л) – 75%;
- гиперпролактинемия – 17-43%;
- метаболический синдром – 50-80%;



- инсулинорезистентность – 30-45% у пациенток с нормальной массой тела и 40-80% – с метаболическим синдромом;
- инсулинорезистентность с компенсаторной гиперинсулинемией наблюдается у 50% лиц с СПКЯ;
- синдром hyperandrogenism and insulin resistance (HAIR) – сочетание гиперандрогении с инсулинорезистентностью – встречается у 55-65% женщин с СПКЯ;
- бесплодие – 65-75% (Дедов И.И. и соавт., 2010; Семенина Г.Б., 2011).

К ультразвуковым критериям СПКЯ относятся:

- двустороннее увеличение яичников;
- площадь поверхности $7,1 \pm 0,4 \text{ см}^2$;
- индекс окружности $61,1 \pm 1,5$;
- фолликулярный индекс $1,4 \pm 0,05$;
- объем яичников $> 9 \text{ см}^3$;
- гиперплазированная строма не менее 25% объема яичников;
- $> 10\%$ атретичных фолликулов диаметром до 10 мм по периферии под утолщенной капсулой.

УЗД с цветовым доплеровским картированием позволяет выделить два типа поликистозных яичников: с диффузным (I тип) и периферическим (II тип) расположением атретичных фолликулов по отношению к гиперэхогенной строме (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2007).

Показаниями к проведению хирургического лечения пациенток с СПКЯ являются следующие:

- ановуляция > 10 лет;
- неэффективность консервативного лечения в течение 6-12 мес;
- сопутствующее трубно-перитонеальное бесплодие;
- наличие факторов риска развития синдрома гиперстимуляции яичников при проведении консервативного лечения:
- повышенная концентрация сосудистого эндотелиального фактора роста ($> 240 \text{ пг/мл}$);
- наличие СПКЯ I типа;
- объем яичников $> 20 \text{ см}^3$;
- количество фолликулов > 15 ;
- уровень лютеинизирующего гормона $> 15 \text{ МЕ/л}$;
- инсулинорезистентность (Манухин И.Б. и соавт., 2008).

При оперативном лечении пациенток с СПКЯ в сочетании с трубно-перитонеальным бесплодием отмечаются такие осложнения, как: развитие спаечного процесса – у 36,6-80,3% лиц; выраженная редукция фолликулярного резерва – у 9,6%; симптомы ослабления андрогенсекретирующей функции яичников у 30,8% женщин. Выявление у больных в послеоперационном периоде уровня тестостерона $< 1 \text{ нмоль/л}$ и ингибина $< 40 \text{ пг/мл}$ ассоциируется с 3-5-кратным возрастанием риска бесплодия (Кулаков В.И., 1998; Краснополяский В.И. и соавт., 2009; Краснополяский К.В. и соавт., 2009; Симрок В.В. и соавт., 2010).

Далее докладчик представил результаты проведенного исследования, целью которого было:

- определение в эксперименте на животных с моделью СПКЯ и трубно-перитонеального бесплодия эффективности противоспаечного препарата Intercoat при использовании радиоволновой энергии и лучевой аргоновой коагуляции во время оперативного вмешательства;
- определение частоты восстановления репродуктивной функции у пациенток с СПКЯ и трубно-перитонеальным бесплодием после лапароскопического лечения с применением радиоволновой энергии, лучевой аргоновой коагуляции, противоспаечного препарата Intercoat и разработанного Н.И. Козуб и соавт. способа послеоперационной реабилитации (использование L-аргинина, импульсной стимуляции маточных труб по методике В.М. Стругацкого);
- сравнение полученных результатов с эффективностью лечения при применении радиоволновой энергии, проведении профилактики развития спаечного процесса и послеоперационного ведения пациенток с использованием общепринятых методик.

Следует отметить, что одним из путей достижения стойкой нормализации функции гипоталамо-гипофизарной системы в послеоперационном периоде является применение оксида азота (NO). NO является полифункциональным физиологическим регулятором, легко проникающим через биологические мембраны и участвующим в реализации большого количества физиологических процессов (Грищенко В.И., Кузьмина И.Ю., 2008-2010). Под его действием происходит повышение активности ферментов углеводного обмена – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы с накоплением 2,3-дифосфогликозида, а также накопление никотин-аденин-динуклеотидфосфата- H_2 . Последний является донором протонов для восстановления активности антиоксидантов и перекисного окисления липидов, что играет важную роль в процессах овуляции, созревания ооцитов.

Для синтеза NO необходимо наличие субстратов (L-аргинина) и кофакторов (кислород, никотинамидадениндинуклеотидфосфат [NADPH], тетрагидробиоптерин [BH4], гем и флаavin) (Hefferman K.S. et al., 2008). Гормональная активность L-аргинина обусловлена увеличением выделения инсулина, в результате чего повышается активность PI- и Akt-киназ, эндотелиальной синтазы оксида азота (endothelial nitric oxide synthase, eNOS), гормона роста. Последний также повышает активность eNOS, PI- и Akt-киназ через субстрат инсулинового рецептора 1 (insulin receptor substrate, IRS-1), способствует уменьшению количества свободных радикалов наряду с повышением активности антиоксидантной системы, стимулирует продукцию пролактина, глюкагона,



адреналина и норадреналина. При использовании L-аргинина отмечается регулирующее воздействие на иммунные факторы и уменьшение количества послеоперационных осложнений. L-аргинин в дозе 4 г/сут оказывает цитопротекторное действие у пациенток с эндотелиальной дисфункцией (Трещинская М.А., 2011, 2012).

Итак, первую группу составили 30 пациенток репродуктивного возраста с СПКЯ и трубно-перитонеальным бесплодием, которым была проведена радиоволновая лапароскопическая резекция 1/3 обоих яичников и лечение сопутствующего трубно-перитонеального бесплодия радиоволновой энергией мощностью 60 Вт, а также профилактика развития спаечного процесса интраоперационно с использованием общепринятых методик и применением в послеоперационном периоде суппозиториев биоэстрепта.

Во вторую группу вошли 30 пациенток репродуктивного возраста с СПКЯ и трубно-перитонеальным бесплодием. У них была выполнена радиоволновая лапароскопическая резекция 1/3 обоих яичников и проведено лечение сопутствующего трубно-перитонеального бесплодия радиоволновой энергией мощностью 60 Вт. Также была осуществлена профилактика развития спаечного процесса интраоперационно с использованием противоспаечного барьера Intercoat, применением в послеоперационном периоде L-аргинина (с 1-го дня послеоперационного периода Тивортин внутривенно капельно 4,2% раствор 100 мл в течение 5 дней, затем Тивортин аспарат, раствор для питья, по 5 мл 3 раза в сутки в течение до 40 дней) и стимуляции маточных труб по методике В.М. Стругацкого.

Третья группа включала 30 пациенток репродуктивного возраста с СПКЯ и трубно-перитонеальным бесплодием, которым была выполнена лапароскопическая резекция 1/3 обоих яичников с гемостазом лучевой аргоновой коагуляцией мощностью 60 Вт. Также у них проведено лечение сопутствующего трубно-перитонеального фактора бесплодия, профилактика развития спаечного процесса с использованием барьера Intercoat, применением в послеоперационном периоде L-аргинина по той же схеме и стимуляция маточных труб по методике В.М. Стругацкого.

Результаты лечения сравнивали с соответствующими показателями у 30 здоровых женщин репродуктивного возраста. Частота наступления беременности у исследуемых пациенток в зависимости от лечебной тактики представлена на рисунке 1.

Также был проведен еще один эксперимент, в котором на 56 половозрелых самках крыс линии Вистар в возрасте 5 мес массой 230 г с моделью СПКЯ и трубно-перитонеального бесплодия изучали эффективность противоспаечного препарата Intercoat при использовании радиоволновой энергии и лучевой аргоновой коагуляции во время оперативного вмешательства. Все животные

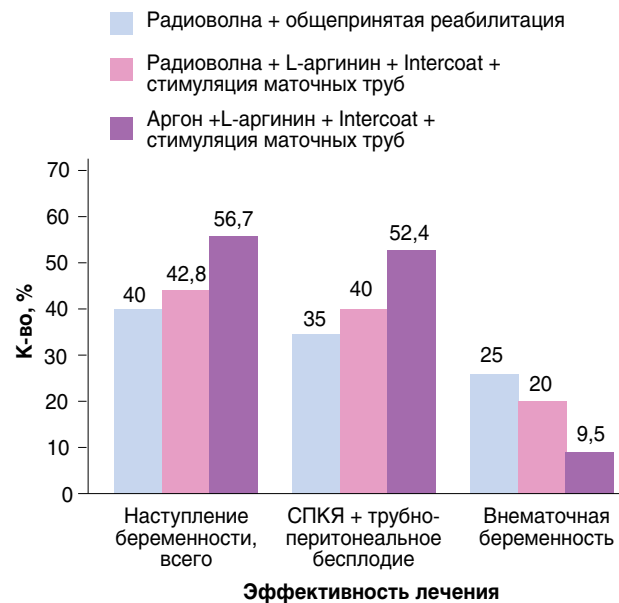


Рис. 1. Частота наступления беременности

были разделены на четыре группы по 14 крыс в каждой. У 42 крыс 2-й; 3-й; 4-й групп был смоделирован СПКЯ по методике A. Ruiz et al. (1996) и трубно-перитонеальное бесплодие по методике A.S. Durmus et al. (2011).

У 14 самок крыс первой (контрольной) группы СПКЯ и трубно-перитонеальное бесплодие не моделировались. Им выполняли «ложную» лапаротомию, и на 7-е сутки после нее семь самок были выведены из эксперимента с изучением развития у них спаечного процесса. Еще семь самок на 7-е сутки после «ложной» лапаротомии спаривались и на 18-е сутки после спаривания выводились из эксперимента с изучением у них количества желтых тел и эмбрионов.

Всем 14 самкам второй группы была произведена резекция яичников с лучевой аргоновой коагуляцией, а также профилактика развития послеоперационного спаечного процесса гелем Intercoat. В третьей группе проведена радиоволновая резекция яичников с профилактикой развития послеоперационного спаечного процесса гелем Intercoat. Самкам крыс четвертой группы выполнена радиоволновая резекция яичников с профилактикой развития послеоперационного спаечного процесса по общепринятой методике.

На 7-е сутки после лапаротомии из эксперимента выведены по семь самок 2-й; 3-й и 4-й групп с изучением развития у них послеоперационного спаечного процесса. Остальные самки были подсажены к самцам и выведены из эксперимента на 18-е сутки после спаривания с определением у них количества желтых тел и эмбрионов. Распространенность спаечного процесса в исследуемых группах представлена на рисунке 2. Выраженность спаечного процесса оценивали по балльной системе О.А. Мынбаева (1992).

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

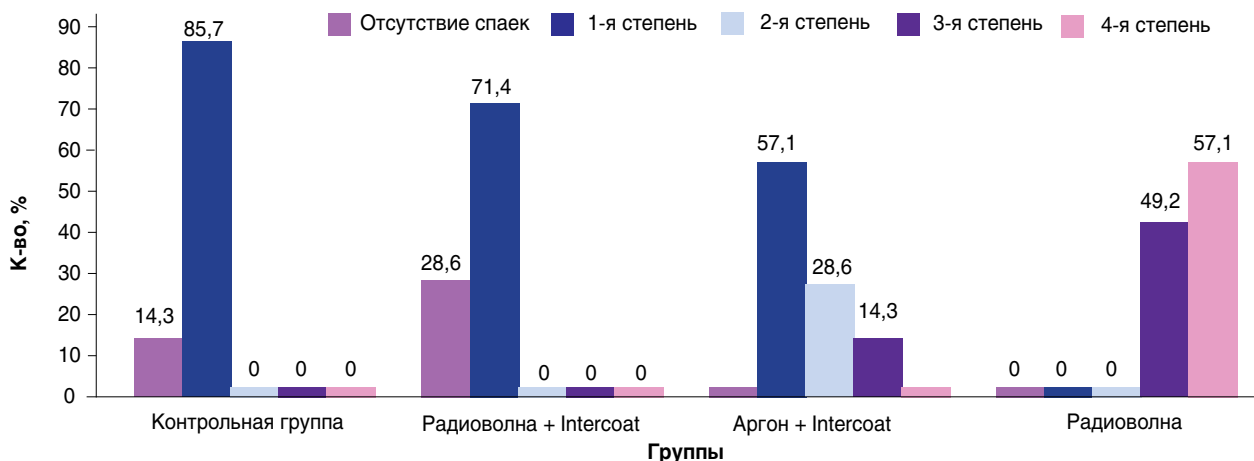


Рис. 2. Распространенность спаечного процесса (Мынбаев О.А., 1992)

- применение радиоволновой энергии при лечении самок крыс с моделью СПКЯ и трубноперитонеального бесплодия с использованием общепринятых методик профилактики спаечного процесса приводит к развитию спаечного процесса III степени в 42,9% случаев, IV степени – в 57,1%;
- при проведении оперативного вмешательства на животных применение радиоволновой энергии и препарата Intercoat предупреждает развитие спаечного процесса IV степени и в 2,9 раза снижает частоту развития спаечного процесса III степени в сравнении с показателями при использовании общепринятой методики профилактики;
- по данным экспериментов, проведенных на животных, а также согласно результатам клинических исследований, применение лучевой аргонной коагуляции и противоспаечного препарата Intercoat в 1,4-1,5 раза повышает эффективность лечения в сравнении с использованием радиоволновой энергии и Intercoat;
- включение в комплекс послеоперационной реабилитации L-аргинина (с 1-го дня послеоперационного периода Тивортин, 4,2% раствор для инфузий, внутривенно капельно 100 мл в течение 5 дней; затем Тивортин аспарат, раствор для перорального применения, по 5 мл 3 раза в сутки в течение до 40 дней) и стимуляции маточных труб способствует улучшению показателей уровня гормонов в сыворотке крови у пациенток с СПКЯ и уменьшению количества больных с трубной беременностью, наступившей в послеоперационном периоде.

И.Б. Вовк, д.мед.н., профессор, руководитель отделения планирования семьи ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» выступила с докладом «Вопросы патогенеза и тактики ведения женщин с кистозными поражениями яичников», подготовленным в соавторстве с к.мед.н. В.К. Кондратюк, к.мед.н. Л.В. Чубей, к.мед.н. Н.Е. Горбань.

К заболеваниям женской репродуктивной сферы с выраженным гиперпролиферативным компонентом относится лейомиома матки, эндометриоз различной локализации, кистозные поражения яичников, мастопатия. Ниже представлены основные патогенетические звенья гиперпластических процессов.

1. Патологическая клеточная пролиферация:
 - активация сигнальных путей клеточной пролиферации;
 - нарушения клеточного цикла.
2. Подавление апоптоза.
3. Патологический неоангиогенез.
4. Воспалительный процесс.

По данным профессора И.Б. Вовк, распределение обследованных женщин репродуктивного возраста по типу кистозного поражения яичников выглядит следующим образом: фолликулярные кисты – 46%, эндометриоидные – 30%, кисты желтого тела – 24%. Клинические проявления кистозного поражения яичников (боль внизу живота, дисменорея, нарушение менструальной функции) неспецифичны и не имеют диагностической значимости.

У пациенток данной категории проводят кольпоскопию, применяют микробиологические, ультразвуковые, иммунофлуоресцентные, морфологические, иммуногистохимические методы исследования.

У женщин с ретенционными кистами яичников на фоне вирусно-бактериального инфицирования гениталий трехкомпонентные ассоциации микроорганизмов выявлены в 24,4% случаев, двухкомпонентные – в 44,5%, монокомпонентные – в 31,1%. У 26% пациенток с кистозными поражениями яичников был обнаружен хламидиоз, у 22% – уреоплазмоз, у 20% – микоплазмоз, у 19% – кандидоз, у 35% – генитальный герпес, у 28% – цитомегаловирусная инфекция.

В 50% случаев в капсуле кисты желтого тела яичника определяется антиген вируса простого герпеса 2-го типа (прямой метод Кунса) (Вовк И.Б. и соавт., 2001). Это говорит о том, что данная вирусная инфекция является системным



заболеванием и играет важную роль в патологии репродуктивной системы женщины.

Были выявлены следующие иммуногистохимические особенности ретенционных кист яичников:

- стенка фолликулярной кисты с очагово сохранными гранулезными клетками;
- очаговая слабоположительная экспрессия рецепторов к прогестерону в ядрах клеток эпителия стенки фолликулярной кисты и высокая – в ядрах клеток стромы яичника.

Выделяют гормональный (эстрогены) и негормональный (факторы роста, цитокины) пути патологической пролиферации клеток. Биомаркером развития патологической клеточной пролиферации в эстрогенчувствительных тканях является соотношение метаболитов эстрадиола 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1. Многофакторность патогенеза развития опухолевидных образований яичников обусловлена их морфологическими особенностями, неоднородностью рецепторного аппарата, что влияет на темп, характер роста новообразования и, соответственно, на клинические проявления.

Следует отметить, что воспалительные заболевания приводят к запуску цепной реакции с развитием патологических состояний, среди которых особое место занимают гиперпластические

процессы. В связи с этим весомую роль играет комплексное лечение воспалительных заболеваний гениталий вирусно-бактериальной этиологии, которое включает противовоспалительную терапию с учетом вида возбудителя, противовирусную, гепатопротекторную, десенсибилизирующую, иммуно-, энзимотерапию.

Схема противовирусной терапии у пациенток с ретенционными кистами яичников включает:

- применение противовирусных препаратов: ацикловир 200 мг 5 раз в сутки в течение 5 дней;
- системное противовирусное лечение: альфа-рекин 1-3 млн МЕ в сутки внутримышечно на протяжении 10 дней;
- использование местных противовирусных средств (генферон).

Докладчик отметила, что предложенный подход к тактике лечения ретенционных кист яичников на фоне хронических воспалительных заболеваний гениталий с применением антибактериальных препаратов и противовирусной терапии позволил достичь регресса кистозных образований в яичниках у 32% пациенток уже после первого месяца лечения.

Алгоритм лечения фолликулярных, эндометриодных кист, кист желтого тела яичников представлен на схемах 1-3.

Схема 1. Алгоритм лечения фолликулярных кист яичников

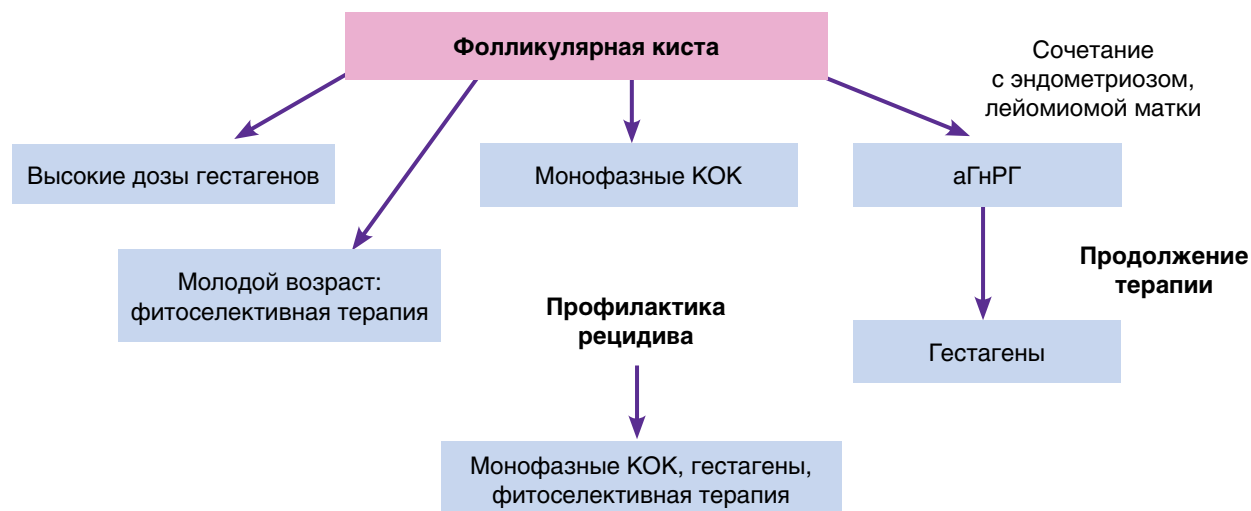


Схема 2. Алгоритм лечения кист желтого тела яичников

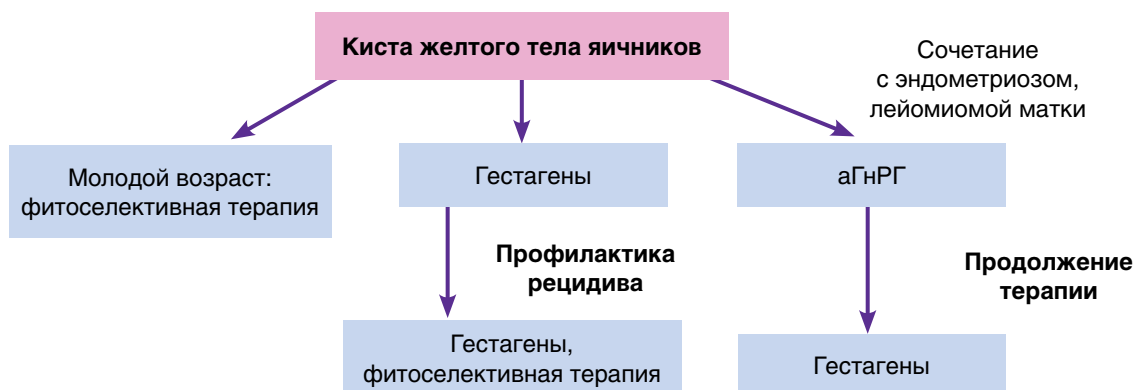
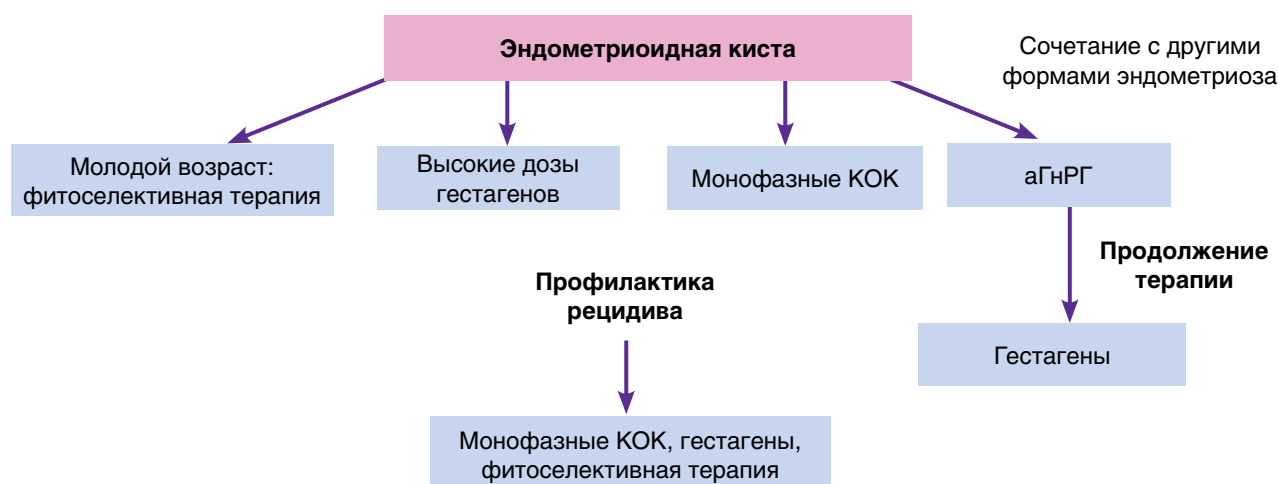


Схема 3. Алгоритм лечения эндометриoidных кист



Альтернативой гормональной терапии является применение комбинированного растительного препарата комплексного действия тазалок. В его состав входят селективные фитомолекулы (флавоноиды, торпеноиды, антрахиноны, гликозиды), фитостероиды (растительные гормоны), эфирные масла, органические кислоты (салицилаты), витамины В₁, В₂, К, РР, С, фолиевая кислота и макроэлементы. Препарат оказывает комплексное антиэстрогенное (прогестерон-моделирующее), антипролиферативное, противоопухолевое, противовоспалительное, резорбтивное, противоотечное, седативное действие.

Выраженный противовоспалительный эффект тазалока обусловлен наличием в его составе производных салициловой кислоты, что способствует снижению синтеза простагландина Е₂, интерлейкина (IL) 2, спленоцитов и провоспалительных цитокинов. Таким образом, препарат подавляет воспалительные процессы в органах малого таза.

Тазалок является природным антиэстрогеном. Так, флавоноиды обладают сродством к эстрогенным рецепторам, однако не проявляют эстрогенной активности. Препарат таргетно блокирует эстрогенные рецепторы в молочных железах, яичниках и матке, нормализует эстроген-прогестинное равновесие (восстанавливает гормональный баланс) (Резник О.Г. и соавт., 2012).

Тазалок также оказывает противоопухолевое действие. Входящий в его состав флавоноид Diosmetin (подмаренник) ингибирует факторы роста опухоли, способствует значительному снижению уровня фактора некроза опухоли α, транс-

формирующего фактора роста β1, IL-10. Флавоноид Svercetin (подмаренник) предотвращает негативное воздействие свободных радикалов на организм, восстанавливает мембраны поврежденных клеток, а Myristicin (петрушка) проявляет антиканцерогенную активность за счет усиления активности индуктора ферментов детоксикации (глутатион-S-трансферазы) в печени. Тазалок препятствует опухолевой трансформации клеток, снижает риск малигнизации (Zhao R. et al., 2011).

По данным И.Б. Вовк, частота регресса кистозных поражений яичников через 3 мес после лечения препаратом тазалок при наличии фолликулярных кист составила 83,3%, эндометриoidных – 28,6%, кист желтого тела – 66,6%.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что гиперпролиферативные процессы играют важную роль в возникновении патологии репродуктивной системы – медицинской проблемы, значимость которой в настоящее время трудно переоценить. При этом выжидательная тактика врачей в отношении опухолевидных образований не соответствует современному уровню понимания проблемы. В связи с этим ведение пациенток с кистозными образованиями яичников, возникшими на фоне вирусно-бактериального инфицирования, должно включать в первую очередь противовоспалительную и иммунотерапию, а также коррекцию гормонального гомеостаза на начальном этапе с включением препаратов фитоселективного действия как в качестве монотерапии, так и в комплексной схеме лечения.

Подготовила Анастасия Классен