

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ

Т.С. Качалина, А.Н. Зиновьев, М.Е. Богатова,
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Богатова Марина Евгеньевна – e-mail: marina-zb@mail.ru

Эндометриоидные кисты яичников – наиболее часто диагностируемое проявление эндометриоза, а рецидивирование эндометриоидных кист яичников является одной из наиболее дискуссионных проблем в современной гинекологии. Рецидив заболевания наиболее вероятен при распространенном эндометриозе или в случаях невозможности удалить инфильтративные очаги при условии сохранения органов репродуктивной системы. Частота рецидивирования эндометриоидных кист яичников в течение 2–5 лет при адекватном их удалении варьирует от 12 до 30%. Существует множество факторов риска возникновения данной формы эндометриоидной болезни. Их комплексная оценка поможет прогнозировать вариант течения заболевания, а также повысить эффективность его профилактики.

Ключевые слова: эндометриоидная киста, рецидив, факторы риска, профилактика.

Endometrial ovarian cysts are the most frequently diagnosed manifestation of endometriosis, and recurrence of endometrial ovarian cysts is one of the most debatable problems in modern gynecology. Relapse is most likely in disseminated endometriosis or in cases of impossibility to remove infiltrative foci while saving the organs of the reproductive system. The frequency of recurrence of endometrial ovarian cysts within 2–5 years with adequate removal varies from 12 to 30%. There are many risk factors of this form of the endometrial disease. Their integrative evaluation will help to predict the course of the disease, and to increase the effectiveness of its prevention.

Key words: endometrial cyst, recurrence, risk factors, prevention.

Как известно, эндометриоидная киста яичников – наиболее частое диагностируемое проявление эндометриоза, а рецидивирование эндометриоидных кист является одной из наиболее дискуссионных проблем в современной гинекологии.

Эндометриоидные кисты (ЭК) обнаруживают у 10–14% женщин, оперированных по поводу различных объемных образований органов малого таза. Частота возникновения рецидивов эндометриоза после хирургического лечения через 1–2 года составляет 15–21%, спустя 5 лет – 36–47%, а через 5–7 лет – 50–55%. Она является наиболее высокой при распространенном эндометриозе или в случаях невозможности удалить инфильтративные очаги при условии сохранения органов репродуктивной системы (узловые формы аденомиоза, ретроцервикальный эндометриоз с частичным или полным прорастанием стенки прямой или сигмовидной кишки, дистальных отделов мочеточников, мочевого пузыря и т. д.). Однако в этих случаях клиническое течение целесообразно квалифицировать как прогрессирование заболевания, а не рецидив. Частота же рецидивирования эндометриоидных кист яичников в течение 2–5 лет при адекватном их удалении варьирует от 12 до 30% [1].

Существует множество факторов и особенностей течения эндометриоидной болезни, по которым можно прогнозировать риск развития рецидива эндометриоидных кист.

Наследственность.

Наследственный анамнез у больных с рецидивирующим типом эндометриоидных кист яичников характеризуется более частым проявлением у ближайших родственников злокачественных и доброкачественных заболеваний гениталий, а также экстрагенитальных опухолей, чаще по материнской линии [2, 3]. Генетические факторы могут вызывать эпигенетические изменения в эндометриальных стволовых клетках,

предназначенных для формирования различных органов и тканей малого таза, оказывающие негативное влияние на экспрессию генов, кодирующих стероидогенный фактор 1 (СФ-1) и эстрогеновый рецептор β (ЭР- β). Эти эпигенетические изменения включают так называемое деметилирование – активацию и чрезмерную экспрессию СФ-1 и ЭР- β , играющих ключевую роль в патогенезе эндометриоза. Полагают, что генетическая предрасположенность к чрезмерной продукции СФ-1 и ЭР- β может приводить к развитию эндометриоза у женщин в любом возрасте. В ответ на воздействие провоспалительных веществ, особенно простагландина E₂ (ПГЕ₂), в эндометриоидных клетках СФ-1 связывается со многими стероидогенными генами, включая ген ароматазы, что приводит к усилению образования эстрадиола, а с помощью ЭР- β эстрадиол стимулирует активность фермента циклооксигеназы типа 2 (ЦОГ-2), способствуя гиперпродукции ПГЕ₂. Связывание ЭР- β с промоторной зоной прогестероновых рецепторов (ПР) снижает их экспрессию, являясь одной из причин развития резистентности к прогестерону [1].

Инфекционный фактор.

У пациенток с рецидивирующим типом эндометриоза яичников часто в анамнезе имеется указание на хронический тонзиллит, перенесенные детские инфекции, такие как корь, скарлатина. Известно, что инфекционно-токсические заболевания оказывают опосредованное повреждающее действие на репродуктивную систему путем снижения устойчивости организма к различным патогенным факторам и создания фона для развития стойких метаболических нарушений [3].

Экстрагенитальная патология.

Следует отметить, что у пациенток с рецидивами эндометриоидных кист имеет место более выраженный характер экстрагенитальной патологии [4, 5]. В ее структуре чаще

преобладают заболевания сердечно-сосудистой системы (17,3%), нарушение функции щитовидной железы (16,3%), желудочно-кишечного тракта (14,5%), гепатобилиарного комплекса (14,5%), центральной нервной системы (ЦНС) (0,9%) [2]. Доказано, что слизистая желудка и кишечника способна синтезировать биологически активные вещества и гормональные соединения, инактивировать микробные и химические токсины, принимает участие в обеспечении иммунного ответа, в связи с чем хронические заболевания органов ЖКТ сопровождаются замедлением метаболизма, что, в свою очередь, провоцирует пролиферативные изменения в органах-мишенях, в том числе и в яичниках [6]. Патология гепатобилиарного тракта способствует конъюгации эстрогенов и повышению уровня свободных эстрогенов, что приводит к возникновению печеночной гиперэстрогении, которая может способствовать развитию дисгормональной гиперплазии в органах репродуктивной системы. Часто рецидивы эндометриозных кист сочетаются с ожирением и сахарным диабетом, что объясняется развитием инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, которые способствуют уменьшению синтеза в печени секс-связывающего глобулина, необходимого для выведения избыточных андрогенов. А в условиях развития гиперандрогении усиливается активность фермента ароматазы, и формируется гиперэстрогения, являющаяся одним из звеньев патогенеза эндометриоза [1].

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.

Отмечено, что у пациенток с рецидивами эндометриозных кист часто имеются указания на длительное бесплодие, медицинские аборт, самопроизвольные выкидыши [4]. Это объясняется тем, что в условиях многократно повторяющихся менструальных циклов происходит рефлюкс менструальной крови в брюшную полость через маточные трубы, который является универсальным фактором агрессии и при персистенции приводит к резкому ослаблению иммунной системы и возникновению неадекватного ответа. Также в анамнезе часто имеются указания на сочетание рецидивирующих ЭК с гиперпластическими процессами эндометрия, клинически активным аденомиозом, миомой матки, хроническими воспалительными заболеваниями (эндометрит, аднексит), что связано с общностью патогенетических факторов (гиперэстрогения, резистентность к прогестерону, нарушение процессов апоптоза, накопление провоспалительных факторов, нарушение соотношения простогландинов).

Клиническое течение.

Эндометриозные кисты, склонные к рецидиву, характеризуются более выраженной клиникой [2, 3], а именно такими симптомами, как гиперполименорея (65,1%), дисменорея (82,6%), диспареуния (82,6%), в сравнении с нерезидивирующим течением ЭК (соответственно 8,2%, 7,1%, 15,3%). У половины больных с нерезидивирующими ЭК клинические проявления заболевания отсутствуют, а образования случайно выявляются при проведении УЗИ. Существует мнение, что выраженность клинических симптомов коррелирует со степенью сосудистых нарушений, а также с сочетанием ЭК с инфильтративными формами эндометриоза и спаечным процессом малого таза. Наиболее частыми признаками развития рецидива ЭК является возобновление болевого синдрома и повышение уровня онкомаркера СА-125 в крови [2, 7].

При проведении дополнительных методов исследования выявлены следующие особенности ЭК, склонных к рецидиву.

1. УЗ-критерии, характерные для эндометриозных кист, склонных к рецидиву: умеренный и выраженный кровоток практически во всех отделах кисты, при этом максимальная скорость артериального кровотока достоверно выше, чем при нерезидивирующем варианте ЭК [3].

2. При лапароскопической диагностике рецидивирующие ЭК в 100% случаев сочетаются с перитонеальным эндометриозом [8], в то время как нерезидивирующие сочетаются только в 38% случаев [3]. Также спаечный процесс той или иной степени при рецидивирующем течении заболевания обнаруживается у всех пациенток, а поверхностные эндометриозные образования яичников у 28,8% [9].

3. Морфологический вариант и рецидивы ЭК. В настоящее время выделяют два типа эндометриозных кист: железисто-кистозный и кистозный. Для железисто-кистозного варианта характерно наличие в его стенке многочисленных желез и цитогенной стромы с разнообразными клеточными элементами, эпителия пролиферирующего типа, большого количества артериол с тонкой гладкомышечной стенкой. Для кистозного варианта характерны отсутствие желез, фибрированная строма, а также фиброзный и дистрофический эпителий, в стенке кисты определяются отдельные сосуды с утолщенными склерозированными стенками [10].

Существует мнение, что на основании изучения жалоб, данных УЗИ с цветовым доплеровским картированием (ЦДК), уровня маркера СА-125 возможно предположить морфологический вариант ЭК на дооперационном этапе. Так, для железисто-кистозного варианта характерны незначительные размеры кисты, как правило, не превышающие 4 см, наличие тонкой стенки и отсутствие четкой границы между новообразованием и здоровой яичниковой тканью, активная васкуляризация, при ЦДК регистрируется средняя скорость кровотока и низкие индексы периферического сосудистого сопротивления, в то время как у пациенток с кистозным вариантом образования имеют место размеры образования от 4,4 до 12 см, двойной контур, единичные локусы кровотока в области ворот, а у большинства больных с кистозным вариантом образования аваскулярно. Кроме того, для железисто-кистозного варианта характерно сочетание со спаечным процессом в 100% наблюдений, эндометриозными гетеротопиями инфильтративного характера. Следует отметить, что для пациенток с железисто-кистозным вариантом характерен более высокий уровень маркера СА-125 (в среднем 149,2), в то время как для больных с кистозным вариантом он колеблется в среднем на уровне 26,5. Клиническая симптоматика более выражена у пациенток с железисто-кистозным вариантом [8, 10].

4. Локализация и объем выполненного оперативного вмешательства. Рецидив чаще наблюдается у пациенток, перенесших двусторонние органосохраняющие операции и одностороннюю аднексэктомию [11, 12, 10].

5. У пациенток с рецидивирующим типом ЭК уровень маркера пролиферации К1-67 повышен, экспрессия проапоптотического фактора СБ-95 низкая, т. е. есть основание считать, что очаги эндометриоза яичников образуются из клеток эндометрия с высоким пролиферативным потенциалом

и низким уровнем апоптоза. В строме рецидивирующих эндометриозных кист отмечены усиление неоангиогенеза и повышение экспрессии факторов роста, что приводит к более выраженному неоангиогенезу и инвазии эндометриозных гетеротопий, а в последующем к развитию кровоизлияний в просвет образования и формирование полости кисты [6].

Следует отметить, что гормональная терапия в послеоперационном периоде должна осуществляться дифференцированно – с учетом репродуктивных планов пациентки [1]. Консервативная терапия агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) имеет свои преимущества: она восстанавливает репродуктивную функцию у больных эндометриозом, позволяет в некоторых случаях отказаться от выполнения радикальных операций, улучшает результаты консервативной терапии и качество жизни пациенток. Одним из особенностей применения аГнРГ является rebound-эффект – после отмены терапии происходит активации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и наступление беременности [13, 14]. Также аГнРГ оказывают «протективное» действие на яичники вследствие защиты недифференцированных герминогенных стволовых клеток, которые генерируют примордиальные фолликулы, сохраняют большой пул «дремлющих» примордиальных фолликулов, а также снижают синтез примордиального ростового фактора ФСГ-зависимыми фолликулами [15].

Данные мета-анализа 2010 г. трех РКИ, включавших 165 наблюдений, показали, что назначение аГнРГ с целью супрессии у больных эндометриозом перед проведением программ ВРТ в течении 3–6 мес. повышает шансы наступления клинической беременности более чем в 4 раза [16].

Показаниями к терапии эндометриоза отечественным агонистом гонадотропин-рилизинг гормона Бусерелином-лонг ФС являются распространенный эндометриоз (средней или тяжелой степени) до и/или после хирургического лечения, эндометриоз легкой степени и бесплодие после проведения хирургического лечения, эндометриоз любой степени тяжести при наличии клинических симптомов после хирургического лечения, отказ пациентки от операции, невозможность проведения хирургического лечения, отсутствие эффекта от назначения комбинированных оральных контрацептивов (КОК) или прогестагенов. В настоящее время существуют новые подходы к гормональной терапии эндометриоза, а именно применение Бусерелина-лонг ФС с последующим длительным назначением диеногеста или приемом низко дозированных комбинированных контрацептивов в пролонгированном режиме.

Существует мнение, что КОК не эффективны для лечения рецидива ЭК, поскольку содержат эстрогенный компонент, вследствие этого нельзя исключить потенциальную стимуляцию развития, прогрессирования и рецидивирования заболевания, так как эндометриоз является эстрогензависимым заболеванием [1]. Поэтому КОК следует назначать в непрерывном режиме для исключения пиков эстрогенов и как симптоматическую терапию. Некоторые авторы рекомендуют вместе с КОК использовать диосмин («Флебодиа 600») как препарат для снижения выраженности гормонзависимой боли, поскольку эстрогены стимулируют выработку оксида азота и опосредованно оказывают сосудорасширяющий эффект на вены. Прогестагены оказывают сосудорасширяющий эффект и

могут усиливать боль при варикозном расширении вен нижних конечностей и малого таза [17, 18].

Нами проведен ретроспективный анализ медицинской документации 121 пациентки, прооперированной в клинике по поводу эндометриозных кист яичников, за последние пять лет, 19 из них – в связи с рецидивами.

При анализе их соматического анамнеза оказалось, что он был отягощен в подавляющем большинстве случаев, причем превалировала патология ЖКТ и аутоиммунные заболевания. У всех пациенток с рецидивом ЭК в анамнезе имелись указания на частые инфекционные заболевания и наличие очагов хронической инфекции. В 70% случаев репродуктивный анамнез был отягощен бесплодием и невынашиванием беременности.

У подавляющего большинства пациенток с рецидивами ЭК перед операцией была выраженная клиническая картина заболевания, в которой превалировал болевой синдром.

У всех пациенток с рецидивами ЭК имели место органосохраняющие операции, при этом выявлено сочетание ЭК с эндометриозными гетеротопиями по брюшине малого таза и спаечным процессом.

В послеоперационном периоде 26% пациенток с рецидивами ЭК послеоперационного гормонального лечения не получали.

12 пациенткам с диаметром рецидивирующей ЭК 5 см и более было проведено повторное хирургическое органосохраняющее вмешательство, в 11 случаях кистэктомия, в 1 – аднексэктомия с одной стороны и резекция с другой. У семи пациенток, планирующих беременность в ближайшее время, с рецидивом ЭК (кисты меньше 3 см в диаметре) вопрос об оперативном вмешательстве был решен отрицательно в связи с большим риском истощения яичников. С учетом «протективного» воздействия на яичники аГнРГ и их способности повышать вероятность наступления беременности при эндометриозе этим пациенткам была рекомендована патогенетическая терапия Бусерелин-лонг ФС на протяжении трех месяцев.

Таким образом, исходя из литературных сведений о факторах риска рецидива ЭК, мы полагаем, что в каждом конкретном случае в прогностических целях необходимо проводить гистологическую оценку типа ЭК (кистозный или железисто-кистозный вариант), иммуногистохимическое исследование с оценкой уровня экспрессии маркеров пролиферации, апоптоза и неоангиогенеза. В перспективе необходим поиск генов, сопряженных с риском возникновения рецидивов ЭК после оперативного лечения.

Это позволит у женщин репродуктивного возраста после операции не откладывать наступление беременности и безотлагательно решать вопрос о вспомогательных репродуктивных технологиях. При генетическом риске рецидива ЭК у женщин с реализованной репродуктивной функцией, по видимому, целесообразно расширять объем оперативного вмешательства, возможно, даже до радикальной операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации. М. 2013.
Endometriosis: diagnostika, lechenie i reabilitacia. Klinicheskie rekomendacii. M. 2013.

2. Борисова Е.А. Клинико-морфологические особенности эндометриоза яичников. 2004.
Borisova E.A. Clinico-morfologicheskie osobennosti endometriosa yaichnikov. 2004.
3. Унанян А.Л. Эндометриоз тела матки и яичников: новые аспекты патогенеза, клиники, лечения. 2007.
Unan'an A.L. Endometrios tela matki i yaichnikov: novye aspekty patogeneza, kliniki, lechenia. 2007.
4. Дамиров М.М. Аденомиоз. М.: Бионим-Пресс, 2004. 320 с.
Damirov M.M. Adenomyosis. M.: Bionim-Press, 2004. 320 s.
5. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Клиническая трансвагинальная эхография. М.: Медицина, 1994. 184 с.
Strizhakov A.N., Davydov A.I. Klinicheskaya transvaginalnaya echografiya. M.: Medicina, 1994. 184 s.
6. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А., Леваков С.А. Клинико-морфологические и молекулярно-биологические особенности эндометриоза яичников. 2004.
Unan'an A.L., Sidorova I.S., Kogan E.A., Levakov S.A. Kliniko-morfologicheskie i molekularno-biologicheskie osobennosti endometriosa yaichnikov. 2004.
7. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. 2006.
Adamyan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. Endometriosis. 2006.
8. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. 104 с.
Ishenko A.I., Kudrina E.A. Endometrios: diagnostika i lechenie. M.: GEOTAR-MED, 2002. 104 s.
9. Штыров С.В. и соавт. Наружный эндометриоз: взгляд хирурга. М. 2000.
Shtyrov S.V. i soavt. Narugnyi endometrios: vzgl'ad hirurga. M. 2000.
10. Пашкова А.В. Клинико-морфологические параметры эндометриоза яичников, диагностика, терапия. 2004.
Pashkova A.V. Kliniko-morfologicheskie parametry endometriosa yaichnikov, diagnostika, terapiya. 2004.
11. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Генитальный эндометриоз: клиника, диагностика, лечение: метод. рек-ции. Рос. акад. мед. наук. М., 1997. С. 31.
Adamyan L.V., Andreeva E.N. Genital'nyj endometrios: clinica, diagnostica, lechenie: metod. rec-cii. Ros. acad. med. nauc. M., 1997. S. 31.
12. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриодная болезнь. СПб.: ЮОО «Издательство Н-Л», 2002. 452 с.
Baskakov V.P., Cvelev J.V., Kira E.F. Endometrioidnaya bol'ezn'. SPb.: UOO «Izdatel'stvo N-L», 2002. 452 s.
13. Jee B.C., Lee J.Y., Suh C.S. et al. Impact of GnRH agonist treatment on recurrence of ovarian endometriosis after conservative laparoscopic surgery Fertil Steril. 2009. № 91 (1). P. 40-44.
14. Lee D.Y., Bae D.S., Yoon B.K., Choi D. Post-operative cyclic oral contraceptive use after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment effectively prevents endometrioma recurrence Hum Reprod. 2010. № 25 (12). P. 3050-3054.
15. Zeev Blumenfeld et al, Human Reproduction Update. 2008. Vol. 14. № 6. P. 543-552.
16. Sallam HN et al. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis, (review) The Cochrane collaboration. 2010.
17. Исламова А.О. Хроническая тазовая боль у женщин с тазовым варикозом в практике врача-гинеколога. Медицинские аспекты здоровья женщин. 2012.
Islamova A.O. Chronicheskaya tazovaya bol' u genchin s tazovym varicosom v practice vracha-ginecologa. Medicinskie aspekt zdorov'a zhenchin. 2012.
18. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. 2015.

УДК: 612.751.3:616-053.4/5-00717-07

Код специальности ВАК: 14.02.01

ПОДХОДЫ К УПРАВЛЕНИЮ РИСКОМ УХУЖДЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПОДРОСТКОВ С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

О.В. Плотникова, В.Г. Демченко, А.В. Глотов,
ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»

Плотникова Ольга Владимировна – e-mail: olga.plotnikova7@mail.ru

Проведена оценка санитарно-эпидемиологического благополучия общеобразовательных учреждений г. Омска по методике, разработанной А.Г. Сухаревым и Л.Я. Каневской. У подростков с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) выявлен больший риск ухудшения здоровья по так называемым «школьным болезням» (миопия, нарушения осанки, патология желудочно-кишечного тракта), чем у их сверстников без признаков ДСТ. Предложена система управления риском здоровью подростков с дисплазией соединительной ткани в процессе школьного обучения. Для предотвращения прогрессирования ДСТ необходимо обеспечивать благоприятные условия обучения в образовательных учреждениях, особенно при проведении уроков физической культуры, подборе школьной мебели, медицинском обеспечении.

Ключевые слова: управление риском, здоровье подростков, дисплазия соединительной ткани.

The assessment of sanitary and epidemiologic wellbeing of educational institutions of Omsk by the technique developed by A.G. Sukharev and L.Ya. Kanevska is carried out. At teenagers with a dysplasia of connecting tissue the bigger risk of deterioration in health by so-called «school diseases» (a miopiya, violations of a bearing, digestive tract pathology), than at their peers without DCT signs is revealed. The control system of risk is offered health of teenagers with a dysplasia of connecting tissue in the course of school training. For prevention of progressing of DST it is necessary to provide favorable conditions for training in educational institutions, especially during the carrying out physical education classes, selection of school furniture, a medical support.

Key words: management of risk, health of teenagers, dysplasia of connecting fabric.