

Терапевтичні вектори лікування ендометріюїдних кіст яєчників

О.С. Шаповал

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Мета дослідження: вивчення клініко-анамнестичних особливостей пацієнток з оваріальними ендометріомами та удосконалення існуючих алгоритмів ведення пацієнток з ендометріюїдними кістами яєчників.

Матеріали та методи. Обстежено 32 пацієнтки віком 18–49 років з ендометріюїдними кістами яєчників (основна група) та 50 здорових жінок (контрольна група). Проведені загальноклінічне обстеження, сонографічне, імунологічне дослідження.

Результати. За результатами аналізу даних дослідження у пацієнток встановлено наявність 1-го ступеня недостатності адаптивної ланки імунної системи та 1–2-го ступеня розладів неспецифічної ланки. У 74,51% випадків проводили оперативне лікування зазначеної патології. Як консервативну терапію та у післяопераційний період призначали комплексне лікування імуномодуляторами, препаратами індол-3-карбінолу, КОК з гестагеним компонентом.

Заключення. Застосування запропонованої нами комплексної терапії ендометріюїдних кіст яєчників у жінок репродуктивного віку продемонструвало високий показник одужання та низький показник рецидивів.

Ключові слова: оваріальна ендометріома, репродуктивний вік, імунна дисфункція, лікування.

Публікації останніх років свідчать про кількість генітального ендометріозу, що зростає, найбільш поширеними формами якого є аденоміоз та ендометріюїдні кісти яєчників (ЕКЯ) [2, 5]. Особливості перебігу клінічної картини ендометріюїдної хвороби (ЕХ), у першу чергу наявність больового синдрому та розвиток у певної частини хворих безплідності [1, 3, 8], переводять значущість цієї нозології в соціально-економічне русло. Питання збереження репродуктивного потенціалу з можливістю планування вагітності, забезпечення належної якості життя з безрецидивним перебігом захворювання у таких пацієнток вимагають удосконалення існуючих методів лікування генітального ендометріозу.

Мета дослідження: вивчення клініко-анамнестичних особливостей пацієнток з оваріальними ендометріомами та удосконалення існуючих алгоритмів ведення пацієнток з ЕКЯ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З метою оцінювання ефективності існуючих методів лікування генітального ендометріозу проведений ретроспективний аналіз 51 історії хвороби пацієнток репродуктивного віку, які проходили лікування у гінекологічному відділенні КУ «Міська лікарня № 7 м. Запоріжжя» з приводу ЕКЯ за період з 2009 до 2014 р. До основної групи увійшли 32 пацієнтки з ЕКЯ віком від 18 до 49 років з реалізованим репродуктивним потенціалом, які проходили поглиблене обстеження та лікування. До складу контрольної групи увійшли 50 жінок без гінекологічної та соматичної патології, які звернулися до лікувального закладу з питань вибору контрацепції.

Оцінювання субпопуляційного складу лімфоцитів проводили з використанням моноклональних антитіл до антигенів CD3+ (загальна кількість Т-лімфоцитів), CD4+ (Т-хелпери),

CD8+ (Т-супресори), CD19+ (В-лімфоцити) виробництва НВО «Гранум» (м. Харків). Визначення показників гуморальних факторів (IgA, IgM, IgG) проводили з використанням моноспецифічних сироваток проти зазначених імуноглобулінів за методом G. Mancini. Отримані дані були оброблені за допомогою пакета статистичних програм STATISTICA (StatSoft Statistica v.6.0).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами ретроспективного аналізу у переважної кількості пацієнток (86,25%) виділено хірургічне видалення патологічного вогнища. Під час видалення ЕКЯ цистектомію проводили у 86,36% випадків, резекцію – у 27,27%, коагуляцію – у 27,27%, адгезіолізис – у 54,55%. Додаткові недиагностовані вогнища ендометріозу були виявлені у 31,82% випадків. У післяопераційний період у 27,27% випадків рекомендовано було застосування комбінованих оральних контрацептивів (КОК), у 18,18% – препаратів прогестерону, у 9,09% – агоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів. За дотримання цієї схеми лікування частота рецидивів патологічного процесу протягом року становила 35,03% після консервативного лікування та 5,88% – після оперативного.

Зважаючи на хірургічну домінанту у лікуванні ендометріюїдних кіст та високі ризики пошкодження здорової тканини яєчників під час проведення інвазивного лікування, перспективним все ж таки є встановлення та корекція нових етіопатогенетичних ланок ЕКЯ, що зумовлює актуальність даної роботи.

Середній вік пацієнток основної групи становив $30,70 \pm 0,82$ року, групи контролю – $29,31 \pm 1,07$ року. Аналіз скарг пацієнток з ЕКЯ показав превалювання у клініці у 88,24% випадків больового синдрому, у 9,80% – порушень менструального циклу. У 15,69% хворих спостерігався асимптомний перебіг патологічного процесу. Обтяжений гінекологічний анамнез встановлений у 62,75% пацієнток: патологія шийки матки – у 53,13%, міома матки – у 43,75%, гіперпластичні процеси ендометрія – у 40,63%, аденоміоз – у 34,38%. Отже, у 86,27% пацієнток діагностовано прояви гіперпроліферативного синдрому, що, безумовно свідчить про спільність етіопатогенетичних ланок ЕКЯ і супутньої гінекологічної патології та підлягає терапевтичній корекції. Більшість – 70,59% пацієнток з ЕКЯ мали обтяжений соматичний анамнез: 72,22% – патологію травного тракту, 23% – імунну дисфункцію, 14,21% – судинні проблеми, 8,33% – патологію легенів.

У 15,69% жінок з оваріальними ендометріомами під час проведення гінекологічного обстеження встановлено збільшення розмірів матки, наявність болю та інфільтрації з боку контралатеральних придатків – у 35,29%. З ураженого боку розміри патологічного утворення сягали від 2,5–3 см до 12 см, причому у 41,18% відзначали його болочість.

Одну з провідних ролей у патогенезі ендометріозу відіграють імунологічні порушення [4, 6, 7]. Виявлення цих порушень важливо, особливо у пацієнток, у яких ендометріоз не завжди має локальний характер, що може створювати певні труднощі для застосування хірургічних методів лікування.

Стан адаптивної ланки імунної системи у жінок з ЕКЯ, Ме (75%Q – 25%Q = RQ)

Параметр	Контрольна група, n=50	Основна група, n=32
CD3 ⁺ , %	63,7 (67,1 – 59,8 = 7,3)	62,9 (67,7 – 56,2 = 11,5)
CD4 ⁺ , %	38,7 (44,2 – 31,8 = 12,4)	38,2 (43,4 – 30,3 = 13,1)
CD8 ⁺ , %	25,6 (39,0 – 21,3 = 17,7)	23,8 (33,1 – 20,4 = 12,7)
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,5 (3,7 – 0,3 = 3,4)	1,6 (3,8 – 0,6 = 3,2)
CD16 ⁺ , %	16,5 (24,6 – 11,9 = 12,7)	16,0 (22,5 – 12,3 = 10,2)
CD19 ⁺ , %	17,2 (23,1 – 15,6 = 7,5)	19,4 (25,3 – 16,1 = 9,2)
IgA, г/л	1,8(2,3 – 0,9 = 1,4)	2,4 (2,7 – 1,8 = 0,9)
IgM, г/л	1,1 (2,5 – 0,4 = 2,1)	1,9 (3,1 – 0,7 = 2,4)
IgG, г/л	10,2(13,1 – 6,7 = 6,4)	9,3 (12,9 – 5,8 = 7,1)

Таблиця 2

Стан функціонально-метаболического статусу нейтрофільних гранулоцитів у жінок з ЕКЯ, Ме (75%Q – 25%Q = RQ)

Параметр	Контрольна група, n=50	Основна група, n=32
ФІН на 30, %	67,5 (74,2 – 49,1 = 25,1)	64,1 (81,7 – 42,2 = 39,5)
ФЧН на 30', у. о.	3,1(6,5 – 1,3 = 5,2)	3,3 (5,0 – 1,3 = 3,7)
ФІН на 120, %	58,4 (68,3 – 39,8 = 28,5)	57,4 (60,1 – 30,8 = 29,3)
ФЧН на 120, у. о.	5,7 (6,1 – 4,0 = 2,1)	5,3 (7,1 – 3,4 = 3,7)
НСТсп, у. о.	1,2 (1,3-1,0=0,3)	1,5 (2,5 – 0,7 = 1,8)*
НСТст, у. о.	1,3 (2,2 – 0,8 = 1,4)	1,9 (2,7 – 0,4 = 2,3)
КБ, у. о.	2,2 (3,0 – 1,4 = 1,6)	1,9 (2,7 – 0,4 = 2,3)
МПО, у. о.	2,3(3,4 – 0,7 = 2,7)	2,0 (2,9 – 0,6 = 2,3)

Примітка. * – Статистично значущі відмінності (p < 0,05) щодо контрольної групи.

Під час дослідження стану адаптивної ланки імунної системи у пацієнток з оваріальними ендометріомами були виявлені різноспрямовані порушення як у клітинній, так і в гуморальній ланках імунної системи, що відображено в табл. 1.

Під час дослідження Т-клітинної ланки адаптивного імунітету встановлено, що вміст Т-лімфоцитів з фенотипом CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺ та імунорегуляторний індекс практично відповідали значенням контрольної групи на тлі одночасної незначної активації В-клітинної ланки. Спостерігалось підвищення концентрації IgA щодо показників групи контролю на 33%, IgM – на 72%, тоді як концентрація IgG була знижена на 9%. Формула порушень адаптивної ланки імунної системи – CD₃⁺ CD₄⁺ CD₈⁺ CD₁₆⁺ CD₁₉⁺ IgA⁺ IgM⁺ IgG⁻ свідчила про розлади клітинної ланки імунної системи I ступеня, активацію гуморальної ланки I ступеня. Показники фагоцитарного індексу нейтрофільних гранулоцитів (ФІН) відповідали значенням контрольної групи, натомість фагоцитарне число нейтрофільних гранулоцитів (ФЧН) на 30 хв було дещо підвищене – на 7%, а ФЧН на 120 хв – знижене на 7%. Показники спонтанного НСТ-тесту були достовірно підвищені на 25% щодо групи контролю.

Статистичної достовірності у підвищенні стимульованого НСТ-тесту виявлено не було, проте підвищення показників на 23% було клінічно значущим. Активність мієлопероксидази (МПО) та вміст катіонних білків (КБ) були клінічно знижені відповідно на 14% та 32% щодо таких значень контрольної групи. Отже, функціональна активність нейтрофільних гранулоцитів не змінювалася, перетравлювальна здатність була знижена на тлі збереженого функціонально-метаболического резерву. Формула розладів неспецифічної ланки імунної системи (ФІН301-ФІН1202-ФЧН301+ФЧН1201-НСТсп1+НСТст1+КБ1-МПО1-) відповідала недостатності 1–2-го ступеня, що представлено у табл. 2.

У 74,51% випадків пацієнткам з ЕКЯ проводили оперативне лікування. Цистектомія була виконана у 86,84% пацієнток, резекція яєчників – у 7,89%, комбінація двох методик – 5,26%.

У післяопераційний період з метою нормалізації процесів проліферації та апоптозу, які відіграють важливу роль у патогенезі ЕХ, пацієнтки основної групи отримували мікрокапсульований дііндолілметан (DIM). DIM – похідне індол-3 карбінолу IV покоління, який справляє послідовний антипроліферативний ефект, сприяє пригніченню надмірної проліферації клітин, що зумовлено не тільки безпосередньою взаємодією DIM з рецепторами естрогенів, а й посиленням процесів фосфорилування естроген-рецепторних білків. Значною перевагою молекули даного препарату є те, що всі пацієнтки незалежно від особливостей метаболічних процесів отримують необхідну ефективну дозу DIM. Це було особливо актуальним для пацієнток з ЕКЯ та встановленою патологією травного тракту, коли недостатня кількість шлункового соку потенційно могла не забезпечити повноцінного розщеплення молекули індол-3-карбінолу. Додатковий антибластомний ефект DIM забезпечував контроль над станом міо- та ендометрія, який також у 40–44% пацієнток був порушений. Препарат призначали в режимі 1 капсула двічі на день протягом 6 міс.

Додатково з метою нормалізації стану імунної системи призначали галавіт, основними мішенями дії якого є фагоцити і антиліогенез (особливо синтез IgG), у режимі 0,1 г 2 рази на добу, курс – 20 днів.

Дані останніх клінічних досліджень свідчать про високу частоту рецидивів оваріальних ендометріом [3, 5]. Так, відсоток рецидивів після оперативного лікування ЕКЯ становить до другого року 12–21%, через 5–7 років – 50–55% [3, 8]. Ураховуючи необхідність досягнення стійкого супресивного та антипроліферативного ефекту на ендометріодні вогнища і бажання одночасного забезпечення контрацептивного ефекту, пацієнткам основної групи призначали КОК, у склад якого входять 30 мкг етинілестрадіолу та 2 мг діногесту. Висока селективність діногесту за рахунок зв'язування з прогестероновими рецепторами, відсутність андрогенного, естрогенного та мінералкортикоїдного ефекту забезпечують високий про-

Результати сонологічного дослідження у пацієнок з ЕКЯ у динаміці лікування, М±m

Показник	Контрольна група, n=50	Основна група, n=32		
		До лікування	Через 6 міс	Через 12 міс
<i>Параметри матки</i>				
Довжина, мм	51,58 ± 0,48	53,05±0,83	51,23 ±0,43	50,56±0,34**
Ширина, мм	46,42 ±0,62	50,58±1,12*	48,34 ±0,95	47,52±0,74**
Товщина, мм	35,08 ±0,54	41,47±0,90*	39,04±0,74**	38,57±0,63*, **
М-ехо, мм	6,12±0,75	7,99±0,53*	7,43±0,42	7,25±0,33
<i>Параметри контралатеральних яєчників</i>				
Довжина, мм	30,32±0,17	34,09±1,29*	32,53±1,18	31,36±0,56
Ширина, мм	28,14±0,13	24,92±1,24*	25,18±1,12*	27,75±1,24
Товщина, мм	16,72±0,17	22,99±1,18*	20,43±1,34	18,32±1,53**
Об'єм, см ³	7,44±0,67	12,76±3,04	10,42±1,28*	8,73±1,46
<i>Параметри яєчників з ендометріюдною кістою</i>				
Довжина, мм	30,32±0,17	50,75±2,39*	35,32±1,43*,**	34,25±0,67*,**
Ширина, мм	28,14±0,13	41,53±1,91*	36,24±1,32*,**	32,13±0,52*,**,***
Товщина, мм	16,72±0,17	36,01±1,67*	25,54±1,12*, **	20,43±0,32*, **,***
Об'єм, см ³	7,44±0,67	48,02±6,45*	12,23±0,85*,**	8,25±0,46**,***

Примітки: * – відмінності статистично значущі при p<0,05 щодо значень контрольної групи; ** – відмінності статистично значущі при p<0,05 щодо значень основної групи до лікування; *** – відмінності статистично значущі при p<0,05 щодо значень основної групи через 6 міс лікування.

філь переносимості та мінімальну кількість побічних ефектів. Дієногест справляє дію на ендометріоз, зменшуючи ендогенну продукцію естрадіолу і, таким чином, пригнічуючи трофічні ефекти естрадіолу на еутопічний та ектопічний ендометрій, і додатково активує фермент 17-β-дегідрогеназу 2-го типу, який перетворює естрадіол у менш активний естрон. Це важливо, оскільки в ендометріюдних вогнищах локальна гіперестрогенія зумовлена порушенням процесів ароматизації естрогенів. Додатково дієногест чинить протизапальний ефект за рахунок інгібування утворення простагландину E₂ та експресії ароматази в культурі епітеліальних ендометріюдних клітин. За рахунок нормалізації внутрішньоклітинних сигнальних систем та імунних уражень дієногест справляє також специфічний антипроліферативний ефект. Низка літературних даних свідчить про антибластомну ефективність дієногесту у профілактиці раку при ендометріозі [7].

Усе перераховане вище, а також можливість контролю своєчасної реалізації репродуктивного потенціалу роблять зазначений КОК препаратом вибору у пацієнок з реалізованим репродуктивним потенціалом під час лікування оваріальних ендометріом. Його призначали у режимі 21+7 протягом 6 міс і далі – за бажанням пацієнтки.

У якості контролю ефективності проведеного лікування пацієнтки проходили контрольне ультразвукове обстеження органів малого таза через 6 та 12 міс терапії. Результати представлені у табл. 3.

Якщо на початку лікування у пацієнок з оваріальними ендометріомами діагностували достовірне збільшення всіх лінійних розмірів матки та у 34,38% випадків – сонологічні зміни структури міометрія, то через 6 міс комплексної терапії відзначали зменшення розмірів матки, що було клінічно значущо. Через 12 міс спостереження діагностовано достовірне зменшення всіх лінійних розмірів матки стосовно початкових показників, крім того, також зменшилася товщина матки в 1,10 разу (p<0,05) щодо значень контрольної групи. Через 6 міс комплексної терапії достовірно зменшився показник ширини. Клінічно значущим було також зменшення показників довжини та товщини з боку контралатеральних яєчників.

У кінці першого року спостереження відзначали практично повну нормалізацію лінійних розмірів яєчників – їхні по-

казники наближалися до значень контрольної групи. Також відбувалася нормалізація об'єму здорових яєчників наприкінці першого року спостереження. На початку лікування ендометріюдні гетеротопії мали різний розмір, і в частині пацієнок їх діагностували як включення розміром 11×12 мм, максимальні розміри становили 102,3×97 мм. У 27,45% випадків здорову тканину яєчника не спостерігали, оскільки кіста заповнювала весь його об'єм. Через 6 міс лікування у групі пацієнок, яким було проведено хірургічне видалення патологічного утворення, відзначали поступове зменшення яєчника наприкінці першого року спостереження до показників групи контролю. Появи нових ендометріюдних гетеротопій на тлі проведення комплексу реабілітаційних заходів зареєстровано не було. У когорти хворих, які проходили суто консервативну терапію без хірургічної агресії, спостерігалось зменшення патологічного вогнища. Максимальні розміри кісти становили 15×10 мм.

Усі пацієнтки, яким проводили довготривалий курс лікування зазначеними препаратами та КОК, відзначали добру переносимість даних лікарських препаратів, побічних ефектів виявлено не було. Відсутність патології ендометрія та зменшення розмірів патологічного вогнища у яєчниках за даними ультразвукового дослідження демонструє стійкий антипроліферативний ефект обраної лікувальної тактики. Отримані результати свідчили про ефективність зазначеної терапії.

ВИСНОВКИ

1. Для пацієнок з ендометріюдними кістами яєчників та реалізованим репродуктивним потенціалом характерне збільшення кількості В-лімфоцитів і основних груп імунoglobulinів, що свідчить про порушення механізмів імунного захисту організму.
2. У 40–44% пацієнок з оваріальними ендометріомами діагностовано порушення процесів проліферації, що вимагає додаткового призначення препаратів з антипроліферативним ефектом.
3. Довготривала комбінована терапія генітального ендометріозу забезпечує стійкий контроль над прогресуванням та рецидивами патологічного процесу як у пацієнок після хірургічного лікування, так і у тих, які лікувалися консервативно.

**Терапевтические векторы лечения
эндометриозных кист яичников
О.С. Шаповал**

Цель исследования: изучение клинико-анамнестических особенностей пациенток с овариальными эндометриозами и усовершенствование существующих алгоритмов ведения пациенток с эндометриозными кистами яичников.

Материалы и методы. Обследовано 32 пациентки в возрасте 18–49 лет с эндометриозными кистами яичников (основная группа) и 50 здоровых женщин (контрольная группа). Проведены общеклиническое обследование, сонографическое, иммунологическое исследования.

Результаты. По результатам анализа данных исследования установлено наличие 1-й степени недостаточности адаптивного звена иммунной системы и 1–2-й степени расстройств неспецифического звена. В 74,51% случаев проводили оперативное лечение указанной патологии. В качестве консервативной терапии и в послеоперационный период назначали комплексное лечение иммуномодуляторами, препаратами индол-3-карбинола, КОК с гестагенным компонентом.

Заключение. Применение предлагаемой нами комплексной терапии эндометриозных кист яичников у женщин репродуктивного возраста продемонстрировало высокий показатель выздоровления и низкий процент рецидивов.

Ключевые слова: овариальная эндометриоза, репродуктивный возраст, иммунная дисфункция, лечение.

**Therapeutic vectors of treatment of ovarian
endometriomas
O.S. Shapoval**

The objective: to study clinical and anamnesis features in patients with ovarian endometriomas and to improve existing algorithms of treatment women with ovarian endometriomas.

Materials and methods. The study included 32 patients aged 18 – 49 years with ovarian endometriomas and 50 healthy women. A general clinical, sonographic, immunological examination was conducted.

Results. The analysis of the study data revealed the I degree of insufficiency of the adaptive link and the I–II degree of insufficiency of the nonspecific link of the immune system. In 74,51% of cases surgical treatment of the pathological process was carried out. As a conservative therapy and in the postoperative period the patients received complex therapy with immunomodulators, drugs of indole-3-carbinol, combined oral contraceptives with gestagen.

Conclusion. The application of our proposed complex therapy of ovarian endometriomas in women of reproductive age showed a high recovery rate and a low relapse rate.

Key words: ovarian endometrioma, reproductive age, immune dysfunction, treatment.

Сведения об авторе

Шаповал Ольга Сергеевна – ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», 69096, г. Запорожье, бульв. Винтера, 20; тел.: (061) 279-16-38, (050) 819-53-00. E-mail: shapoval_olga@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамовская Т.Н. Особенности ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием / Т.Н. Адамовская // Здоровье женщины. – 2013. – № 3 (79). – С. 187–191.
2. Асьен П. Эндометриоз: хвороба, яка залишається загадкою / П. Асьен, І. Веласко // Здоров'я України. – 2014. – № 1. – С. 52–55.
3. Гаспарян С.А. Эндометриоз и фертильность. Ключевые моменты лечения / С.А. Гаспарян, Р.М. Ионова, О.С. Попова // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2015. – № 4. – С. 66–72.
4. Гусейнова О.М. Особенности иммунного ответа у женщин с генитальным эндометриозом // Саратов. н.-мед. ж. – 2011. – № 4. – С. 804–808.
5. Унянян А.Л. Эндометриоз и репродуктивное здоровье женщин / А.Л. Унянян // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2010. – № 3 (4). – С. 6–11.
6. Burney R.O. The genetics and biochemistry of endometriosis / R.O. Burney // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 25. – P. 280–286.
7. Harada T. Endometriosis: Pathogenesis and Treatment / T. Harada // Japan. Springer. – 2014. – P. 475.
8. Szamatowicz M. Endometriosis – is the best way of infertility treatment? / M. Szamatowicz // IFFS. – 2007. – Abstract Book. – FC 1505. – P. 80.

Статья поступила в редакцию 22.05.2018