

# Роль гепатопротекторного та венотонізуючого лікування у профілактиці рецидивів доброякісних і пограничних пухлин яєчників після виконання консервативних органозберігальних операцій

А.А. Суханова<sup>1</sup>, М.Ю. Єгоров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, м.Київ

<sup>2</sup>Комунальне некомерційне підприємство «Консультативно-діагностичний центр Оболонського району», м. Київ

**Мета дослідження:** підвищення ефективності лікування хворих з доброякісними (ДЕПЯ) і пограничними (ПЕПЯ) епітеліальними пухлинами яєчників після виконання органозберігальних операцій на підставі призначення комплексної протирецидивної терапії.

**Матеріали та методи.** Було проведено клінічне обстеження 246 пацієнток. До ретроспективної групи увійшли 112 хворих з ДЕПЯ і ПЕПЯ. Ретроспективна група була розподілена на дві підгрупи: I підгрупа – 85 (75,9%) пацієнток з ДЕПЯ; II підгрупа – 27 (24,1%) пацієнток з ПЕПЯ.

До проспективної групи увійшли 60 пацієнток з ЕПЯ, з яких у 30 жінок (III підгрупа) діагностовано ДЕПЯ, в інших 30 жінок (IV підгрупа) – ПЕПЯ. Усі жінки проспективної групи отримали курс комплексної протирецидивної терапії з включенням негормонального модулятора метаболізму естрогенів, гепатопротектора та венотоніку після виконано-го консервативного хірургічного лікування.

До групи контролю увійшли 64 пацієнтки з ДЕПЯ і ПЕПЯ, яким виконували консервативне хірургічне лікування без призначення комплексної протирецидивної терапії у подальшому.

Застосовували загальноклінічне, ультрасонографічне з доплерографією, патогістологічне, імуногістохімічне дослідження.

**Результати.** Під час дослідження супутньої соматичної патології було встановлено, що патологія панкреато-гепатобіліарної системи та захворювання вен достовірно частіше діагностують у хворих з ПЕПЯ, ніж ДЕПЯ ( $p < 0,05$ ). Призначення комплексної протирецидивної терапії, до складу якої входить негормональний модулятор метаболізму естрогенів Квінол (по 1 капсулі двічі на добу) протягом 6 міс з повтором курсу через півроку, гепатопротектор Гепанекс (по 1 капсулі двічі на добу) та венотонік Пентавен (по 1 таблетці на добу) протягом 1 міс з повтором курсу 2 рази на рік на весь період спостереження, дозволило знизити рецидиви ДЕПЯ з 13,5% до 3,3%, а ПЕПЯ – з 29,6% до 10% протягом трьох років катamnестичного оцінювання стану репродуктивного здоров'я пацієнток.

**Заключення.** Для оптимізації ведення хворих з ДЕПЯ і ПЕПЯ після виконання консервативного хірургічного лікування рекомендовано проведення комплексної протирецидивної терапії, до складу якої входить застосування негормонального модулятора метаболізму естрогенів Квінол (по 1 капсулі двічі на добу) протягом 6 міс з повтором курсу через півроку, гепатопротектора Гепанекс (по 1 капсулі двічі на добу) та венотоніку Пентавен (по 1 таблетці на добу) протягом 1 міс з повтором курсу 2 рази на рік протягом 3 років.

**Ключові слова:** доброякісні і пограничні пухлини яєчників, консервативне хірургічне лікування, модулятор метаболізму естрогенів, гепатопротектор, венотонік.

Консервативне органозберігальне хірургічне лікування новоутворень яєчників із застосуванням малоінвазивних методик з метою збереження оваріального фолікулярного резерву є загальноновизнаним трендом у всьому світі для жінок репродуктивного віку [6, 12, 13, 22]. Однак застосування органозберігальних операцій на яєчнику знижує їхню радикальність і підвищує ризик рецидивів оваріальних неоплазій [9, 25, 27, 28]. У середньому протягом 2 років імовірність рецидиву доброякісних пухлин яєчників може сягати від 9 до 25% [5, 29]. Сучасні автори [11, 17, 18, 26] повідомляють про високу вірогідність рецидивів пограничних епітеліальних пухлин яєчників (ПЕПЯ) у разі органозберігального хірургічного лікування, що зростає у 2–4 рази порівняно з випадками після застосування традиційних обсягів операцій. Досягти підвищення лікувального ефекту консервативного хірургічного лікування ЕПЯ можливо за допомогою призначення медикаментозної патогенетично обґрунтованої терапії у післяопераційний період.

Протягом останніх років істотно збільшилася захворюваність на гіперпроліферативну патологію жіночої статевий сфери, що включає в себе такі поширені захворювання, як лейоміома матки, ендометріоз, фіброзно-кістозна мастопатія, неоплазії яєчників тощо [14]. Причинами розвитку цих захворювань є високі рівні естрогенів та їхніх біологічно активних метаболітів, які чинять гіперпроліферативну та туморогенну дію на тканини.

Процес метаболізму естрогенів полягає у їхній трансформації під впливом ферментів групи цитохрому P450 з утворенням проміжних продуктів 2-гідроксі-, 16-гідроксі- та 4-гідроксіестрогенів з наступним перетворенням 2-гідроксі- та 4-гідроксіметаболітів або на семіквінони, що чинять генотоксичну дію, або на 2- і 4-метоксіестрогени, що є абсолютно безпечними для організму.

Під впливом цитохрому P450 1A2 утворюються 2-гідроксіестрогени та чинять слабку естрогенну дію і не справляють проліферативного ефекту на клітини. Однак у разі дії цитохрому P450 3A4 утворюється 16-гідроксіестрон, або 16-гідроксіестрадіол, активність якого у 8 разів перевищує активність естрадіолу. А якщо на естрогени впливає цитохром P450 1B1, то утворюються 4-гідроксіестрогени, що, незважаючи на їхню відносно низьку активність, можуть пошкоджувати ДНК клітини і спричиняти її злоякісне переродження. Саме ці метаболіти є «винуватцями» доброякісних і злоякісних новоутворень матки, грудної залози і яєчників [23, 24].

Надмірна кількість естрогенів та їхніх активних і агресивних метаболітів стимулює проліферацію епітеліальних та стромальних клітин матки, яєчників, грудної залози, що, у свою чергу, призводить до розвитку ендометріозу, лейоміоми матки, фіброзно-кістозної мастопатії та пухлин яєчників.

На прикінцевому етапі детоксикації естрогени піддаються сульфатації та глюкуронізації – процесу кон'югації естрогенів з глюкуроною кислотою за допомогою ферменту уридинфосфоглюкуронілтрансферази, що відбувається переважно у печінці. Порушення процесів кон'югації естрогенів призводить до збільшення кількості їхніх вільних фракцій у сироватці крові, що також стимулює гіперпроліферативні процеси.

Відомо, що печінка є «біохімічною лабораторією» всього організму. У ній відбуваються процеси обміну білків, вуглеводів, вітамінів, мікроелементів, гормонів, у тому числі й статевих стероїдів, знешкоджуються токсини, алергени та інші ксенобіотики.

Метаболічні та катаболічні реакції, що відбуваються у печінці, врівноважують різноманітні секреторні процеси, у тому числі й активацію та взаємоперетворення гормонів. Катаболізм гормонів – це сукупність різноманітних процесів ферментної деградації початкової структури гормону, що секретується. Печінка є головним продуцентом гормонозв'язувальних білків [8].

Гормональний імпринтинг метаболізму стероїдів здійснюється на транскрипційному і трансляційному рівнях, що зводиться до організації співвідношення молекулярних форм мікросомального цитохрому P450. Порушення стероїдного обміну пов'язано з посиленням активності одних та зменшенням активності інших ферментативних систем.

Взаємозв'язок між порушеннями з боку репродуктивної та гепатобіліарної систем відомий давно. Так, З.М. Кантемирова та співавтори (2003) виявили високу частоту захворювань печінки та жовчовивідних шляхів у пацієнок з лейоміомою матки, що пов'язували з порушенням метаболізму естрогенів.

Порушення функції гепатобіліарної системи призводить до накопичення токсичних сполук та канцерогенних метаболітів гормонів (зокрема 16-гідроксіестрогенів, 4-гідроксіестрогенів, семіквінонів) в організмі, що, у свою чергу, підвищує схильність до розвитку гіперпластичних процесів та неоплазій.

Варикозна хвороба є однією з найпоширеніших форм патології периферійних судин. Різні форми даного захворювання діагностують у 25–41% жінок та 15–22% чоловіків репродуктивного віку [3, 4].

На сьогодні реальна частота варикозного розширення вен органів малого таза у жінок невідома, позаяк повідомлення про частоту захворювання у гінекологічній практиці дуже різноманітні. Більшість сучасних авторів повідомляє, що варикозна хвороба вен органів малого таза спостерігається у 10–20% пацієнок репродуктивного віку [3, 15, 19, 21]. Разом з тим, є дані, що поширеність цієї патології може досягати 80% у жінок розвинених країн світу [7]. Так, І.В. Лахно (2009) повідомляє, що у жіночого населення України та більшості країн Європи відзначається майже тотальний рівень хронічної венозної недостатності. Однією з причин такої розбіжності даних є часта гіподіагностика варикозної дилатації тазових венозних колекторів лікарями-ультрасонографістами загального профілю [1, 2, 3, 20].

Виділяють первинну дилатацію вен органів малого таза та вторинну. При первинній дилатації венозних судин першопричиною є вроджений або набутий патологічний лівобічний ренооваріальний рефлюкс, за якого відбувається закид гормонів лівої надниркової залози у гонади, що справляє пошкоджувальний вплив на венозну стінку [7]. Однією з причин варикозу вен малого таза є високі рівні естрогенів [16].

За результатами ретроспективного клініко-статистичного дослідження А.М. Григоренка (2012), частота варикозного розширення вен малого таза становить 26,1% серед загальної гінекологічної патології, а серед гінекологічних патологічних станів ендокринного генезу – 23,7%.

З погляду патогенезу, основну роль у розвитку патологічного процесу відіграють розлади тазової гемодинаміки та мі-

кроциркуляції, внаслідок чого виникає погіршення трофіки тканин, розвиваються дистрофічні зміни у провідниковому та рецепторному апараті органів малого таза, що призводить не тільки до анатомічних і функціональних змін, але й зумовлює розвиток хронічного больового синдрому і рецидивів захворювання [1].

Профілактика та лікування порушень метаболізму естрогенів, функції печінки та варикозної хвороби вен може сприяти попередженню рецидивів та малігнізації доброякісних та пограничних новоутворень яєчників.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності лікування хворих з ДЕПЯ і пограничними епітеліальними пухлинами яєчників (ПЕПЯ) після виконання огранозберігальних операцій на підставі призначення комплексної протирецидивної терапії.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено клінічне обстеження 246 пацієнок. До ретроспективної групи увійшли 112 хворих з ДЕПЯ і ПЕПЯ. Ретроспективна група була розподілена на дві підгрупи: I підгрупа – 85 (75,9%) пацієнок з ДЕПЯ; II підгрупа – 27 (24,1%) пацієнок з ПЕПЯ. Вік обстежених коливався від 22 до 63 років. Усіх пацієнок обстежено ретроспективно. Обстеження включало аналіз соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу, клінічні, лабораторні (визначення сироваткових онкомаркерів яєчників) й інструментальні (ультрасонографія з доплерографією) методи.

До проспективної групи увійшли 60 пацієнок з ЕПЯ, з яких у 30 жінок (III підгрупа) діагностовано ДЕПЯ, в інших 30 жінок (IV підгрупа) – ПЕПЯ. Хворим проспективної групи проводили патогістологічне та імуногістохімічне дослідження видалених новоутворень для виявлення проліферативного потенціалу, ступеня ризику рецидиву та малігнізації пухлин. Усі пацієнтки з пограничними пухлинами мали Ia-b стадію захворювання за FIGO. Середній вік хворих III підгрупи (ДЕПЯ) становив  $31,2 \pm 1,65$  року, а IV підгрупи (ПЕПЯ) –  $34,86 \pm 1,6$  року ( $p > 0,05$ ). Різниця за віком статистично не достовірна, отже, підгрупи репрезентативні. Усі жінки проспективної групи отримали курс комплексної протирецидивної терапії.

До комплексної протирецидивної терапії, залежно від гістологічного типу пухлини, входив негормональний модулятор метаболізму естрогенів – Квінол з вмістом 200 мг індол-3-карбінолу (I-3-C), який призначали по 1 капсулі двічі на добу протягом 6 міс з повторенням курсу через півроку. Також ми призначали гепатопротектор Гепаанекс по 1 капсулі двічі на добу та венотонік Пентавен по 1 таблетці на добу протягом 1 міс післяопераційного лікування з повтором курсу 2 рази на рік протягом 3 років. Гепаанекс – комбінований гепатопротектор на основі сухого екстракту артишоку іспанського – 200 мг, сухого екстракту силімарину – 140 мг, холіну бітарtrate – 100 мг, сухого екстракту кульбаби лікарської – 30 мг та 20 мг L-метіоніну. Пентавен – комбінований венотонік на основі 160 мг екстракту рускусу, 160 мг екстракту буркуну, 50 мг екстракту чорниці, 130 мг екстракту центели (готу кола), 80 мг екстракту берези.

До контрольної групи увійшли 64 хворі, яким виконували лише консервативне хірургічне лікування без призначення комплексної протирецидивної терапії у подальшому.

У лікуванні пацієнок проспективної групи ми використовували методи загальноклінічного обстеження, ультрасонографію з колірною доплерографією, метод інтраопераційної цитології, патогістологічне та імуногістохімічне дослідження з визначенням експресії маркерів проліферації, регуляторів клітинного циклу (Ki-67, p53), рецепторів естрогенів (ER), маркерів ангіогенезу (CD34/ЩМС), білка міжклітин-

Патологія травного тракту (ТТ) у хворих з ЕПЯ

Патологія ТТ	Підгрупа обстежуваних				Усього, n=112	
	I, n=85		II, n=27			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Патологія верхніх відділів ТТ (езофагіт, гастрит, поліпи шлунка)	39	45,9	14	51,9	53	47,3
Патологія гепатобіліарної системи та підшлункової залози (холецистит, жовчнокам'яна хвороба, панкреатит)	49	57,6	22	81,5*	71	63,4
Патологія кишечника (коліт, доліхоколон, поліпи товстої кишки)	12	14,1	1	3,7	13	11,6

Примітки: 1) n – кількість пацієнток; 2) \* – показник у групі ПЕПЯ вірогідно відрізняється від показників групи ДЕПЯ (p<0,05).

Таблиця 2

Патологія серцево-судинної системи у хворих з ЕПЯ

Патологія серцево-судинної системи	Підгрупа хворих				Усього, n=112	
	I, n=85		II, n=27			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Ішемічна хвороба серця	54	63,5	19	70,4	73	65,2
Гіпертонічна хвороба	20	23,5	9	33,3	29	25,9
Порушення мозкового кровообігу в анамнезі	6	7,1	-	-	6	5,4
Вади серця	4	4,7	1	3,7	5	4,5
Варикозна хвороба вен малого таза та нижніх кінцівок	5	5,9	5	18,5*	10	8,9
Нейроциркуляторна дисфункція	42	49,4	13	48,1	55	49,1

Примітки: 1) n – кількість пацієнток; 2) \* – показник у групі ПЕПЯ вірогідно відрізняється від показників групи ДЕПЯ (p<0,05).

ної адгезії (Е-кадгерину) для оцінювання ризику рецидиву і малігнізації видаленої пухлини.

Через три роки катамnestичного спостереження було проведено оцінювання ефективності комплексного протирецидивного лікування у хворих проспективної та контрольної груп.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного нами ретроспективного дослідження було виявлено, що патологія з боку травного тракту спостерігалась у 73 (65,2%) хворих, причому при ДЕПЯ – у 55 (64,7%) хворих, а при ПЕПЯ – у 18 (66,7%) хворих.

Розподіл за нозологіями відображений у табл. 1.

Серед виділених нозологій привертає увагу патологія гепатобіліарної системи та підшлункової залози – холецистит, жовчнокам'яна хвороба, панкреатит, що були виявлені у 71 (63,4%) хворої, з яких 49 (57,6%) мали ДЕПЯ, а 22 (81,5%) – ПЕПЯ. Різниця між групами ДЕПЯ і ПЕПЯ була статистично достовірною (p<0,05), що свідчить про закономірно вищу частоту захворюваності панкреато-гепатобіліарної системи у пацієнток з пограничними пухлинами.

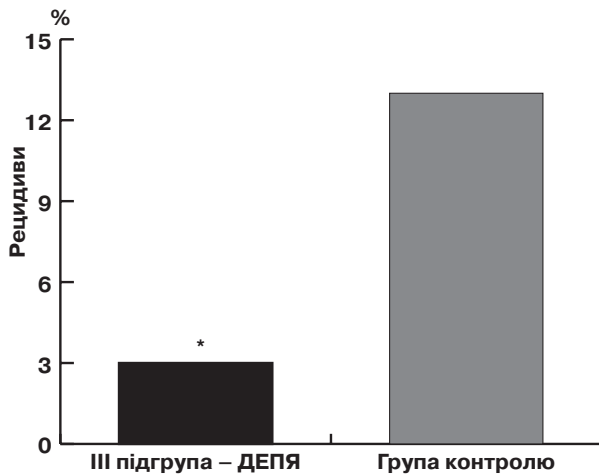
Аналізуючи порушення з боку серцево-судинної системи, було виявлено, що органічна серцева патологія спостерігалась у 82 (73,2%) випадках усіх ЕПЯ. З них – у 59 (69,6%) хворих з ДЕПЯ та у 23 (85,2%) хворих з ПЕПЯ. Тоді як функціональні та метаболічні серцево-судинні порушення за типом нейроциркуляторної дисфункції (НЦД) були відзначені у 55 (49,1%) хворих, серед яких 42 (49,4%) випадки при ДЕПЯ, а 13 (48,1%) випадків – у хворих з ПЕПЯ.

Розподіл нозологій серцево-судинної патології у хворих з ЕПЯ відображений у табл. 2.

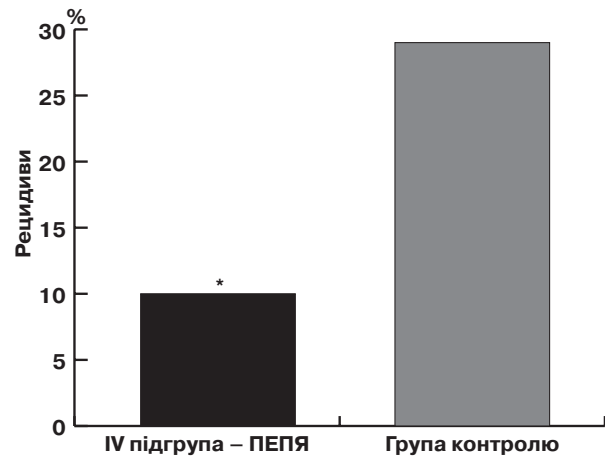
Серед виявлених захворювань була відзначена статистично достовірною різниця між підгрупами ДЕПЯ і ПЕПЯ за патологією венозної системи (варикозне розширення вен малого таза та нижніх кінцівок), за якої захворювання вен достовірно частіше (p<0,05) діагностували при пограничних пухлинах, ніж доброякісних: 5 (18,5%) випадків проти 5 (5,9%) відповідно.

Отже, відповідно до проаналізованих даних, ми можемо зробити висновок, що патологія панкреато-гепатобіліарної системи та варикозна хвороба вен закономірно частіше супроводжує пограничні неоплазії яєчників порівняно з доброякісними. Причинами виявленої закономірності, на наш погляд, можуть слугувати порушення функцій печінки, внаслідок чого накопичуються канцерогенні метаболіти естрогенів (16-гідроксіестрогени, 4-гідроксіестрогени, семіквінони), а також негативний вплив венозного повнокров'я та застійних явищ у мікроциркуляторному та венозному руслі органів малого таза та, зокрема, яєчників, що можуть бути кофакторами поступової трансформації доброякісної пухлини у пограничну і злоякісну.

Під час аналізу імуногістохімічних молекулярних маркерів, які ми досліджували з використанням препаратів видалених пухлин у хворих проспективної групи, було виявлено, що експресія білка-регулятора апоптозу p53 у клітинах ПЕПЯ була достовірно вищою порівняно з групою ДЕПЯ (p<0,01) з середніми показниками ІМ=23,43±1,93% проти ІМ=6,08±1,01% відповідно. Підвищений вміст білка-регулятора апоптозу p53 у ядрах клітин асоціювався з високим онкогенним потенціалом видаленої пухлини. Маркер проліферативної активності Ki-67 найбільш повно характеризує процеси проліферації у клітинах пухлини, збільшення індексу проліферації (ІП) за експресією Ki-67 свідчить про більшу



**Мал. 1. Рецидиви ДЕПЯ через 3 роки**  
 (\* – показник у III підгрупі достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізняється від такого у групі контролю)



**Мал. 2. Рецидиви ПЕПЯ через 3 роки**  
 (\* – показник у IV підгрупі достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізняється від такого у групі контролю)

кількість мітозів у клітинах видалених пухлин. Досліджуючи маркер проліферативної активності Ki-67, було виявлено, що експресія Ki-67 у клітинах ПЕПЯ була достовірно вищою, ніж у ДЕПЯ ( $p < 0,01$ ) – ПП  $7,31 \pm 0,57\%$  проти  $2,83 \pm 0,49\%$  відповідно.

Вивчаючи особливості експресії ER у клітинах ЕПЯ, було виявлено, що експресія ER у клітинах ДЕПЯ була достовірно вищою, ніж у ПЕПЯ ( $p < 0,05$ ). Високий рівень ER у ядрах асоціюється з більш зрілим рецепторним апаратом пухлинних клітин і характеризує такі клітини як доброякісні.

Ми дослідили особливості ангиогенезу у клітинах ЕПЯ за методом підрахунку щільності мікросудин (ЩМС) за експресією ендотеліального маркера CD34. У пухлинах високого проліферативно-онкогенного потенціалу ЩМС завжди буде вищою, адже для епітеліальної вистілки пухлини, що активно ділиться, потрібна більша кількість судин для забезпечення її живлення. Згідно з отриманими результатами ЩМС була достовірно вищою у ПЕПЯ порівняно з ДЕПЯ ( $p < 0,01$ ). Для переважної більшості ДЕПЯ (90%) була властива низька ЩМС ( $< 40$  мс/мм<sup>2</sup>), тоді як для переважної більшості ПЕПЯ (96,7%) була властива висока ЩМС ( $\geq 40$  мс/мм<sup>2</sup>).

Було досліджено експресію Е-кадгерину – білка міжклітинної адгезії, що свідчить про міцність зв'язків між клітинами, мембранна експресія якого знижується у разі злоякісної трансформації пухлинних клітин, у результаті чого вони стають здатними до метастазування. Ми встановили, що у клітинах ДЕПЯ експресія Е-кадгерину була достовірно вищою ( $p < 0,01$ ), ніж у ПЕПЯ ( $73,86 \pm 3\%$  проти  $46,73 \pm 2,32\%$  відповідно).

За сукупністю даних експресії зазначених вище імуногістохімічних маркерів було визначено молекулярний профіль ЕПЯ високого ризику рецидиву і малігнізації. Тож до ЕПЯ високого ризику рецидиву та малігнізації за визначеним сукупним ПХ-профілем належать пухлини з експресією p53 ( $IM \geq 15\%$ ), високою проліферативною активністю клітин (ПП  $\geq 10\%$ ) за експресією Ki-67, низькою рецепцією естрогенів ( $IM ER < 49,5\%$ ), високою ЩМС за експресією CD34 ( $IM \geq 40$  мс/мм<sup>2</sup>), низьким рівнем міжклітинної адгезії за експресією Е-кадгерину ( $IM < 59\%$ ).

Саме у тих пацієток, які увійшли до групи високого ризику рецидиву і малігнізації за даними сукупного молекулярного імуногістохімічного профілю, ми застосовували комплексну протирецидивну терапію.

У результаті застосування у хворих проспективної групи комплексної протирецидивної терапії, що включала призначення негормонального модулятора метаболізму естрогенів Квінол по 1 капсулі двічі на добу протягом 6 міс з повтором призначеного курсу через півроку, комбінованого гепатопротектора Гепанекс та венотоніку Пентавен за схемою по 1 капсулі двічі на добу та по 1 таблетці на добу відповідно один місяць 2 рази на рік протягом 3 років, нам вдалося знизити частоту рецидивів серед доброякісних пухлин яєчників з 13,5% до 3,3%, а серед пограничних пухлин – з 29,6% до 10% після виконання консервативного хірургічного лікування протягом 3 років катamnестичного спостереження (мал. 1, 2).

## ВИСНОВКИ

1. Порушення панкреато-гепатобіліарної системи та патологію вен достовірно частіше ( $p < 0,05$ ) діагностують у хворих з пограничними епітеліальними пухлинами яєчників, ніж з доброякісними неоплазіями. Це може свідчити про дані види патології як патогенетичні кофактори бластомогенезу новоутворень яєчників на шляху їхньої поступової трансформації від доброякісного процесу до пограничного і злоякісного.

2. Високий ризик рецидиву та малігнізації, за даними дослідження імуногістохімічного молекулярного профілю, спостерігається при епітеліальних пухлинах яєчників з показниками експресії p53 ( $IM \geq 15\%$ ), високою проліферативною активністю клітин за експресії Ki-67 (ПП  $\geq 10\%$ ), низькою рецепцією естрогенів ( $IM ER < 49,5\%$ ), високою щільністю мікросудин за експресії CD34 ( $IM \geq 40$  мс/мм<sup>2</sup>), низьким рівнем міжклітинної адгезії за експресії Е-кадгерину ( $IM < 59\%$ ).

3. Застосування диференційованого комплексу патогенетично обґрунтованої медикаментозної превентивної терапії, що включає негормональний модулятор метаболізму естрогенів Квінол по 1 капсулі двічі на добу протягом 6 міс з повтором курсу через півроку, гепатопротектор Гепанекс по 1 капсулі двічі на добу та венотонік Пентавен по 1 таблетці на добу протягом 1 міс 2 рази на рік протягом 3 років, зменшує кількість рецидивів доброякісних і пограничних новоутворень яєчників з 13,5% до 3,3% та з 29,6% до 10% відповідно протягом 3 років катamnестичного спостереження після консервативного хірургічного лікування.

**Роль гепатопротекторного и венотонизирующего лечения в профилактике рецидивов доброкачественных и пограничных опухолей яичников после выполнения консервативных органосохраняющих операций**  
**А.А. Суханова, М.Ю. Егоров**

**The role of hepatoprotective and venotonic treatment in the prevention of recurrence of benign and borderline ovarian tumors after performing conservative organ-sparing operations**

**A.A. Sukhanova, M.Yu. Egorov**

**Цель исследования:** повышение эффективности лечения больных с доброкачественными (ДЭОЯ) и пограничными (ПЭОЯ) эпителиальными опухолями яичников после выполнения органосохраняющих операций на основании назначения комплексной противорецидивной терапии.

**Материалы и методы.** Было проведено клиническое обследование 246 пациенток. В ретроспективную группу вошли 112 больных с ДЭОЯ и ПЭОЯ. Ретроспективная группа была разделена на две подгруппы: I подгруппа – 85 (75,9%) пациенток с ДЭОЯ; II подгруппа – 27 (24,1%) пациенток с ПЭОЯ.

В проспективную группу вошли 60 пациенток с ЭОЯ, из которых у 30 женщин (III подгруппа) диагностирована ДЭОЯ, у остальных 30 женщин (IV подгруппа) – ПЭОЯ. Все женщины проспективной группы получили курс комплексной противорецидивной терапии с включением негормонального модулятора метаболизма эстрогенов, гепатопротектора и венотоника после выполненного консервативного хирургического лечения.

В группу контроля вошли 64 пациентки с ДЭОЯ и ПЭОЯ, которым выполняли консервативное хирургическое лечение без назначения комплексной противорецидивной терапии в дальнейшем. Применяли общеклиническое, ультрасонографическое с доплерографией, патогистологическое, иммуногистохимическое исследование.

**Результаты.** Во время исследования сопутствующей соматической патологии было установлено, что патология панкреато-гепатобилиарной системы и заболевания вен достоверно чаще диагностируют у больных с ПЭОЯ, чем ДЭОЯ ( $p < 0,05$ ). Назначение комплексной противорецидивной терапии, в состав которой входит негормональный модулятор метаболизма эстрогенов Квинол (по 1 капсуле два раза в сутки) в течение 6 мес с повтором курса через полгода, гепатопротектор Гепанекс (по 1 капсуле два раза в сутки) и венотоник Пентавен (по 1 таблетке в сутки) в течение 1 мес с повтором курса 2 раза в год на весь период наблюдения, позволило снизить рецидивы ДЭОЯ с 13,5% до 3,3%, а ПЭОЯ – с 29,6% до 10% в течение трех лет катamnестической оценки состояния репродуктивного здоровья пациенток.

**Заключение.** Для оптимизации ведения больных с ДЭОЯ и ПЭОЯ после выполнения консервативного хирургического лечения рекомендуется проведение комплексной противорецидивной терапии, в состав которой входит применение негормонального модулятора метаболизма эстрогенов Квинола (по 1 капсуле два раза в сутки) в течение 6 мес с повтором курса через полгода, гепатопротектора Гепанекс (по 1 капсуле два раза в сутки) и венотоника Пентавен (по 1 таблетке в сутки) в течение 1 мес с повтором курса 2 раза в год в течение 3 лет.

**Ключевые слова:** доброкачественные и пограничные опухоли яичников, консервативное хирургическое лечение, модулятор метаболизма эстрогенов, гепатопротектор, венотоник.

**The objective:** to increase the efficiency of treatment of patients with benign (DEOA) and borderline (PEOI) epithelial ovarian tumors after performing organ-sparing operations based on the appointment of a comprehensive anti-relapse therapy.

**Materials and methods.** A clinical examination of 246 patients was conducted. The retrospective group consisted of 112 patients with DEOI and PES. The retrospective group was divided into two subgroups: I subgroup - 85 (75.9%) patients with DEEA; The second subgroup – 27 (24.1%) patients with PED.

The prospective group included 60 patients with EOJ, of whom 30 women (subgroup III) were diagnosed with DEWI, and the remaining 30 women (subgroup IV) had PEOI. All women in the prospective group received a course of complex anti-relapse therapy with the inclusion of a non-hormonal modulator of estrogen metabolism, hepatoprotector and venotonics after the conservative surgical treatment was performed.

The control group included 64 patients with DEOA and PEDO who were given conservative surgical treatment without prescribing a comprehensive anti-relapse therapy in the future.

Used clinical, ultrasonographic with Doppler, histopathological, immunohistochemical studies.

**Results.** During the study of concomitant somatic pathology, it was found that the pathology of the pancreato-hepatobiliary system and venous disease was significantly more often diagnosed in patients with PEOI than DEOA ( $p < 0.05$ ). The purpose of a complex anti-relapse therapy, which includes the non-hormonal estrogen metabolism modulator Quinol (1 capsule twice a day) for 6 months with a repeated course of six months, hepatoprotector Hepanex (1 capsule twice a day) and Pentaven venotonic (1 each) a tablet per day for 1 month with a repetition of the course 2 times a year for the entire observation period, allowed to reduce the relapse of the DEWD from 13.5% to 3.3%, and PESI – from 29.6% to 10% within three years follow-up assessment of the reproductive health of patients.

**Conclusion.** To optimize the management of patients with DEOA and PEOA after performing conservative surgical treatment, it is recommended to conduct a comprehensive anti-relapse therapy, which includes the use of a non-hormonal modulator of Quinol estrogen metabolism (1 capsule twice a day) for 6 months, repeating the course in six months, hepatoprotector Hepanex (1 capsule twice a day) and Pentavenic venotonics (1 tablet per day) for 1 month with a repetition of the course 2 times a year for 3 years.

**Key words:** benign and borderline ovarian tumors, conservative surgical treatment, estrogen metabolism modulator, hepatoprotector, venotonic.

**Сведения об авторах**

**Суханова Аурика Альбертовна** – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. *E-mail:* a.sukhanova@gmail.com

**Егоров Михаил Юрьевич** – Коммунальное некоммерческое предприятие «Консультативно-диагностический центр Оболонского района», 04205, г. Киев, ул. Маршала Тимошенко, 14. *E-mail:* yegorovmichael@gmail.com

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Варикозная болезнь вен органов малого таза и ее комплексная терапия с применением венотоников и антиагрегантов / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, О.О. Авксентьев [и др.] // Здоровье женщины. – 2009. – № 6 (42). – С. 136–139.
2. Варикозная болезнь и рецидивирующий флебит малого таза у женщин [Рымашевский Н.В., Маркина В.В., Волков А.Е. и др.]. – Ростов-на-Дону: Изд. РГМУ, 2000. – 245 с.
3. Григоренко А.М. Варикозное расширение вен репродуктивной системы у женщин (патогенез, диагностика, лечение): Дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.01.01 – Акушерство та гінекологія / А.М. Григоренко – Вінниця, 2012.
4. Дифференциальная диагностика хронических тазовых болей у женщин в свете синдрома тазового венозного полнокровия / С.Г. Гаврилов, А.И. Кириенко, Ю.Э. Доброхотова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 4. – С. 49–53.
5. Дмитришен Р.А. Профилактика рецидивов доброкачественных новообразований яичников у женщин репродуктивного возраста после urgentных операций / Р.А. Дмитришен, В.Н. Цыган, Г.В. Долгов // Военно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 332, № 5. – С. 36–41.
6. Егоров О.О. Лапароскопічне органозберігаюче лікування пограничних пухлин і ранньої онкологічної патології

- яєчників / О.О. Єгоров // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – № 2, ч. 1 (58). – С. 115–117.
7. Жук С.И. Роль простагландинів и половых гормонов в патогенезе дисгормональных нарушений/ С.И. Жук, М.М. Драчевская // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 1 (30). – С. 174–176.
8. Кантемирова З.Р., Торчинов А.М., Жигулина Т.А., Кадохова В.В., Алексеева Е.А., Девярых Е.А., Петухов В.А. Стероидные гормоны, миома матки и нарушения функции печени: патогенез и перспективы лечения // Лечащий врач. – 2003. – № 10. – С. 18–20.
9. Климиенко Е.С. Клініко-морфологічні критерії прогнозу перебігу граничних пухлин яєчника: Автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14. 01.01 – Акушерство та гінекологія / Е.С. Климиенко. – Харків, 2015. – 21 с.
10. Лахно И.В. Хроническая венозная недостаточность в практике гинеколога / И.В. Лахно // Здоровье женщины. – 2009. – № 7 (43). – С. 54–58.
11. Новикова Е.Г. Органосохраняющее лечение больных с пограничными опухолями яєчників / Е.Г. Новикова, А.С. Шевчук // Вопросы онкологии. – 2014. – № 3 (60). – С. 267–273.
12. Носенко О.М. Морфологічні аспекти доцільності проведення органозберігаючих операцій у жінок репродуктивного віку з кістозними доброякісними утвореннями яєчників, зацікавлених у реалізації репродуктивної функції / О.М. Носенко // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2013. – № 2 (18). – С. 51–55.
13. Оваріальний резерв у пацієнток з органозберігаючими операціями на яєчниках / [Дубоссарська З.М., Пузій О.М., Щепанкова Н.Ф., Кукіна Г.О.] // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2012. – № 6. – С. 80–81.
14. Пирогова В.І. Клінічні аспекти довгострокової терапії ендометріозу сучасним прогестагеном діеногестом / В.І. Пирогова, С.О. Шурляк, Б.Я. Кривко // Здоровье женщины. – 2015. – № 4 (100). – С. 118–121.
15. Asciutto G, Asciutto KC, Mumme A, Geier B. Pelvic venous incompetence: reflux patterns and treatment results. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009 Sep;38(3):381-6.
16. Asciutto G, Mumme A, Asciutto KC, Geier B. Oestradiol levels in varicose vein blood of patients with and without pelvic vein incompetence (PVI): diagnostic implications. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2010 Jul;40(1):117–21.
17. Borderline tumors of the ovary: A systematic review. Geburtsh Frauenheilk / du Bois A., Ewald-Riegler N., du Bois O. [et al.]. – 2009. – N69. – P. 807–833.
18. Clinical management of borderline ovarian tumors / Trillsch F., Mahner S., Ruetzel J. [et al.] // Expert. Rev. Anticancer. Ther. – 2010, Jul. – Vol.10, N7. – P. 1115–1124.
19. Champaneria R, Shah L, Moss J, Gupta JK, Birch J, Middleton LJ, Daniels JP. The relationship between pelvic vein incompetence and chronic pelvic pain in women: systematic reviews of diagnosis and treatment effectiveness. Health Technol Assess. 2016 Jan; 20(5):1–108.
20. Diagnosis of pelvic congestion syndrome using transabdominal and transvaginal sonography/ S.J. Park, J.W. Lim, Y.T. Ko [et al.] AIR Am. J. Roentgenol. – 2004. – Vol. 182. – P. 683–688.
21. Dorobisz TA, Garcarek JS, Kurcz J, Korta K, Dorobisz AT, Podgórski P, Skóra J, Szyber P. Diagnosis and treatment of pelvic congestion syndrome: Single-centre experiences. Adv Clin Exp Med. 2017 Mar-Apr;26(2):269-276.
22. Lee SY, Choi MC, Kwon BR, Jung SG, Park H, Joo WD, Lee C, Lee JH, Lee JM. Oncologic and obstetric outcomes of conservative surgery for borderline ovarian tumors in women of reproductive age. Obstet Gynecol Sci. 2017 May; 60(3): 289–295.
23. Liehr JG; Ricci MJ. 4-Hydroxylation of estrogens as marker of human mammary tumors. Proc Natl Acad Sci USA, Apr 16 1996;93(8):3294-3296.
24. Rogan EG; Badawi AF; Devanesan PD; Meza JL; Edney JA; West WW; Higginbotham SM; Cavalieri EL. Relative imbalances in estrogen metabolism and conjugation in breast tissue of women with carcinoma: potential biomarkers of susceptibility to cancer. Carcinogenesis (England), Apr 2003;24(4):697-702.
25. Recurrence of borderline ovarian tumors / Svintsitskiy V.S., Vorobyova L.I., Klymenko E.S. [et al.] // Experimental Oncology. – 2013. – №2(35). – P. 118–121.
26. Tropé C.G. Borderline ovarian tumours / C.G. Tropé, J. Kaern, B. Davidson // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2012. – Vol. 26, N 3. – P. 325–336.
27. Uzan C, Nikpayam M, Ribassin-Majed L, Gouy S, Bendifallah S, Cortez A, Rey A, Du villard P, Darai E, Morice P. Influence of histological subtypes on the risk of an invasive recurrence in a large series of stage I borderline ovarian tumor including 191 conservative treatments. Ann Oncol. 2014 Jul;25(7):1312-9.
28. Vancraeynest E, Moerman P, Leunen K, Amant F, Neven P, Vergote I. Fertility Preservation Is Safe for Serous Borderline Ovarian Tumors. Int J Gynecol Cancer. 2016 Oct;26(8):1399–406.
29. Yousef Y. The Relationship between Intraoperative Rupture and Recurrence of Pediatric Ovarian Neoplasms: Preliminary Observations / Y. Yousef, V. Pucci, S. Emil // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2016. – Vol. 29, N 2. – P. 111–116.

Стаття постуила в редакцію 19.09.2018