

На правах рукописи

Кадесникова Юлия Александровна

**КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Томск - 2011

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Тихоновская Ольга Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор Логвинов Сергей Валентинович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук Агаркова Любовь Аглымовна
кандидат медицинских наук Васильев Николай Вольтович

Ведущая организация:

ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита состоится «___»_____2011 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107).

Автореферат разослан «07» ноября 2011 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Герасимов А.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. В структуре гинекологических заболеваний удельный вес опухолевидных образований яичников колеблется, по данным различных авторов, от 25 до 40%. Из них наиболее часто встречаются функциональные кисты яичников: фолликулярные кисты - до 90% и кисты жёлтого тела - до 5% [Абдуллаева С.А., 2005; Аскольская С.И. и соавт., 2007; Гергова Ф.Х. и соавт., 2007; Гребенкин Б.Е., Духин А.О. и соавт., 2008; Максимов А.И. и соавт., 2008; Николаева И.Н., 2006; Озерская И.А., 2005; Палакян Л.П., 2007; Серебренникова К.Г. и соавт., 2008; Vock R., 2005; Demont F. et al., 2001; Lee V. et al., 2007].

Лечение опухолевидных образований яичников нередко начинается с оперативного вмешательства, выполняемого в неоправданно большем объеме, что не ведет к полному выздоровлению, не исключает рецидив заболевания, а также влечет за собой уменьшение овариального резерва, ухудшение репродуктивного здоровья женщины и в дальнейшем обуславливает неэффективность использования вспомогательных репродуктивных технологий [Аскольская С.И. и соавт., 2007; Клепикова А.А., 2007; Кузнецова Е.П. и соавт., 2010; Кулаков В.И. и соавт., 2005; Николаева И.Н., 2006; Радзинский В.Е., 2006; Савельева Г.М. и соавт., 2010; Серебренникова К.Г. и соавт., 2010; Юсуббекова У.Ю., 2006; Candiani M., 2005; Somigliana E., 2006]. Установлено, что даже однократно выполненное оперативное вмешательство в органосохраняющем объеме сопровождается в дальнейшем снижением функции яичников, вероятно, являющееся следствием вынужденной агрессии на яичниковую ткань, например, при длительной коагуляции с гемостатической целью [Бухарина И.Ю., 2003; Духин А.О. и соавт., 2008; Кулаков В.И., 2000; Николаева И.Н., 2006; Юсуббекова У.Ю., 2006; Stanley J., 2002; Takahashi K. et al., 2005]. После оперативного вмешательства развиваются некроз тканей в зоне поражения и асептическое перифокальное воспаление, протекающее с изменением физико-химических свойств клеток и нарушением эндокринно-иммунологического гомеостаза в яичниках, что является предпосылкой для рецидива ретенционного образования и приводит к снижению овариального резерва [Гребенкин Б.Е., Палакян Л.П., 2007; Духин А.О. и соавт., 2008; Николаева И.Н., 2006; Савельева Г.М. и соавт., 2010; Юсуббекова У.Ю., 2006].

Различные методы консервативного лечения больных с кистами яичников приводят к регрессу кистозных образований в 50-55% случаев [Кулаков В.И., Гатаулина Р.Г., Сухих Г.Т., 2005; Радзинский В.Е., 2004; Рожков Н.И., Меских Е.В., 2007; Серебренникова К.Г. и соавт., 2010; Brun J.L., 2001] и также не исключают рецидивирования. Одним из основных методов профилактики рецидивирования функциональных образований яичников вплоть до настоящего времени остается применение монофазных комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в циклическом режиме, что не целесообразно для женщин, планирующих беременность [Гергова Ф.Х. и соавт., 2007; Egarter C., 1995; Holt V.L., 2003]. Кроме того, исследованиями последних лет установлено отсутствие значимого различия элиминации функциональных кист при терапии КОК в сравнении с выжидательной тактикой [Кулаков В.И., Серов В.Н., 2005; Brun, J.L., 2001; Christensen J.T., 2002; Sanersak S., 2006]. При неосложненном течении и

явных клинических признаках воспалительного процесса проводится базисная терапия с использованием антибиотиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, циклической витаминотерапией, физиотерапевтических воздействий, метаболической и иммуномодулирующей терапией [Аскольская С.И. и соавт., 2007; Зудикова С.И., 2010; Кормакова Т.Л. и соавт., 2010; Кузнецова Е.П. и соавт., 2010; Огороков А.О., 2010; Серебренникова К.Г. и соавт., 2008; Яценко В.Ю., 2003].

Низкая эффективность консервативного лечения пациенток с функциональными кистами яичников, частое сочетание с бесплодием, повреждение здоровой яичниковой ткани при оперативном лечении с уменьшением овариального резерва требует поиска новых патогенетически обоснованных методов их коррекции [Кулаков В.И., 2005; Серебренникова К.Г. и соавт., 2011].

Теоретически обоснованным для лечения и профилактики кистообразования может быть использование препаратов, блокирующих клеточную пролиферацию, обладающих рецепторкорректирующей антиэстрогеновой активностью, способных избирательно индуцировать процессы программируемой клеточной гибели – апоптоз. В литературе описаны антипролиферативное, антиэстрогенное, апоптозиндуцирующее действия фитопрепарата индолкарбинола [Brignall M.S., 2001; Chaterji U. et al., 2006; Cowley S.M., 1999; Bao B. et al., 2000; Rahman K.M., 2000]. Клинически доказана высокая эффективность индолкарбинола при лечении таких заболеваний, как мастопатия, эндометриоз, дисплазия и рак шейки матки, ассоциированный с вирусом папилломы человека [Китаев Э.М., 1995; Ляшенко А.А., Киселев В.И., Северин Е.С., 2005; Ashok V.T., 2002; Brignall M.S., 2001; Chaterji U. et al., 2006]. Одним из показаний к применению препарата являются кисты яичников [Ляшенко А.А., Киселев В.И., Северин Е.С., 2005]. Однако, влияние индолкарбинола на морфофункциональное состояние нормальных яичников и при функциональных кистах до настоящего времени не изучено.

Таким образом, представляет интерес проведения анализа состояния репродуктивного здоровья женщин при различных методах лечения функциональных кист яичников, а также разработка в эксперименте на животных новых методов коррекции данной патологии.

Цель исследования - изучить эффективность хирургического и консервативного лечения функциональных кист яичников на экспериментальной модели и в клинической практике.

Задачи исследования:

1. Оценить эффективность различных методов лечения женщин с функциональными кистами яичников по непосредственным и отдаленным результатам.

2. Оценить значение показателей овариального резерва при функциональных кистах яичников по комплексу клинических, лабораторных и ультразвуковых показателей при различных способах лечения.

3. Изучить влияние консервативной терапии на морфофункциональное состояние генеративного аппарата и эндокринных элементов интактных и кистозноизмененных яичников экспериментальных животных.

4. Провести сравнительный анализ морфофункционального состояния яичников после хирургического лечения и консервативной терапии при экспериментальных функциональных кистах.

Научная новизна. Впервые проведена клиническая оценка результатов некоторых консервативных и хирургических методов лечения функциональных кист яичников.

Получены новые данные о недостаточной эффективности существующих методов лечения в профилактике рецидивов кист яичников и восстановлении репродуктивной функции. Установлено, что резекция яичников и повторная цистэктомия являются высокими факторами риска снижения овариального резерва.

Показано, что для оценки овариального резерва пациенток с функциональными кистами яичников необходимо комплексное обследование с применением динамических гормональных тестов (расширенный EFORT-тест).

Впервые экспериментально доказано, что использование препарата, обладающего рецепторкорректирующей, антиэстрогенной, апоптозиндуцирующей, противовоспалительной и антипролиферативной активностью (индолкарбинол) вызывает регресс функциональных кист яичников, снижает риск рецидива заболевания, не оказывает повреждающего действия на ткань интактных яичников.

Созданы теоретические предпосылки для разработки нового, патогенетически обоснованного, способа лечения больных с функциональными кистами яичников, который позволит снизить частоту оперативного лечения женщин с данной патологией.

Теоретическая и практическая значимость. Получены новые знания о закономерности морфофункциональных изменений структурных компонентов яичников при функциональных кистах и различных способах их лечения. Полученные данные позволяют рекомендовать препарат, содержащий индолкарбинол, для дальнейших экспериментальных и клинических исследований. Результаты морфофункционального исследования нормальных и кистозноизмененных яичников с применением индолкарбинола могут использоваться в дальнейших научных исследованиях. Разработаны «Средство и способ профилактики рецидива кист яичников» (патент на изобретение № 2364411 от 20.08.09), «Способ лечения функциональных кист яичников» (патент на изобретение № 2357733 от 10.06.09).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Существующие методы лечения функциональных кист яичников, в том числе консервативная терапия и малоинвазивные хирургические вмешательства не достаточно эффективны и не исключают рецидивирования, что требует разработки новых, патогенетически обоснованных методов лечения.

2. Маркерами снижения овариального резерва после цистэктомии являются увеличение концентрации ФСГ и уменьшение ингибина В, а использование расширенного EFORT-теста с экзогенным ФСГ в сочетании с ультразвуковыми показателями (объем яичников, число антральных фолликулов) в отдаленные сроки отражает морфофункциональное состояние яичников.

3. Критериями нарушения морфофункционального состояния яичников после оперативного лечения экспериментальных кист являются снижение числа примордиальных и структурно полноценных растущих фолликулов, воспалительная реакция с иммунным компонентом и формирование фиброзной ткани. Применение индолкарбинола в эксперименте нормализует морфофункциональное состояние и способствует регрессу кист, не оказывая повреждающего действия на генеративный и эндокринный аппарат интактных яичников.

Внедрение. Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ) по теме «Объемные образования яичников», на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии СибГМУ по теме «Женская репродуктивная система». Результаты проведенного исследования внедрены в практику гинекологической клиники СибГМУ и Первой частной клиники.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 23 печатные работы, из них 9 статей в журналах, рекомендованных Президиумом ВАК для опубликования основных результатов диссертаций. Получено 2 патента на изобретение.

Апробация. Материалы диссертации представлены на X Всероссийской научно-практической конференции «Молодые учёные в медицине» (Казань, 2005), 11-й научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Кемерово, 2007), IX конгрессе Международной ассоциации морфологов «Медико-экологические проблемы возрастной морфологии. Адаптационные процессы органов и систем» (Узбекистан, Бухара, 2008), Международной гистологической конференции «Морфогенезы в эволюции, индивидуальном развитии и эксперименте», посвящённой 80-летию со дня рождения Заслуженного деятеля науки РФ, профессора Дунаева П.В. (Тюмень, 2008), 73-й итоговой научной сессии сотрудников КГМУ и Центрально-Черноземного научного Центра РАМН (Курск, 2008), межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Красноярск, 2008, 2009), Всероссийской научной конференции «Нейробиологические аспекты морфогенеза и регенерации», посвящённой памяти члена-корреспондента АМН СССР, профессора Лазаренко Ф.М. (Оренбург, 2008), IV Международной научной конференции молодых ученых-медиков (Курск, 2010), XII Международном конгрессе молодых учёных «Науки о человеке» (Томск, 2011).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста, содержит 8 диаграмм, 10 таблиц, 22 микрофотографии. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы результатов собственных исследований (экспериментальной и клинической части), обсуждения результатов, выводов и библиографического списка, включающего 297 литературных источников, из которых 162 на русском и 135 на иностранном языке.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническая часть

Основой работы явилось сравнительное изучение клинико-лабораторных параметров репродуктивного здоровья 104 пациенток в возрасте 18-45 лет с функциональными кистами яичников в зависимости от способа лечения. Работа проведена в 2007-2009 гг. в ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава и Первой частной клинике. Критерии включения в исследование: 1) письменное согласие пациентки на данное исследование; 2) соматически здоровые женщины репродуктивного возраста с нормопролактинемией; 3) наличие кистозных образований яичников. Критерии исключения: 1) несоответствие критериям включения; 2) гипоталамический синдром, гиперплазия коры надпочечников, патология щитовидной железы; 3) сопутствующая гинекологическая патология, требующая органосохраняющей операции; 4) непереносимость вводимых лекарственных препаратов, противопоказания для их приема.

В зависимости от клинического течения и комплекса лечебных мероприятий пациентки разделены на группы. Основную группу (n=22) составили пациентки с неосложненным течением функциональных кист яичников, получающие базисную терапию: антибактериальные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, спазмолитики, рассасывающую терапию. Группу сравнения I (n=27) составили больные с кистами яичников, прооперированные в объеме органосохраняющей операции (цистэктомия), получающие базисную послеоперационную терапию, соответствующую отраслевым стандартам (β -лактамы антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты, инфузионная терапия). Группу сравнения II (n=30) составили пациентки с кистами яичников, прооперированные в объеме органосохраняющей операции (цистэктомия), получающие стандартную базисную послеоперационную терапию и монофазные комбинированные оральные контрацептивы в циклическом режиме. Контролем служила группа условно здоровых женщин (n=25) в возрасте 18-39 лет, не имеющих в анамнезе оперативных вмешательств на яичниках.

Диагностический алгоритм включал изучение анамнеза, данных соматического и гинекологического статуса, стандартные лабораторные исследования, микробиологические анализы влагалищного секрета и цервикальной слизи (бактериоскопия, ПЦР-диагностика), определение содержания гонадотропных и половых стероидных гормонов (ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрадиол, тестостерон, ДГА-S), а также ингибина В, АМГ, АОА, ультразвуковое исследование органов малого таза. Для оценки овариального резерва пациенткам проводился расширенный EFORT-тест (на 3-ий день менструального цикла в крови определяли концентрацию фолликулостимулирующего гормона, ингибина В, антимюллерова гормона, после забора крови осуществляли инъекцию гонала-Ф в дозе 300 МЕ (п/к) с повторным определением ингибина В и антимюллерова гормона через 24 часа). Лапароскопические операции выполнялись врачами гинекологической клиники СибГМУ и Первой частной клиники (аппаратура «Karl Storz», Германия). С целью гемостаза применялась биполярная коагуляция мощностью 40-50 Вт. Отдаленные результаты оценивали через 3, 6 и 12 месяцев.

Экспериментальная часть

Эксперимент выполнен на базе отдела нормальной физиологии и экспериментальной хирургии центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) (зав. – профессор А.Н. Байков), кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии (зав. – профессор С.В. Логвинов) СибГМУ.

Для исследования были выбраны половозрелые крысы-самки массой 180-220 г так как закономерности регуляции овариально-менструального цикла у них наиболее близки к таковым у женщин и в отличие от других животных происходит спонтанная овуляция [Meredith S. et al., 2000]. Рандомизация крыс по массе тела проводилась с целью достижения большей репрезентативности выборочной совокупности.

На первом этапе исследования части животным выполняли индукцию кистозных образований согласно методике, предложенной И.А. Петровым и соавт. (2005). Животным в течение 7 суток внутримышечно вводили 300 ЕД (суперовуляторная доза) ХГ (производитель – ФГУП “Московский эндокринный завод”) и 2,5 ЕД протафана НМ (инсулин; производитель – Ново Нордиск, Дания) – дозу, необходимую для достижения умеренной гиперинсулиемии.

На втором этапе исследования части животным проведена коагуляция экспериментальных кист яичников в период их максимального морфогенеза на 2-е сутки после окончания введения ХГ и инсулина. Для коагуляции использовали аппарат электрохирургический высокочастотный С-350 РЧ “Электропульс” (г. Томск, регистрационный номер: 42/99-1038-1411; сертификат соответствия № РОСС RU.МЕ41.В02148). Воздействие на яичники производили в асептических условиях под эфирным наркозом в режиме монополярной коагуляции мощностью 60 Вт. Игольчатым электродом в течение 1 сек. проводили электрокоагуляцию 2-4 кист яичников на глубину 1,5-2 мм.

Исследование проведено на 106 животных. Основную группу (n=24) составили животные с моделью функциональных кист, получающие индолкарбинол в течение 60-ти дней, начиная с 8-го дня эксперимента. Группу сравнения I (n=24) составили интактные животные, получающие индолкарбинол в течение 60-ти суток. Группу сравнения II (n=20) составили животные с моделью функциональных кист. Группу сравнения III (n=20) составили животные с моделью монополярной коагуляции функциональных кист. Постановка эксперимента в группах сравнения II и III выполнена совместно с аспирантами кафедры акушерства и гинекологии СибГМУ И.А. Петровым и А.О. Окорочковым. В контрольную группу (n=18) вошли интактные животные. Животные основной группы и группы сравнения I в течение 60-ти дней ежедневно получали индолкарбинол (производитель - ЗАО «МираксБиоФарма», г. Москва. Свидетельство о государственной регистрации № 77.99.23.3.У.1451.3.07 от 06.03.2007 г. Препарат зарегистрирован в Государственном реестре лекарственных средств ЛРС-008336/10) в дозе 1,2 мг в 1%-й крахмальной слизи перорально, через зонд; первое введение проводили на 8-е сутки экспериментального исследования. Количество вводимого ежедневно индолкарбинола рассчитывали в относительных весовых единицах (мкг/кг массы тела животных) и было эквивалентно терапевтической дозировке препарата у женщин. Животных выводили из эксперимента на 3-10-30-60-е сутки от начала лечения/операции.

Для гистологического исследования яичники фиксировали в жидкости Карнуа и заливали в парафин. Депарафинизированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Полученные препараты просматривали в микроскопе Axiostar Plus (Carl Zeiss) с использованием программы Axio Vision Rel.4.8. Проводили морфометрические исследования в соответствии с рекомендациями Г.Г. Автандилова (1990). Подсчёт примордиальных и растущих (первичных, вторичных, третичных) фолликулов, атретических фолликулов и тел, жёлтых тел, функциональных кист проводили на серийных срезах через каждые 250-300 мкм ткани яичника; исследовали динамику удельного объема фолликулярных кист, кист желтого тела, желтых тел, растущих фолликулов, атретических фолликулов и тел, интерстициальной ткани, сосудов. Исследование выполняли с помощью окулярной измерительной сетки, состоящей из большого квадрата, содержащего 25 точек.

Статистические методы

Статистический анализ полученных данных проведен на персональном компьютере с использованием программы SPSS® 17.0 (© SPSS Inc.). Методы статистического исследования включали [Гланц С., 1998]: расчет описательных статистик для определения достоверности различий между анализируемыми выборками; проверку формы распределения (тест Колмогорова-Смирнова для одной выборки); сравнение средних значений двух независимых выборок – параметрическим методом (t-тест Стьюдента, метод Фишера, χ^2), непараметрическим методом (U-тест Манна-Уитни); установление меры корреляционной связи (коэффициент ранговой корреляции Спирмена).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-лабораторная характеристика пациенток с функциональными кистами яичников

Возраст исследуемых женщин составил от 18 до 45 лет, из них 83% - пациентки молодого репродуктивного возраста. По данным литературы функциональные кисты яичников преобладают именно в этой возрастной группе [Гергова Ф.Х. и соавт., 2007; Серов В.Н., Кудрявцева Л.И., 1999; Nowak M. et al., 2002; Reimer T. et al., 1999].

Пациентки были госпитализированы в плановом (69%) или экстренном (31%) порядке. Показаниями для госпитализации явились болевой синдром и объемные образования яичников и их сочетание с бесплодием. Бесплодие стало причиной госпитализации 52 (50%) женщин. Основными жалобами, предъявляемыми женщинами при поступлении были боли, нарушение менструального цикла и бесплодие.

Болевой симптом характеризовался различной интенсивностью от слабых до острых (у каждой третьей пациентки). Болевой синдром, согласно данным многих авторов, чаще возникает при преобладании воспалительного фактора в генезе образования функциональных кист яичников, а также обусловлен процессом формирования и роста кисты (растяжением белочной оболочки яичника, связочного аппарата придатков матки) [Дубровина С.О., 2006; Краснопольский В.И. и соавт., 1999; Кулинич С.И. и соавт., 2006].

Жалобы на нарушение менструального цикла предъявляли 44 (55%)

женщины. По данным В.Н. Серова, Л.И. Кудрявцевой (1999) нарушения менструального цикла встречаются у каждой четвертой пациентки с функциональными кистами. Аномальные кровотечения могут быть результатом гиперстимуляции эндометрия на фоне ановуляции и относительной гиперэстрогении в результате избыточного количества внутрифолликулярного эстрадиола [Бекманн, Ч.Р. и соавт., 2004]. В результате запаздывания спада гормонов первой фазы и формирования монофазного менструального цикла в процессе обратного развития фолликулярных кист их симптомами могут быть олигоменорея и вторичная аменорея [Бекманн, Ч.Р. и соавт., 2004; Серов В.Н. и соавт., 1999; Speroff L. et al., 1999].

Бесплодие диагностировано у 42 (53%) пациенток: первичное в 35,7% и вторичное в 64,3% случаях. По данным различных авторов, бесплодие является основным симптомом заболевания у каждой пятой пациентки с опухолевидными образованиями яичников, показана низкая эффективность (20-30%) комбинированного лечения бесплодия, обусловленного изолированными функциональными кистами или их сочетанием с другими факторами [Кулаков В.И. и соавт., 2005].

Гинекологические заболевания отметили 62 (60%) пациентки. В структуре гинекологических заболеваний наиболее часто встречались воспалительные заболевания нижнего отдела генитального тракта и/или органов малого таза (46,9%). У 10% женщин в анамнезе – хирургическое лечение шейки матки по поводу эрозии. Оперативные вмешательства на органах малого таза перенесли 35 (44%) пациенток, показаниями для которых являлись бесплодие (31,4%), кисты яичников (22,3%), миома матки (17,1%) с проведением консервативной миомэктомии, трубная беременность (8,5%).

При выяснении анамнеза у большинства женщин выявлялись факторы, риска: хронические воспалительные заболевания органов малого таза (46,9%), оперативные вмешательства на органах малого таза перенесли 44% пациенток, в том числе оперативное родоразрешение (кесарево сечение) – у 17,5% респонденток, увеличение количества овуляторных циклов (отсутствие родов – у 83% пациенток, у 72,5% пациенток с реализованной репродуктивной функцией небольшая продолжительность лактации (не более 8 месяцев), пренебрежение гормональной контрацепцией), внедрение вспомогательных репродуктивных технологий (у 10% пациенток в анамнезе индукция овуляции), неэффективные методы профилактики инфекций, передающихся половым путем.

В проведенном исследовании рецидивирующее течение кист яичников выявлено у 20% пациенток, у каждой второй оперативное лечение кист в анамнезе, из них 62,5% женщин прооперированы в экстренном порядке (объем операции - резекция яичника).

Известно, что перенесенные в детстве острые и хронические заболевания могут вызывать дегенеративные изменения непосредственно в яичниках с преимущественным поражением фолликулярного аппарата [Кулаков В.И. и соавт., 2005]. Проведенный анализ данных о перенесенных заболеваниях позволил выявить высокую частоту инфекционных и воспалительных заболеваний. Одну или несколько детских инфекций перенесли 64 (81%) пациентки. Наиболее часто встречались корь (60%), ветряная оспа (47%), эпидемический паротит (35%).

Высокая частота инфекционных и вирусных заболеваний, перенесенных пациентками, свидетельствует о том, что поражение яичников происходит на неблагоприятном преморбидном фоне, до начала менархе и половой жизни. Вероятно, следствием этого являлись нарушения гипоталамо-гипофизарной системы, стероидогенеза яичников, метаболические изменения, то есть создавались условия для возникновения патологических процессов в яичниках, а затем и нарушения менструально-генеративной функции.

Репродуктивная функция была реализована у 24% пациенток. На искусственное прерывание беременности указывали 39,4% женщин, каждая третья отмечала постабортные осложнения.

Объемные образования при бимануальном исследовании были выявлены у 72% пациенток. Всем пациенткам было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, что позволило значительно повысить точность диагностики объемных образований и выявить сопутствующую гинекологическую патологию. По данным одних исследований, информативность ультразвукового исследования при выявлении функциональных кист составляет 94,4% [Кулаков В.И. и соавт., 2003; Мартыш Н.С. и др., 2000; Balan, P., 2006]; другие авторы указывают, что УЗИ позволяет диагностировать кисты яичников лишь в 55% [Богданова Е.А. и др., 1999; Гумеров А.А. и др., 1997]. В проведенном исследовании информативность метода составила 100%.

У 73 женщин проведено изучение гормонального статуса. Гормональные исследования выполнялись на 2-3 день менструального цикла или на 2-3-й день менструальноподобной реакции после цистэктомии. При исследовании гормонального статуса выявлены различия концентрации гормонов в зависимости от гистотипа образования. У пациенток с фолликулярными кистами обнаружено увеличение соотношения ЛГ/ФСГ ($1,62 \pm 0,3$, $p < 0,05$), повышение концентрации тестостерона ($4,01 \pm 1,02$, $p < 0,05$) при референсных значениях ДГА-S, снижение концентрации прогестерона в середине 2-ой фазы менструального цикла ($28,6 \pm 0,4$, $p < 0,05$). Уровень ингибина В ($111 \pm 6,4$) находился ниже референсных значений, однако, показатель являлся статистически недостоверным ($p > 0,05$). При анализе литературных данных выяснено, что единого мнения по состоянию гормонального фона у пациенток с функциональными кистами яичников нет. Так, в исследованиях К.К. Меджидовой (2004), Ю.В. Ефименко (2004) получено достоверное снижение прогестерона, увеличение ЛГ/ФСГ и тестостерона в крови пациенток с кистами. В.Н. Серовым, Л.И. Кудрявцевой (1999) показано, что концентрация эстрадиола у женщин с ФК выше 100 пг/мл. В то же время, Б.Я. Рыжавским и соавт. (2003) установлено, что содержание эстрадиола в крови у женщин молодого репродуктивного возраста при ановуляции составляет 103 ± 11 пг/мл и достоверно ниже нормы. В исследовании В.И. Кулакова и соавт. (2005) показано, что функциональные кисты яичников, как правило, не сопровождаются явными гормональными изменениями, однако в этом же исследовании имеет место предположение о наличии нарушений гормонального гемостаза в виде абсолютной или относительной гиперэстрогемии.

Сравнительная клинико-лабораторная характеристика пациенток с функциональными кистами яичников в зависимости от лечебной тактики

Для оценки состояния отдельных показателей репродуктивного здоровья, проведен сравнительный клинико-лабораторный анализ состояния пациенток в зависимости от выбранной лечебной тактики.

Пациентки основной группы (пациентки с неосложненным течением кист яичников, получающие консервативную терапию) находились на амбулаторном лечении. Условиями для консервативной терапии являлись: бессимптомное течение заболевания или незначительная выраженность болевого синдрома, односторонний характер поражения, небольшие размеры кистозных образований (до 6 см), отсутствие гинекологической патологии, требующей оперативного вмешательства, планирование пациенткой беременности в течение ближайшего года, а при бесплодии – длительность его не более 1-1,5 лет, отсутствие признаков приобретенной патологии эндометрия, матки и маточных труб.

Показаниями для оперативного лечения в группах сравнения I и II явились: симптомы осложнённого течения, требующие экстренного хирургического вмешательства (32%); персистенция кисты или незначительное уменьшение её размеров в течение 2-3-х месяцев при динамическом наблюдении или консервативной терапии (15,8%); размеры образований более 6-8 см (14%); сочетание кисты с бесплодием (49%).

Функциональные кисты яичников при лапароскопии были выявлены у всех пациенток. Нарушение целостности капсулы кисты или кровоизлияние в полость отмечался у 38,5 % женщин. При осмотре органов малого таза у большинства пациенток (72%) диагностирована сопутствующая гинекологическая патология: хронический сальпингит (45%), спаечный процесс (29%), эндометриоз (16%), миома матки (14,5%), параовариальная киста (3%). Объем операции в 30,5% ограничивался только цистэктомией. В остальных случаях выполнялся адгезиолизис (26%), миомэктомия (14,5%), коагуляция очагов эндометриоза (16%), параовариоцистэктомия (3%), сальпингэктомия (7,4%). Проприходимость маточных труб была сохранена, по данным хромогидротубации, у 44-х (77,1%) пациенток. Облитерация одной или обеих маточных труб была диагностирована у 4-х (7%) пациенток в истмическом или интерстициальном отделах. Нарушение проходимости одной или обеих маточных труб или частичная облитерация выявлены у 9-ти (15,9%) пациенток. При гистологическом исследовании биоптата эндометрия у пациенток с бесплодием простая типичная гиперплазия обнаружена у 23,7%, хронический эндометрит – у 18,4%, полип эндометрия - у 10,5% исследуемых. Состояние эндометрия, соответствующее фазе менструального цикла, диагностировано у 47,4% пациенток.

У всех пациенток были проанализированы отдаленные результаты лечения путем выяснения наличия жалоб, оценки характера менструального цикла. Основными показателями клинической эффективности терапии являлись частота наступления беременности, а также отсутствие рецидивов функциональных кист яичников после проведенного лечения.

Повторное исследование гормонального статуса выполнено у 64,9% пациенток через 2-5 месяцев (18 – группы сравнения I, 19 – группы сравнения II). У всех пациенток отмечено повышение базального уровня ФСГ на 25-29%, что

является следствием снижения овариального резерва, связанное с потерей яичниковой ткани в результате оперативного вмешательства; достоверное уменьшение значений ингибина В на 12% (у 9-ти пациенток основной группы и 7-ми - группы сравнения). У пациенток обеих групп отмечено снижение уровня антимюллерова гормона на 1-2% (у 15-ти и 14-ти пациенток, соответственно) по сравнению с их значениями до оперативного вмешательства, однако отличия были недостоверны.

Расширенный EFORT-тест через 9-12 месяцев после оперативного лечения выполнен 26 пациенткам. Нормальный овариальный резерв по результатам EFORT- теста выявлен у 46% пациенток, изменения отдельных параметров овариального резерва в виде снижения уровня ингибина В и/или повышения концентрации АМГ после экзогенного введения ФСГ диагностировано у 54% ранее оперированных пациенток. Обращает на себя внимание, что частота определения нормального овариального резерва была обратно пропорциональна числу и объему оперативных вмешательств.

В ответ на введение ФСГ при нормальном яичниковом резерве отмечается закономерное повышение уровня ингибина В, так как эти гормоны находятся в реципрокных отношениях. Гранулезный фолликулярный эпителий растущих антральных фолликулов при воздействии экзогенного ФСГ способна вырабатывать ту необходимую концентрацию ингибина В, которая снижает до нормального уровень ФСГ. В случае уменьшенного овариального резерва яичник не может адекватно ответить на воздействие ФСГ, что приводит к снижению уровня ингибина В. Снижение концентрации АМГ после введения экзогенного ФСГ при проведении EFORT-теста можно объяснить следующим образом: АМГ вырабатывается гранулезными клетками преантральных и малых антральных фолликулов диаметром до 4 мм, при достижении фолликулами большего размера продукция АМГ в них прекращается, в дальнейшем его уровень остается постоянным на протяжении всего менструального цикла. В проведенном исследовании у каждой четвертой пациентки после введения экзогенного ФСГ отмечено увеличение концентрации АМГ по сравнению с исходной. Вероятно, это можно объяснить следующим: выбор группы фолликулов для роста происходит в конце лютеиновой фазы, когда за счет угасания желтого тела и планомерном снижении концентрации прогестерона и эстрадиола наблюдается повышение концентрации ФСГ, под влиянием которого и осуществляется рекрутирование. При ановуляторных циклах, сопровождающихся гиперэстрогемией, когда не происходит необходимого подъема уровня ФСГ и, как следствие, не происходит подготовки малых фолликулов для роста при введении высоких доз ФСГ (в рамках EFORT-теста) наблюдается как бы «первичный» отбор большой группы малых антральных фолликулов, продуцирующих АМГ, что сопровождается повышением уровня АМГ.

Было выяснено, что для оценки овариального резерва у пациенток с бесплодием после перенесенного оперативного вмешательства на яичниках (цистэктомия или резекция яичников) в отдаленные наиболее показательным гормональным маркером является антимюллеров гормон, что не противоречит мнению некоторых авторов [Fansin R. et al., 2003; Velde E et al., 2002]. Была выявлена положительная корреляционная связь средней степени сопряжения

между числом антральных фолликулов и уровнем ингибина В ($r=0,55$; $p<0,05$) и значимо высокое сопряжение между числом антральных фолликулов и уровнем антимюллера гормона ($r=0,78$; $p<0,001$) в ранние сроки после операции. В отдаленные сроки после оперативного вмешательства между числом антральных фолликулов и уровнем АМГ показана достоверная слабая степень сопряжения ($r=0,46$; $p<0,05$).

При анализе протоколов ультразвуковых исследований было выявлено, что одна цистэктомия в анамнезе не сопровождается достоверным снижением объема яичника и числа антральных фолликулов. Достоверное уменьшение объема яичников выявляется у пациенток с двумя цистэктомиями в анамнезе, а также у пациенток, перенесших резекцию яичников. Кроме того, нормальный объем яичников у пациенток, дважды перенесших цистэктомию, выявлялся в 3 раза реже, чем у пациенток без оперативных вмешательств на яичниках, что еще раз подтверждает необходимость дифференцированного и строго обоснованного подхода к оперативному вмешательству, особенно в случаях повторной операции. Кроме того, используемая с целью гемостаза хирургическая энергия вызывает повреждение здоровой яичниковой ткани и выраженную воспалительную реакцию в перифокальных зонах воздействия, что может явиться предпосылкой к развитию рецидива.

В группе пациенток с консервативным лечением кист яичников (основная группа) частота наступления беременности составила 38,9%, что выше, чем в группах сравнения I и II, однако разница недостоверна ($\chi^2=0,12$; $p>0,05$; $\chi^2=0,07$; $p>0,05$, соответственно). Рецидивы кистозных образований диагностированы у 10% пациенток через 12 месяцев наблюдения.

Одним из основных объективных критериев успешности проводимого лечения после операций на яичниках является, несомненно, частота наступления запланированной беременности, что служит подтверждением морфофункционального благополучия генеративного и эндокринного аппарата яичников. В группах сравнения частота наступления беременности составила 33,3% и 35% без достоверных различий ($\chi^2=0,01$; $p>0,05$). У пациенток группы сравнения I отмечена меньшая частота рецидивов – 12% к 14,8% пациенток группы сравнения II.

Таким образом, существующие методы не достаточно эффективны в лечении и профилактике рецидивирования функциональных кист яичников. Вне зависимости от выбранной лечебной тактики частота наступления беременности не превышает 38%, рецидив кистозного образования диагностируется у каждой седьмой-восьмой пациентки. У каждой второй прооперированной пациентки (54%) по результату расширенного EFORT-теста диагностируется сниженный овариальный резерв. Полученные данные свидетельствуют о необходимости поиска новых, патогенетически обоснованных способов лечения функциональных кист яичников.

Морфологические изменения яичников интактных крыс при введении индолкарбинола

При световой микроскопии яичников крыс, получавших индолкарбинол, на 10-е сутки введения препарата наблюдаемая морфологическая картина не

отличалась от таковой у интактных животных. В корковом веществе определялись растущие фолликулы, атретические фолликулы и атретические тела, жёлтые тела на разных стадиях развития. В мозговом веществе содержались умеренно полнокровные кровеносные сосуды и нервные волокна.

На 30-е сутки введения препарата в корковом веществе яичников, как и в предыдущие сроки, преобладали фолликулы на разных стадиях развития и желтые тела. Множественные растущие фолликулы характеризовались строением, присущим им в норме. Третичные фолликулы содержали созревающую яйцеклетку, были выстланы несколькими рядами фолликулярных клеток кубической формы. Нередко отмечалось одновременное созревание двух и более третичных фолликулов. Большинство фолликулов содержали овоциты. Сосуды мозгового вещества характеризовались умеренным полнокровием.

На 60-е сутки введения индолкарбинола морфологическая картина яичников крыс характеризовалась значительным увеличением содержания фолликулов на разных стадиях развития. Строение их не отличалось от такового в предыдущие этапы эксперимента. В корковом веществе выявлялись также желтые тела, некоторые из которых находились в стадии регресса. Атретические тела определялись в незначительном количестве. Сосуды мозгового вещества отличались выраженным полнокровием, со стазом форменных элементов крови.

Таким образом, показано увеличение числа растущих фолликулов в при введении индолкарбинола, достигающее максимума к 60-м суткам исследования. Вероятно, это связано с рецепторкорректирующим действием индолкарбинола, проявляющимся в препятствии активации эстрогеновых рецепторов как самим эстрогеном, так и его метаболитами. Известно, что эстрадиол в низких и средних (физиологических) концентрациях по механизму отрицательной обратной связи регулирует секрецию ФСГ и ЛГ, следствием чего и является усиление фолликулогенеза.

Морфологические изменения яичников крыс с моделью функциональных кист и последующим введением индолкарбинола

При гистологическом исследовании яичников крыс с 3-х суток после окончания введения препаратов (хорионический гонадотропин, инсулин) в морфологической картине преобладали фолликулярные кисты, кисты желтых тел, наблюдались растущие и атретические фолликулы и желтые тела.

Через 10 суток от начала введения индолкарбинола в морфологической картине яичников наряду с кистами преобладали желтые тела и фолликулы на разных стадиях развития. В большинстве фолликулов, независимо от стадии их развития овоциты отсутствовали, просвет граафовых пузырьков и вторичных фолликулов был заполнен жидкостью. Некоторые фолликулы уже на стадии примордиальных имели признаки атрезии, их гибель начиналась с гибели овоцита, ядро которого сморщивалось. Фолликулярные кисты определялись как тонкостенные кистозные образования, часто - с кровоизлияниями в просвет, а также слущенными клетками фолликулярного эпителия. Лютеиновые кисты выявлялись в меньшем количестве. В отдельных срезах яичников отмечена локальная пролиферация целомического эпителия с формированием участков двух- или трёхрядного строения. Атретические фолликулы выявлялись в

небольшом количестве. Атрезии подвергались фолликулы на разных стадиях развития, в результате чего их размеры варьировали. Сосуды в окружающей строме были полнокровны, нередко со стазом форменных элементов крови.

Через 30 суток от начала введения индолкарбинола отмечалось незначительное количество фолликулярных кист с истонченными стенками, расположенными в корковом веществе. В большинстве случаев фолликулоциты в них были уплощены, некоторые из них подвергались деструктивным изменениям в виде кариопикноза, со сдуванием погибших клеток в просвет кистозных овариальных образований. Стенки кисты при этом спадались. Встречались единичные, небольшие по величине лютеиновые кисты. Вместе с тем, наблюдалось увеличение содержания фолликулов на разных стадиях развития, при этом подавляющее количество их содержали «тень» овоцита, от которого оставалась лишь внешняя оболочка, фолликулярная жидкость имела пенистый вид. Желтые тела также занимали значительную площадь коркового вещества яичников, часть из них находилась в стадии регресса, другие – в стадии расцвета. Артериальные сосуды мозгового вещества характеризовались умеренным полнокровием. В венозных сосудах отмечалось выраженное полнокровие со стазом форменных элементов крови.

На 60-е сутки введения индолкарбинола в морфологической картине яичников преобладали фолликулы на разных этапах созревания, а также желтые тела. Растущие фолликулы обнаруживались в большом количестве и практически всегда имели типичное строение. Встречались и примордиальные фолликулы. В единичных полях зрения наблюдались кистозные овариальные образования, располагавшиеся, как правило, в виде отдельных групп. Полость их была заполнена жидкостью, с небольшим количеством погибших фолликулярных клеток, сдушенных в просвет. Количество интерстициальной ткани закономерно уменьшалось. Отмечалось выраженное полнокровие артериальных и венозных сосудов в мозговом веществе яичников.

Морфологические изменения яичников крыс с моделью монополярной коагуляции функциональных кист

На 3-е сутки послеоперационного периода в участках монополярной коагуляции в яичниках определялись очаги деструкции, которые были представлены оксифильными участками с единичными сохранившимися клетками, подверженными некротическим и некробиотическим изменениям. Покровный эпителий отличался дистрофическими явлениями, корковое вещество яичников характеризовалось выраженными деструктивными изменениями. Перифокально были выражены отечные явления и интенсивная лейкоцитарная инфильтрация стромы. Стенки кист истончались, наблюдался отек и разрыхление коллагеновых волокон. Кровеносные сосуды коркового вещества вблизи участков коагуляции деструктивно изменялись, стенка сосудов гомогенизирована с десквамацией эндотелия. В растущих фолликулах вблизи участков коагуляции выявлялись некробиотические изменения в виде деструктивных изменений фолликулярного эпителия, гомогенизации ядра, гибели овоцита. Перифокально встречались фолликулы с лимфоцитарной инфильтрацией теки. Вне зоны коагуляции корковое вещество содержало примордиальные фолликулы, а также

единичные растущие фолликулы, в которых не отмечалось каких-либо значительных изменений.

К 30-60-м суткам растущие фолликулы характеризовались структурной и функциональной неполноценностью. Наблюдались изменения в виде дисконфлексии фолликулярного эпителия с фрагментацией ядра, деформацией клеточных контуров, признаками вакуольной дистрофии, имели место и более выраженные деструктивные изменения вплоть до полного лизиса овоцита. Встречались фолликулы с лимфоцитарной инфильтрацией теки. То есть, морфологические изменения генеративного аппарата сохранялись на протяжении всего эксперимента. В более поздние сроки эксперимента усиливались процессы атрезии в яичниках, что приводило к формированию ретенционных кист. Число примордиальных фолликулов значимо снижалось к 60-м суткам исследования. Развившиеся в местах коагуляции кист очагово-некротические изменения сопровождались перифокальной клеточной и сосудистой реакцией. Репаративные процессы завершались формированием рубцовой ткани. Обращала на себя внимание меньшая выраженность сосудистых изменений, однако к 60-м суткам результатом воспалительных явлений явились фиброз и утолщение сосудистых стенок.

Морфоколичественное исследование яичников с моделью функциональных кист и различных способах лечения

Содержание фолликулярных кист изменялось по-разному в сравниваемых группах. На 3-10-е сутки сформированной модели в основной группе и группе сравнения II различий выявлено не было. В отдаленные сроки опыта (30-60-е сутки) на фоне применения индолкарбинола их среднее количество ($1,12 \pm 0,3$; $0,42 \pm 0,018$) в срезе яичника было достоверно ниже, чем в группе сравнения II ($2,4 \pm 0,8$; $0,9 \pm 0,02$). Количество фолликулярных кист в ранние сроки после операции (3-и сутки) было сопоставимо с таковым у животных с моделью кист без лечения. Фолликулярные кисты практически элиминировались на 10-е сутки исследования. Однако, в поздние сроки эксперимента (30-60-е сутки) количество их было значимо выше ($5,2 \pm 1,11$; $5,3 \pm 1,09$, $p \leq 0,01$) по сравнению с таковыми в основной группе ($1,12 \pm 0,3$; $0,42 \pm 0,018$) и группе сравнения II ($2,4 \pm 0,8$; $0,9 \pm 0,02$).

Среднее количество лютеиновых кист в срезе яичников уменьшалось к концу эксперимента, достоверные отличия были выявлены лишь на 10-е сутки: $2,5 \pm 0,76$; $1,9 \pm 0,6$; $0,9 \pm 0,04$ в основной группе, группе сравнения II и группе сравнения III, соответственно, ($p < 0,05$). В отдаленные сроки опыта (60-е сутки) констатировано отсутствие лютеиновых кист в срезах яичников.

Количество желтых тел было значимо ($p < 0,001$) выше во всех группах с функциональными кистами, по сравнению с контролем во все сроки эксперимента. Наблюдаемые изменения являлись закономерным следствием стимуляции роста фолликулов после семидневного введения ХГ и инсулина. Однако, динамика содержания желтых тел внутри групп была различной. Так, в группе с моделью функциональных кист отмечена тенденция к снижению количества желтых тел на протяжении эксперимента. Это является отражением постепенного уменьшения (в отдаленные сроки эксперимента) числа растущих фолликулов после гормональной стимуляции. В группе с моделью овариальных образований и применением

индолкарбинола, напротив, отмечено увеличение числа желтых тел, связанное, вероятно, с постепенным восстановлением адекватной гормональной активности яичников и усилением фолликулогенеза. Подобная картина отмечена и в группе сравнения I, в этом случае планомерное увеличение количества желтых тел, возможно, является следствием активного фолликулогенеза при воздействии индолкарбинола. При подсчете количества желтых тел значимых межгрупповых отличий у животных с моделями функциональных кист во все сроки эксперимента выявлено не было.

В группе с кистами яичников и применением индолкарбинола наблюдалась незначительная динамика увеличения числа растущих фолликулов в срезе: $2,2 \pm 0,43$ на 10-е сутки, $2,5 \pm 0,46$ на 30-е сутки, $3,0 \pm 0,55$ на 60-е сутки применения препарата, $p > 0,05$. В группе интактных яичников отмечена выраженная тенденция к увеличению числа растущих фолликулов: $8,9 \pm 2,3$ на 10-е сутки ($p < 0,05$), $14,3 \pm 2,78$ на 30-е сутки ($p < 0,05$), $20,1 \pm 3,37$ на 60-е сутки ($p < 0,001$), что связано со стимулирующим влиянием индолкарбинола на интактные яичники, достигающее максимума к 60-м суткам эксперимента. Увеличение числа растущих фолликулов с максимальным количеством ($11,3 \pm 1,14$) в срезе к 10-м суткам эксперимента выявлено в группе сравнения II, что объясняется стимуляцией роста после введения ХГ и инсулина, однако, к 60-м суткам исследования их количество снижалось до показателя контрольной группы ($7,2 \pm 1,3$). Схожую картину на 10-е сутки исследования наблюдали в группе сравнения III ($8,1 \pm 1,6$), однако, в отдаленные сроки опыта (30-60-е сутки), отмечено уменьшение числа растущих фолликулов ($2,5 \pm 0,41$; $2,1 \pm 0,3$) в этой группе. Вероятно, это можно объяснить кистозной трансформацией большей части растущих фолликулов, происходящей на фоне сохраняющихся гормональных изменений. Это предположение подтверждается пиком фолликулярных кист в эти сроки опыта.

В основной группе отмечена тенденция к увеличению числа атретических фолликулов и тел с приближением к показателям контрольной группы в поздние сроки эксперимента ($4,4 \pm 0,51$; при $5,4 \pm 1,27$ в контроле, $p > 0,05$), что связано с апоптозіндуцирующим действием индолкарбинола и постепенным восстановлением процессов атрезии на фоне лечения. Известно, что нарушение процессов атрезии может запустить каскад реакций с вовлечением аутоиммунных процессов (с избыточной продукцией цитокинов резидентными овариальными макрофагами и клетками гранулезы), изменением физико-химических свойств клеток и нарушением эндокринно-иммунологического гомеостаза в яичниках, создавая, таким образом, предпосылки для рецидива заболевания и снижения овариального резерва. Количество атретических фолликулов и тел на 30-е и 60-е сутки опыта было достоверно ниже в группах сравнения I ($3,24 \pm 0,8$; $2,1 \pm 0,42$) и III ($1,12 \pm 0,22$; $0,7 \pm 0,012$) по сравнению с контрольной группой ($5,12 \pm 1,2$; $5,4 \pm 1,27$), $p < 0,05$. В группе сравнения I изменения, вероятно, связаны с замедлением процессов атрезии в яичниках на фоне на фоне усиленного роста фолликулов. Снижение количества атретических фолликулов у животных с монополярной коагуляцией кист связано, возможно, с трансформацией их в кистозные образования. Число атретических фолликулов и тел в группе сравнения II также было достоверно ниже, чем в контрольной группе в различные сроки опыта.

Число примордиальных фолликулов было относительно стабильным во всех группах в различные сроки эксперимента; абсолютное количество их изменялось незначительно, без достоверных отличий между сравниваемыми группами. Исключение составила группа с монополярной коагуляцией функциональных кист, в которой количество примордиальных фолликулов было значимо ниже показателя других групп во все сроки опыта. Очевидно, большинство примордиальных фолликулов животных группы сравнения III было разрушено током высокой частоты.

Показатели удельного объема фолликулярных кист характеризовались снижением к 10-м суткам во всех сравниваемых группах. При этом в группе с монополярной коагуляцией кист удельный вес фолликулярных кист на 10-е сутки достоверно не отличался от контрольной группы и группы сравнения I, однако, в поздние сроки эксперимента отмечено достоверное увеличение их удельного объема.

При сравнении удельного объема фолликулярных кист в основной группе и группе сравнения II показано максимальное снижение к 30-м суткам опыта, причем в основной группе выявлен достоверно меньший удельный объем фолликулярных кист ($p < 0,05$).

Удельный объем лютеиновых кист снижался к 10-м суткам сформированной модели в обеих группах, однако в основной группе отмечена более выраженная динамика, т.е. наиболее выраженный регресс. В отдаленные сроки опыта (30-е, 60-е сутки) отличий в исследуемых группах выявлено не было. Удельный объем лютеиновых кист в группе с монополярной коагуляцией начиная с 10-х суток эксперимента достоверно не отличался от такового показателя контрольной группы.

В группах с моделью кист минимальные показатели удельного объема желтых тел наблюдались на 10-е сутки ($30,1 \pm 3,7\%$; $14,9 \pm 2,46\%$ в основной группе и группе сравнения II, соответственно), в эти сутки опыта достоверные отличия были выявлены только в группе сравнения ($p < 0,05$). В группе интактных яичников с применением индолкарбинола отмечена тенденция к снижению удельного объема желтых тел к 60-м суткам воздействия ($24,1 \pm 3,89\%$), отличия достоверны в сравнении с основной группой и группой сравнения II, $p < 0,001$. В группах животных с овариальными образованиями в поздние сроки опыта отмечено увеличение удельного объема желтых тел, достигающее максимума к 60-м суткам исследования.

Отмечалось незначительное увеличение удельного объема атретических фолликулов и тел в ходе экспериментального исследования в группе сравнения II, однако, удельный объем их на 3-30-е сутки опыта был ниже такового в интактном контроле, вероятно, по причине нарушения процессов естественного отбора растущих фолликулов – практически все вступали в рост на фоне стимуляции яичников в ранние сроки эксперимента. Достоверные отличия во все сроки опыта выявлены в основной группе при сравнении с контрольной ($p < 0,001$). К 60-м суткам отмечена тенденция к незначительному снижению удельного объема атретических фолликулов и тел в группе сравнения I.

Во всех группах, за исключением контрольной, отмечено увеличение удельного объема растущих фолликулов с 10-х суток эксперимента. При этом,

наибольший удельный объем растущих фолликулов выявлен в группе интактных яичников с применением индолкарбинола. В группе с монополярной коагуляцией также отмечено увеличение удельного объема растущих фолликулов на 10-е сутки, однако, в отдаленные сроки опыта (30-60-е сутки) удельный объем их снижался ($4,0 \pm 0,28\%$; $3,8 \pm 0,24\%$) и был достоверно ниже, чем в остальных группах

Во всех группах отмечено уменьшение объема интерстициальной ткани по сравнению с контрольной. Максимальный удельный объем интерстициальной ткани выявлен на 10-е сутки ($30,2 \pm 5,8\%$; $30,7 \pm 6,1\%$; $34,6 \pm 6,44\%$ – в основной группе, группах сравнения I и II, соответственно). Достоверные отличия с контрольной группой выявлялись в поздние сроки экспериментального исследования (30-е, 60-е сутки). В отдаленные сроки эксперимента отмечена тенденция к уменьшению удельного объема интерстиция, максимально – к 60-м суткам ($10,1 \pm 2,2\%$; $20,9 \pm 4,61\%$; $17,3 \pm 3,15\%$ – в основной группе, группах сравнения I и II, соответственно), связанная с увеличением объема сосудистого русла и генеративного аппарата яичников. Удельный объем интерстиция в контрольной группе оставался неизменным на протяжении исследования. В группе с монополярной коагуляцией отмечено достоверное снижение показателей в 3-3,5 раза по сравнению с контрольной группой. В отдаленные сроки эксперимента объем интерстициальной ткани увеличивался как за счет разрастания соединительной ткани на месте коагуляции, так и за счет уменьшения генеративного аппарата.

Удельный объем сосудистого русла незначительно нарастал в группах с применением индолкарбинола от начала опыта к его окончанию, однако выявленные изменения были недостоверны ($p > 0,05$). Максимальный удельный объем сосудов выявлен на 10-е сутки в группе сравнения II ($16,1 \pm 3,27\%$), был достоверно выше в сравнении со всеми группам, в том числе и контрольной ($p < 0,05$). Гемодинамические нарушения в микроциркуляторном русле проявлялись в виде расширения просвета сосудов, полнокровии и явлениях стаза. Однако, в интактных яичниках, при введении индолкарбинола отмечались аналогичные сосудистые изменения. К 30-м и 60-м суткам отмечено снижение удельного объема до показателей контрольной группы. В группе с монополярной коагуляцией отмечено недостоверное увеличение удельного объема сосудистого русла по сравнению с контролем, которое сопровождалось структурными изменениями (фиброз, утолщение сосудистой стенки, уменьшение просвета сосудов с явлениями стаза форменных элементов в них).

Таким образом, полученные данные позволяют утверждать, что индолкарбинол вызывает значительное снижение содержания функциональных кист в ранние сроки эксперимента. При введении индолкарбинола отмечался более выраженный и ускоренный регресс функциональных кист, чем спонтанный, что подтверждается уменьшением абсолютного числа и удельного веса кистозных образований в основной группе в отдаленные сроки эксперимента. Элиминация функциональных образований после электрокоагуляции является кратковременной и сопровождается появлением новых, преимущественно, фолликулярных кист, в поздние сроки эксперимента. Генеративный аппарат животных с функциональными кистами к концу эксперимента был представлен

незначительным количеством растущих фолликулов, однако выявлено значительное усиление фолликулогенеза при воздействии индолкарбинола на интактные яичники. Примечательно, что при наличии кист яичников такой эффект индолкарбинола проявлялся незначительно. При этом, нормальное строение фолликулов с неизменным овоцитом наблюдалось лишь в группе сравнения I, в основной группе количественное увеличение фолликулов нередко сопровождалось качественными нарушениями: отсутствием или «тенью» яйцеклетки. Монополярная коагуляция функциональных кист вызывает повреждение большинства генеративных и структурно-тканевых элементов яичников. Резко сокращаются количество и удельный объем растущих и примордиальных фолликулов, усиливаются процессы атрезии на протяжении всего эксперимента, причем наиболее выраженные нарушения выявляются в поздние сроки опыта. Восстановление адекватного кровоснабжения в отдаленные сроки эксперимента в сочетании с сохранением числа неизменных примордиальных фолликулов в те же сроки опыта отмечено при введении индолкарбинола.

ВЫВОДЫ

1. Существующие методы (консервативные и хирургические - цистэктомия) не достаточно эффективны в лечении и профилактике рецидивирования функциональных кист яичников; в отдаленные сроки после оперативного лечения (9-12 месяцев) риск рецидива повышается с 10% до 14,8%. Частота наступления беременности достоверно не отличается у пациенток с различными способами лечения и не превышает 38%.

2. Лапароскопическая цистэктомия вызывает повышение концентрации ФСГ на 25-29%, уменьшение ингибина В на 12% с 5-х суток после операции; в отдаленные сроки (9-12 месяцев) – уменьшение АМГ на 9%, что свидетельствует о снижении овариального резерва. Однократно выполненная цистэктомия не вызывает достоверного уменьшения объема яичников и числа антральных фолликулов, значимые ультразвуковые изменения выявляются только после резекции яичников.

3. Консервативное лечение экспериментальных функциональных кист яичников у белых крыс с применением индолкарбинола способствует сохранению генеративного и эндокринного аппарата, вызывает регресс кист, не оказывая повреждающего действия на ткань интактных яичников.

4. Установлен регресс экспериментальных функциональных кист с 30-х суток после консервативного лечения индолкарбинолом, сохранение структурно полноценных растущих фолликулов до поздних сроков эксперимента (60-е сутки). Хирургическое лечение обладает кратковременным эффектом с формированием рецидива кистозных образований к 30-60-м суткам, вызывает значимое уменьшение числа нормальных растущих фолликулов, нарушение процессов атрезии (максимально к 60-м суткам) и выраженные гемодинамические нарушения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам в возрасте старше 30-ти лет, с неоднократными оперативными вмешательствами на яичниках, длительности бесплодия более 2-х лет в отдаленные сроки после хирургического лечения функциональных кист рекомендуется выполнять расширенный EFORT-тест. Для проведения EFORT-теста на 3 день менструального цикла в сыворотке крови определяется концентрация фолликулостимулирующего гормона, ингибина В, антимюллера гормона, после забора крови осуществляется инъекция гонала-Ф в дозе 300 МЕ (п/к) с повторным определением ингибина В и антимюллера гормона через 24 часа. При сохраненном овариальном резерве концентрация ингибина В повышается, антимюллера гормона – снижается.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Петров, И.А. Морфология яичников крыс при экспериментальных функциональных кистах [Текст] / И.А.Петров, А.О.Окороков, Ю.А.Кадесникова, Ю.В.Петрина // Тезисы докладов X всероссийской научно-практической конференции «Молодые учёные в медицине». – Казань, 2005. – С. 231-232.
2. Тихоновская, О.А. Клиническая и экспериментальная морфология функциональных кист яичников [Текст] / О.А. Тихоновская, И.А. Петров, Ю.А. Кадесникова и др. // Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 65-летию кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета. – Красноярск, 2007. – С.264-272.
3. Петров, И.А. Состояние яичников при экспериментальных функциональных кистах [Текст] / И.А. Петров, О.А. Тихоновская, Ю.А. Кадесникова, А.О.Окороков и др. // Материалы 11-й научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» 12-13 апреля 2007 года. – Кемерово, 2007. – С. 333-340.
4. Петров, И.А. Является ли лапароскопическая цистэктомия методом выбора в лечении опухолевидных образований яичников? (экспериментальное исследование) [Текст] / И.А. Петров, А.О. Окороков, Ю.А. Кадесникова и др. // Сб. научных трудов межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». – Красноярск, 2008. – С. 98-101.
5. Окороков, А.О. Роль воспалительных процессов малого таза в формировании кистозных образований яичников [Текст] / А.О. Окороков, Ю.А. Кадесникова и др. // Сб. научных трудов межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». – Красноярск, 2008. – С. 88-92.
6. Окороков, А.О. Клинико-иммунологическое обоснование терапии кистозных образований яичников у женщин репродуктивного возраста [Текст] / А.О.Окороков, И.А. Петров, Ю.А. Кадесникова и др. // **Сибирский медицинский журнал.** - №4, Том 23. – 2008. – С.33-35.
7. Кадесникова, Ю.А. Роль препарата, содержащего индол-3-карбинол в комплексном лечении кист яичников [Текст] / Ю.А. Кадесникова, И.А. Петров, А.О. Окороков и др. // **Сибирский медицинский журнал.** - №4, Том 23. – 2008. – С.80-82.
8. Петров, И.А. Репродуктивное здоровье женщин с функциональными кистами яичников и после лапароскопических цистэктомий [Текст] / И.А. Петров, А.О. Окороков, Ю.А. Кадесникова и др. // **Сибирский медицинский журнал.** - №4, Том 23. – 2008. – С.36-38.
9. Петров, И.А. Морфология яичников после электрокоагуляции функциональных кист [Текст] / И.А.Петров, О.А. Тихоновская, Ю.А. Кадесникова и др. // Морфология. - №2, Том 133. – 2008. – С.105-106.
10. Петров, И.А. Морфогенез рецидивирующих кист яичников [Текст] / И.А. Петров, О.А. Тихоновская, А.О.Окороков, Ю.А. Кадесникова и др. // Морфология. - № 3, Том 133. – 2008. – С.87-88.
11. Тихоновская, О.А. Морфофункциональное состояние яичников крыс после монополярной коагуляции кист [Текст] / О.А. Тихоновская, И.А. Петров, М.С. Петрова, Ю.А. Кадесникова и др. // Морфология. - № 5, Том 134. – 2008. – С.97.

12. Тихоновская, О.А. Морфологические аспекты рецидива функциональных кист [Текст] / О.А. Тихоновская, Ю.А. Кадесникова, И.А. Петров и др.// Морфология. - № 4, Том 134. – 2008. – С.96.
13. Логвинов, С.В. Рандомизированное контролируемое исследование эффективности электрохирургического лечения функциональных кист яичников в эксперименте [Текст] / С.В. Логвинов, О.А. Тихоновская, И.А. Петров, М.С. Петрова, Ю.А. Кадесникова и др.// Сборник научных трудов, посвящённый 100-летию кафедры медицинской биологии СПбГМА им. И.И. Мечникова. - СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, Изд-во ДЕАН, 2008. – С. 177-180.
14. Кадесникова, Ю.А. Средство и способ профилактики рецидива кист яичников [Текст] /Ю.А. Кадесникова, О.А.Тихоновская, А.О. Околоков, С.В.Логвинов и др.// Бюллетень Изобретения. Полезные модели. – 2009. – №23.
15. Околоков, А.О. Способ лечения функциональных кист яичников [Текст] / А.О. Околоков, О.А.Тихоновская, Ю.А. Кадесникова, С.В.Логвинов и др. // Бюллетень Изобретения. Полезные модели. – 2009. – №16. – С.690-691.
16. Кадесникова, Ю.А. Состояние овариального резерва у пациенток с функциональными кистами яичников [Текст] / Ю.А. Кадесникова // Материалы IV международной конференции молодых ученых-медиков. – Курск, 2010. – Т. II. – С.17-20.
17. Кадесникова, Ю.А. Состояние овариального резерва пациенток с функциональными кистами яичников после лапароскопической цистэктомии [Текст] / Ю.А. Кадесникова, О.А. Тихоновская, И.А. Петров и др.// **Сибирский медицинский журнал**. - №4, выпуск 2, Том 25. – 2010. – С.83-85.
18. Кадесникова, Ю.А. Влияние индол-три-карбинола на репродуктивное здоровье женщин с функциональными кистами яичников [Текст] / Ю.А. Кадесникова, О.А. Тихоновская, И.А. Петров и др.// **Сибирский медицинский журнал**. - №4, выпуск 2, Том 25. – 2010. – С.123-125.
19. Околоков, А.О. Морфологическое состояние яичников крыс после монополярной коагуляции кистозных образований и применения полиоксидония [Текст] / А.О. Околоков, О.А. Тихоновская, Ю.А. Кадесникова и др.// **Сибирский медицинский журнал**. - №4, выпуск 2, Том 25. – 2010. – С.144-146.
20. Кадесникова, Ю.А. Морфофункциональное состояние яичников крыс при функциональных кистах и их лечении в эксперименте [Текст] / Ю.А. Кадесникова, О.А. Тихоновская, С.В. Логвинов и др.// **Мать и дитя в Кузбассе**. – Спецвыпуск №1. – 2011. – С.225-229.
21. Тихоновская, О.А. Роль воспалительных заболеваний органов малого таза и изменений иммунной системы в образовании функциональных кист яичников [Текст] / О.А. Тихоновская, А.О. Околоков, Ю.А. Кадесникова и др.// **Мать и дитя в Кузбассе**. – Спецвыпуск №1. – 2011. – С.320-323.
22. Петров, И.А. Ультраструктурная организация овсоматических гистионов при моделировании ретенционных кист у крыс [Текст] / И.А. Петров, О.А. Тихоновская, А.О. Околоков, Ю.А. Кадесникова и др.// **Мать и дитя в Кузбассе**. – Спецвыпуск №1. – 2011. – С.274-279.
23. Кадесникова, Ю.А. Роль гормональных показателей для оценки состояния овариального резерва пациенток после лапароскопической цистэктомии [Текст] / Ю.А. Кадесникова / Сборник статей по материалам XII Российского конгресса молодых ученых с международным участием под редакцией Огородовой Л.М., Капилевича Л.В. – Томск, 2011. – С.47-48.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АМГ – антимюллеровый гормон

АОА – антиовариальные антитела

ДГЭА-S – дегидроэпиандростерона сульфат

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

ЛГ – лютеинизирующий гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФСГ- фолликулостимулирующий гормон

ХГ – хорионический гонадотропин

