

На правах рукописи

Петров Илья Алексеевич

**СОСТОЯНИЕ ЯИЧНИКОВ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ
КИСТАХ И ИХ ЭЛЕКТРОХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ
(клинико-экспериментальное исследование)**

14.00.01 – акушерство и гинекология

03.00.25 – гистология, цитология, клеточная биология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2009

Работа выполнена в ГОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет Росздрава”

Научные руководители:

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

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук Агаркова Любовь Аглямовна
кандидат медицинских наук Дзюман Анна Николаевна

Ведущая организация:

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет
Росздрава, г. Новосибирск

Защита состоится «04» июня 2009 г. в 9.30 часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при ГОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет Росздрава” по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет Росздрава”

Автореферат разослан «29» апреля 2009 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Герасимов А.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Доля кист в структуре доброкачественных образований яичников по данным различных авторов составляет от 17 до 30%. Из них наиболее часто встречаются функциональные кисты (ФНК) – фолликулярные (ФК) до 90% и кисты жёлтого тела (КЖТ) до 5% [Адамян Л.В., Белоглазова С.Е., 1999; Дубровина С.О., 2004; Кулаков В.И., Адамян Л.В., 2000; Серов В.Н., Кудрявцева Л.И., 1999; Demont F. et al., 2001].

До настоящего времени патогенез и методы лечения ФНК окончательно не установлены. Традиционное деление ФНК на гормональные и воспалительные требует уточнения и дополнения [Дубровина С.О., 2004; Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А., 1999; Кулаков В.И., Гатаулина Р.Г., Сухих Г.Т., 2005; Серов В.Н., Кудрявцева Л.И., 1999; Николаева И.Н., 2006].

В терапии ФНК предпочтение отдаётся органосохраняющим лечебным технологиям [Кулаков В.И., Гатаулина Р.Г., Сухих Г.Т., 2005; Радзинский В.Е., Духин А.О., 2004; Серов В.Н., Кудрявцева Л.И., 1999; Brun J.-L. et al., 2001]. Энуклеации кистозного образования, как правило, сопровождается термическим гемостазом, что повышает риск глубокого повреждения тканей яичников и снижения овариального резерва [Бухарина И.Ю., 2003; Николаева И.Н., 2006; Юсуббекова У.Ю., 2006; Candiani M. et al., 2005; Somigliana E. et al., 2006].

Таким образом, клиническая значимость ФНК яичников обусловлена их высокой частотой у женщин молодого возраста [Серов В.Н., Кудрявцева Л.И., 1999; Raiga J. et al., 2006], нарушением репродуктивной функции [Адамян Л.В., Белоглазова С.В., 1999; Гатаулина Р.Г., 2003], формированием осложненного и рецидивирующего клинического течения кист [Бекманн Ч. и соавт., 2004; Серов В.Н., Кудрявцева Л.И., 1999; Тер-Овакимян А.Э., 2007]. Изучение состояния яичников при кистозных образованиях, их электрохирургическом лечении (ЭХЛ), возможных вариантов профилактики рецидивирующего течения и восстановления репродуктивной функции являются приоритетными научно-практическими проблемами современной гинекологии [Гатаулина Р.Г., 2003; Кулаков В.И. и соавт., 2005; Радзинский В.Е., Духин А.О., 2006].

Цель исследования – изучить морфофункциональное состояние яичников при функциональных кистах и их электрохирургическом лечении в эксперименте и клинике.

Задачи исследования.

1. Разработать экспериментальную модель функциональных кист яичников.
2. Изучить динамику морфофункционального состояния яичников и концентрацию половых гормонов в сыворотке крови экспериментальных животных с моделью функциональных кист и после их электрохирургического лечения.
3. Провести сравнительный анализ параметров репродуктивного здоровья женщин с функциональными кистами яичников в зависимости от гистотипа кист.
4. Изучить влияние электрохирургического лечения функциональных кист на состояние яичников, провести сравнительный анализ параметров репродуктивного здоровья женщин с функциональными кистами в зависимости от терапевтической тактики (лапароскопическая цистэктомия с использованием электрокоагуляции и консервативное лечение).

Научная новизна. Разработаны экспериментальные модели функциональных кист яичников и их электрохирургического лечения монополярной коагуляцией. Детально изучен морфогенез кист яичников при комбинированном введении хорионического гонадотропина и инсулина, получены новые данные о динамике и закономерностях развития морфологических изменений яичников при

монополярной коагуляции кист. Показана высокая эффективность электрохирургического лечения функциональных кист в ранние сроки после воздействия. Доказано повреждающее действие монополярной коагуляции на генеративный и эндокринный аппарат, систему микроциркуляции в яичниках. Впервые экспериментально подтверждена возможность возникновения рецидива функциональных кист яичников после электрохирургического лечения. Детально изучена клиническая картина функциональных кист яичников. Установлена связь между гистотипами и вариантами клинического течения ретенционных кист. Впервые изучены параметры репродуктивного здоровья женщин с функциональными кистами яичников в сравнительном аспекте в зависимости от вариантов тактики (оперативной и консервативной). Показана эффективность проводимых методов лечения. Установлены факторы, влияющие на выбор терапевтической тактики, обоснована возможность снижения количества ранних хирургических вмешательств при ретенционных кистах яичников.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные клиничко-экспериментальные данные расширяют фундаментальные знания о закономерностях развития, тканевых и клеточных механизмах формирования функциональных кист и морфофункциональном состоянии яичников при данной патологии и электрохирургическом воздействии на функциональные кисты. Экспериментальные данные легли в основу разработки нового «способа моделирования поликистозных яичников с преобладанием фолликулярных кист» (патент на изобретение № 2282249 от 20.08.2006). Установленные клиничко-морфологические особенности различных гистотипов и вариантов клинического течения функциональных кист легли в основу разработки новых «способа лечения функциональных кист яичников» и «средства и способа профилактики рецидива кист яичников» (заявки на изобретение № 2008108856, приоритет от 04.03.2008 и №2008111296, приоритет от 24.03.2008, соответственно).

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Комбинированное введение хорионического гонадотропина и инсулина вызывает развитие функциональных кист яичников в эксперименте. Морфогенез кист представлен последовательными стадиями, на ранних этапах кисты обладают стероидной активностью, которая постепенно снижается вплоть до полного отсутствия. Функциональный характер кист у крыс подтверждается их регрессом в течение 60-и суток наблюдения.

2. Монополярная коагуляция функциональных кист сопровождается нарушением микроциркуляции в яичниках, отрицательно влияет на генеративный и эндокринный аппарат. Электрохирургическое лечение кист эффективно элиминирует их только в ранние сроки после воздействия, в дальнейшем повышает риск рецидива заболевания.

3. Репродуктивное здоровье женщин с функциональными кистами яичников зависит от гистологического типа кисты и варианта терапевтической тактики (консервативная и оперативная). Характер морфологических и гормональных изменений в яичниках при функциональных кистах у женщин соответствует оригинальной экспериментальной модели кист.

Внедрение. Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ) по теме «Женская репродуктивная система»; на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета СибГМУ по теме «Объемные образования яичников». «Способ лечения функциональных кист

яичников», и «Средство и способ профилактики рецидива кист яичников» внедрены в практику гинекологической клиники СибГМУ.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 35 печатных работ, из них 5 статей в журналах перечня ВАК. Получено 2 патента на изобретение и поданы 2 заявки на изобретение.

Апробация. Материалы диссертации доложены и обсуждены на 11-й научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Кемерово, 2007), межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 65-летию кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии КрасГМА (Красноярск, 2007), VIII и IX Международных конгрессах молодых учёных «Науки о человеке» (Томск, 2007, 2008), представлены в материалах X всероссийской научно-практической конференции «Молодые учёные в медицине» (Казань, 2005), конференции, посвященной 100-летию со дня рождения проф. И.С. Кудрина (Тверь, 2006), на VIII Конгрессе Международной ассоциации морфологов «Закономерности морфогенеза» (Орёл, 2006), на II Международном эмбриологическом симпозиуме «Югра-Эмбрио-2006. Закономерности эмбрио-фетальных морфогенезов у человека и позвоночных животных» (Ханты-Мансийск, 2006), Всероссийской научно-практической конференции «Проблемы репродуктивного здоровья и безопасное материнство» (Пермь, 2007), IX конгрессе Международной ассоциации морфологов «Медико-экологические проблемы возрастной морфологии. Адаптационные процессы органов и систем» (Узбекистан, Бухара, 2008), Международной конференции «Морфогенезы в эволюции, индивидуальном развитии и эксперименте» (Тюмень, 2008), 73-й итоговой научной сессии сотрудников КГМУ и Центрально-Черноземного научного Центра РАМН (Курск, 2008), научной конференции, посвящённой 100-летию со дня рождения академика Жданова Д.А. (Москва, 2008), Всероссийской научной конференции «Нейробиологические аспекты морфогенеза и регенерации» (Оренбург, 2008), конференции «Кафедра медицинской биологии СПбГМА им. И.И. Мечникова – 100 лет на службе Отечеству» (Санкт-Петербург, 2008).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 212 страницах компьютерного текста, содержит 2 схемы, 5 диаграмм, 13 таблиц, 3 фотографии, 19 микрофотографий и 15 электронограмм. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов исследований, обсуждения, выводов и списка литературы, включающего 362 литературных источников, из которых 155 на русском и 207 на иностранном языке.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальная часть

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

На первом этапе исследования разработана новая методика воспроизведения кистозных образований яичников (патент на изобретение № 2282249 от 20.08.06. «Способ моделирования поликистозных яичников с преобладанием фолликулярных кист») [Логвинов С.В. и др., 2006]. 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 гиперинсулинемии.

На втором этапе исследования части животных проведена коагуляция экспериментальных кист яичников в период их максимально 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.

Проведено 2 серии опытов на 90 животных. Крысам основной группы (n=36) проводили монополярную коагуляцию кист яичников. Группу сравнения (n=36) составили животные с моделью ФНК (не подвергавшиеся операции). В контрольную группу (n=18) вошли интактные животные. Животных выводили из эксперимента на 3-5-10-15-30-60-е сутки после окончания моделирования кист и на 2-7-22-е сутки после операции (сроки аналогичные 10-15-30-м суткам для животных группы сравнения).

Для гистологического исследования яичники фиксировали в жидкости Карнуа и заливали в парафин. Депарафинизированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Проводили морфометрические исследования в соответствии с рекомендациями Г.Г. Автандилова (1990). На 3-е сутки сформированной модели и на 2-е сутки после операции в сыворотки крови подопытных животных в каждой серии определяли концентрацию эстрадиола (Е₂), тестостерона (Т). В аналогичные сроки проводили ультрамикроскопическое исследование. Для электронной микроскопии материал фиксировали в глутаральдегиде, забуференном на 0,2М какодилатном буфере (рН=7,2) по D.D. Sabatini et al. (1963), постфиксировали в 1% растворе четырехоксида осмия, дегидратировали в спиртах и заливали в смесь смол эпон-аралдит. Препараты просматривали в электронном микроскопе JEM-7A (Япония). Материал подготавливали в лаборатории электронной микроскопии ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ в г. Томск НПО «Вирион».

Клиническая часть

Клиническая часть работы проведена в 2003-2007 гг. в ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава. Критериями включения в исследование были: 1) наличие ФНК; 2) возраст 16-45 лет; 3) информированное согласие; 4) отсутствие операций на яичниках; 5) отсутствие истинных опухолей яичников. Критерии исключения: 1) гиперпролактинемия; 2) аменорея; 3) гипотиреоз и аутоиммунный тиреоидит; 4) онкозаболевания любых локализаций; 5) соматическая патология в стадии декомпенсации; 6) миома матки больших размеров; 7) тяжёлые формы генитального эндометриоза; 8) общие противопоказания к лапароскопии, приведшие к трансверсии на лапаротомию; 9) лапароскопические операции на яичниках, объём которых превышал цистэктомию.

На первом этапе работы проведено ретроспективное исследование. Материалом послужили истории болезни 120 женщин репродуктивного возраста с ФНК. Основную группу (n=101) составили пациентки с осложнённым и/или рецидивирующим течением ФНК, которым произведена лапароскопическая цистэктомия. В основной группе сформированы подгруппы: основная 1 (n=81) –

операция на яичнике проведена впервые и основная 2 (n=20) – количество операций две и более. Группу сравнения (n=19) составили женщины с ФНК, не имеющие операций на яичниках в анамнезе, которым не потребовалось хирургического лечения кист.

В основной группе проведён сравнительный анализ клинико-лабораторных характеристик пациенток с ФНК в зависимости от гистотипа. Все пациентки основной группы были разделены на подгруппы согласно результатам гистологического исследования удалённых ФНК: А – пациентки с ФК (n=39), Б – с КЖТ (n=38), В – сочетанием ФК и КЖТ (n=24). Диагноз устанавливался согласно международной классификации опухолей яичников ВОЗ, 1999 (R.E. Scully, L.H. Sobin); в группе сравнения на основании клинического наблюдения в течение 3-6 месяцев и регресса кисты.

Для оценки эффективности лечения и анализа динамики показателей репродуктивной функции женщин в зависимости от варианта терапевтической тактики при ФНК был собран камамнез у 54 женщин (35 пациенток основной группы и 19 женщин группы сравнения). Наблюдение исследуемых проводилось в течение всего срока госпитализации, контрольные обследования через 3 и 6 месяцев. Эффективностью лечения считали отсутствие рецидивов кист яичников в течение полугода. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Диагностический алгоритм включал клиническое обследование: жалобы, анамнез заболевания, данные соматического и гинекологического статуса, лабораторно-инструментальные исследования (общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, гемостазиограмма, влагалищный секрет, ультразвуковое сканирование органов малого таза). У части пациенток изучался гормональный статус (ФСГ, ЛГ, пролактин, Т, Е₂, дегидроэпиандростерона сульфат – ДГЭА-S, ингибин В) на 2-3 день менструации.



Рис. 1. Дизайн клинического исследования

Статистические методы

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), непараметрическим методом (U-тест Манна-Уитни); установление корреляционной связи между двумя признаками (χ^2) и её меры (коэффициент корреляции Спирмена – ρ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Морфологические изменения яичников и нарушения гормонального статуса у крыс с моделью функциональных кист

При гистологическом изучении яичников крыс установлено, что с 3-х суток после окончания введения препаратов формировались кисты. ФК проходили в своём развитии ряд определённых стадий. Фолликулы в яичниках увеличивались в размерах, главным образом за счёт увеличения полости. Эти образования имели вид кистозно растянутых, персистирующих фолликулов, в которых структура овоцита нарушалась. Размеры полости ещё более увеличивались, овоцит подвергался альтеративным изменениям и фолликул превращался в ФК.

В одном и том же яичнике крысы можно было видеть одновременно несколько кист, видимо находившихся на разных этапах развития: типичные ФК с многослойной гранулезной выстилкой, кисты, подвергающиеся лютеинизации или полностью лютеинизированные, подвергающиеся атрофии, и, наконец, запустевшие кисты. Полости кист содержали гомогенный бледно окрашивающийся секрет, не отличимый от секрета нормального фолликула. В кистах с кровоизлиянием просвет содержал агглютинированные эритроциты. Ядра клеток гранулёзы имели округлую или овальную форму и были окружены узким ободком слабо базофильной цитоплазмы. Внутренняя тека оказывалась утолщенной, клетки её увеличивались в размерах, ядра набухали, приобретали округлую форму и становились светлыми; цитоплазма клеток подвергалась вакуолизации, а наружная тека заметно не изменялась (гормонально-активные кисты). В отдельных кистах обнаруживались дегенеративные и атрофические изменения гранулезных клеток и овоцитов: вакуолизация цитоплазмы, пикноз или рексис ядра, слущивание клеток в просвет кисты. При исчезновении остатков гранулёзы киста превращалась в ретенционную полость, растянутую гомогенным веществом и выстланную одним-двумя рядами уплощенных клеток, окружённых снаружи вытянутыми фибробластоподобными клетками с небольшим количеством цитоплазмы, которые представляли собой резко атрофичные theca externa и interna (гормонально-неактивные кисты). В клетках гранулёзы и внутренней оболочки других кист очень рано происходило накопление липоидных веществ, отмечались выраженная гипертрофия клеток внутренней теки и железистый метаморфоз. В процессе лютеинизации образовывались крупные клетки с округлым пузырькообразным ядром и вакуолизированной цитоплазмой. Обычно лютеинизация начиналась с клеток теки, затем распространялась на гранулёзу.

Наряду с ФК, в яичниках подопытных крыс наблюдались жёлтые тела, КЖТ.

Полость КЖТ содержала гомогенный, интенсивно красящийся эозином секрет. Стенка кисты состояла из 10-30 рядов лютеоцитов, по своим размерам и морфологии ничем не отличавшихся от лютеиновых клеток нормального желтого тела. Лютеоциты располагались радиальными тяжами, разделенными прослойками соединительной ткани с развитой капиллярной сетью. На границе лютеиновых клеток с полостью кисты располагался слой вытянутых клеток.

Кровеносные сосуды коркового и мозгового вещества были расширены и гиперемированы. Наблюдалось прикраевое расположение гранулоцитов, их миграция через сосудистую стенку и, как следствие, слабо выраженная лейкоцитарная инфильтрация периваскулярной соединительной ткани.

Максимальный удельный объем фолликулярных и лютеиновых кист наблюдался на 3-и сутки опыта, составлял $14,92 \pm 0,45\%$ и $15,54 \pm 1,98\%$, соответственно, к 30-м уменьшался почти в 10 раз – $1,0 \pm 0,38\%$ для ФК, $0,67 \pm 0,25\%$ для лютеиновых кист. На 60-е сутки эксперимента единичные ФК занимали меньше 1% ткани яичников, лютеиновые отсутствовали и вовсе.

Удельный объем растущих фолликулов в ранние сроки эксперимента с 3-х ($4,08 \pm 1,11\%$) по 15-е сутки ($5,4 \pm 0,69\%$) был максимально значимо ниже, чем в группе контроля ($13,93 \pm 0,46\%$; $p < 0,001$), постепенно увеличивался к 30-м и 60-м суткам, на которые достоверно не отличался от такового у интактных крыс.

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ) показал достоверно высокую степень сопряжения между удельными объемами растущих фолликулов и кист яичников, носившую отрицательный характер на 3-е сутки опыта ($\rho = -0,74$; $p = 0,004$). В последующие сроки опыта происходила инверсия направления связи – чем больший объем ткани яичников приходился на растущие фолликулы, тем больший объем занимали ФК. На 60-е сутки связь между удельными объемами фолликулов и кист отсутствовала ($\rho = 0,01$; $p = 0,97$).

В поздние сроки опыта кисты образовывались из атретических фолликулов. Установлена отрицательная корреляция между удельными объемами кист и атретических фолликулов на 10-е сутки ($\rho = -0,57$; $p = 0,03$), на 15-е сутки опыта корреляция становилась очень сильной ($\rho = -0,97$; $p \leq 0,001$).

Максимально значимые отличия в удельных объемах атретических фолликулов группы сравнения и контроля были установлены на 3-е и 5-е сутки ($1,15 \pm 0,32\%$ и $1,0 \pm 0,47\%$, соответственно при $4,0 \pm 0,54\%$ в контроле; $p \leq 0,001$). Нормализация процессов атрезии происходила на 30-е ($3,0 \pm 0,00$ при $4,0 \pm 0,54$ в контроле; $p = 0,08$) и 60-е сутки опыта ($4,27 \pm 0,51\%$ при $4,0 \pm 0,54\%$ в контроле, $p = 0,88$), на которые достоверность различий была не подтверждена.

Удельный объем желтых тел был значимо выше на 5-е ($44,4 \pm 7,05\%$; $p < 0,05$), 30-е ($50,4 \pm 1,6\%$; $p < 0,001$) и 60-е сутки ($53,4 \pm 1,07\%$; $p < 0,001$) такового в контроле ($31,93 \pm 1,14\%$). В эти сроки опыта он имел достоверно высокую степень отрицательной корреляции с удельным объемом лютеиновых кист ($\rho = -0,78$; $p < 0,01$ и $\rho = -0,97$; $p < 0,01$), что объясняло их гистогенез.

Обращало на себя внимание резкое увеличение объемного содержания сосудов яичника, максимально выраженное на 3-е сутки эксперимента по сравнению с таковым в контроле ($15,92 \pm 0,35\%$, контроль – $11,93 \pm 0,46\%$; $p < 0,001$), что, вероятно, объяснялось гемодинамическими нарушениями в микроциркуляторном

русле яичника. Высокий удельный объём сосудов имел тенденцию к снижению и нормализовался на 60-е сутки ($12,13 \pm 0,41\%$ при $11,93 \pm 0,46\%$ в контроле; $p = 0,75$).

Практически во все сроки опыта удельный объём интерстициальной ткани оставался достоверно ниже такового в контрольной группе. На 10-е сутки эксперимента удельный объём интерстициальной ткани приближался к значениям в контроле, а на 15-е был достоверно не отличим от него ($34,6 \pm 3,98\%$ при $37,93 \pm 1,79\%$ в контроле; $p = 0,45$).

В группе животных с экспериментальными кистами было установлено значимое увеличение средней концентрации Т на 3-е сутки после окончания моделирования ($4,12 \pm 0,2$ нмоль/л при $2,45 \pm 0,23$ нмоль/л в контроле; $p < 0,001$). Через неделю концентрация Т несколько уменьшалась, однако оставалась достоверно выше таковой в контроле ($3,53 \pm 0,4$ нмоль/л при $2,45 \pm 0,23$ нмоль/л у интактных крыс; $p = 0,031$). Среднее содержание E_2 на 3-е сутки сформированной модели кист составило $72,5 \pm 1,27$ пкмоль/л и достоверно не отличалось от значений в контроле ($71,4 \pm 0,91$ пкмоль/л; $p = 0,49$). На 10-е сутки после окончания моделирования кист концентрация E_2 резко увеличивалась до $235,2 \pm 13,31$ пкмоль/л, значимо отличаясь от аналогичной в контроле ($71,4 \pm 0,91$ пкмоль/л; $p < 0,001$).

Основываясь на результатах собственных исследований и литературных данных, механизм образования кист может быть представлен следующим образом. Избыточная стимуляция ХГ приводит к даун-регуляции ЛГ-рецепторов и гиперплазии теки [Bogovich K. et al., 1999]. В текальных эндокриноцитах содержится повышенное количество липидных гранул, вероятно, с андрогенами. Яичниковая гиперандрогения сопровождается конверсией андрогенов в эстрогены. Фолликулоциты поздних стадий развития фолликулов часто оказываются морфологически неполноценными, что приводит к нарушению интеграции с овоцитами и как следствие к их вторичной гибели. Дегенеративные процессы в гранулёзе могут также являться морфологическим проявлением снижения эффективности воздействия ФСГ на растущие фолликулы в результате повреждения ФСГ-рецепторов. Данный механизм обусловлен гиперстимуляцией ЛГ-рецепторов [Poretsky L. et al., 1999]. Определённый вклад в изменение микроокружения овоцитов, вероятно, вносят сосудистые нарушения, вызванные действием прогестерона и, возможно, сосудистым эндотелиальным фактором роста. Длительное андрогенное влияние в дальнейшем препятствует нормальному развитию фолликулов, нарушает процесс селекции доминантного и вызывает образование множества кистозно-атрезирующихся фолликулов [Тихимиров А.Л., Лубнин Д.М., 2003].

Экзогенное введение инсулина оказывает прямое стимулирующее действие на фолликулогенез и сопровождается ростом активности синтезируемых гранулёзой инсулиноподобных факторов роста [M.A. Damaro et al., 2000]. Ауто- и паракринные эффекты которых потенцируют действие гонадотропинов, усиливают стероидогенную активность и гиперчувствительность клеток теки к ХГ, в основе которых лежит способность инсулиноподобных факторов роста блокировать гомологическую десенситизацию ЛГ-рецепторов [Манухин И.Б. и др., 2001;

Giudice L., 1995; M.A. Damario et al., 2000; Poretsky L. et al., 1999]. В последующем происходит либо преждевременная лютеинизация фолликулоцитов, способствующая остановке роста фолликулов и их атрезии (так как не реализуются сосудистые эффекты прогестерона, синтезируемого лютеинизированной гранулёзой кисты и простагландинов), либо усиление темпов развития фолликулов в результате повышенной ароматизации андрогенов в эстрогены [Тихимиров А.Л., Лубнин Д.М., 2003; M.A. Damario et al., 2000]. Секретируемая в полость фолликула жидкость приводит к увеличению гидродинамического давления, пассивно вызывает гибель и рассасывание овоцита. Кроме того, инсулин, вероятно, усиливает эффект гонадотропного релизинг-гормона на продукцию эндогенного ЛГ гипофизом [Giudice L., 1995; M.A. Damario et al., 2000; Poretsky L. et al., 1999].

Морфологические изменения яичников и нарушения гормонального статуса у крыс с моделью монополярной коагуляции функциональных кист

На 2-7-е сутки после операции в местах коагуляции были выражены очагово-некротические изменения яичников, перифокальное асептическое воспаление с преобладанием альтеративного компонента. Коагулированные кисты представляли собой гомогенные оксифильные участки, содержащие подверженные некрозу клетки с пикнозом ядер. Кисты, расположенные близко к зоне некроза или частично коагулированные, оказывались спавшимися. Фолликулярный эпителий местами десквамирован, стенка кисты имела локальные дефекты. Фолликулоциты слущивались в полость кисты, где с мигрировавшими клетками моноцитарного ряда и сегментоядерными нейтрофилами формировался клеточный детрит. Сосуды, расположенные вблизи очага некроза, деструктивно изменены. Эндотелий десквамирован, ядра эндотелиоцитов не выявлялись, сосудистая стенка выглядела однородно оксифильной.

Вокруг участка некроза в зоне асептического воспаления вены и капилляры расширены и полнокровны. В части сосудов – стаз, сладж форменных элементов, краевое расположение лейкоцитов, миграция их через сосудистую стенку в интерстиций. Большинство растущих фолликулов с некробиотическими изменениями в виде гомогенизации ядерного материала овоцитов, гидропических нарушений цитоплазмы. Блестящая зона деформирована, фолликулоциты характеризовались дисконкомплексацией, кариопикнозом или кариорексисом. Нарушение гематофолликулярного барьера приводило к миграции мононуклеаров из сосудов в полость фолликулов. Единичные примордиальные фолликулы имели обычное строение.

На 22-е сутки после операции участки коагуляции замещены рубцовой соединительной тканью, выявлялись скопления фибробластов. В инфильтратах преобладали моноциты и макрофаги. Интерстициальные клетки резко увеличены в размерах, с явлениями кариопикноза, их цитоплазма содержала липидные включения. Гемодинамические изменения сохранялись. Структура растущих фолликулов нарушена. В большом количестве встречались кисты, лишённые гранулёзы.

На 2-е сутки после монополярной коагуляции экспериментальных кистозных образований удельный объём лютеиновых и ФК достоверно не отличался от

такового в группе животных без операции ($4,46 \pm 0,84\%$ при $5,6 \pm 1,45\%$ в группе сравнения; $p = 0,52$ и $14,62 \pm 2,11\%$ при $13,73 \pm 1,91\%$ в группе сравнения; $p = 0,76$, соответственно). Закономерным было снижение удельного объёма кист на 7-е сутки после операции и его увеличение на 22-е сутки, так как аналогичные изменения имели место при подсчёте их количества в срезе. Среднее содержание ФК на 7-е сутки составило $0,12 \pm 0,06\%$, на 22-е – $19,86 \pm 4,3\%$ при $5,4 \pm 1,6\%$ ($p < 0,001$) и $1 \pm 0,38\%$ ($p = 0,002$) в группе сравнения, соответственно.

Количество растущих фолликулов прогрессивно уменьшалось на 2-7-е сутки после операции, однако их удельный объём приближался к значениям группы сравнения на 2-е сутки ($1,23 \pm 0,34\%$ при $2,2 \pm 0,72\%$ у животных без операции; $p = 0,26$), был достоверно выше на 7-е ($9,6 \pm 0,91\%$ при $5,4 \pm 0,69\%$ у животных без операции; $p < 0,05$). На 22-е сутки после операции удельный объём растущих фолликулов резко уменьшался ($4,0 \pm 0,28\%$, группа сравнения – $11,47 \pm 1,68\%$; $p < 0,001$). Это свидетельствовало об атрезии больших антральных фолликулов и подтверждалось значимой, сильной отрицательной корреляцией между удельными объёмами растущих и атретических фолликулов ($\rho = -0,94$; $p < 0,01$).

Удельный объём атретических фолликулов и тел на 2-7 сутки послеоперационного периода имел тенденцию к повышению. На 22-е сутки их удельный объём и количество в срезе резко снижались ($2,0 \pm 0,88\%$ при $4,0 \pm 0,54\%$ в группе сравнения; $p = 0,004$). Большинство фолликулов, подвергавшихся атрезии, трансформировались в кисты, что подтверждалось достоверно высокой отрицательной корреляцией между удельными объёмами ФК и атретических фолликулов в эти сутки ($\rho = -0,78$; $p < 0,01$).

Чувствительными к повреждению электрическим током оказались интерстициальная гормонпродуцирующая ткань и сосуды. Отмечено значимое снижение их удельных объёмов в срезах яичников в первую неделю после операции. Уменьшение удельного объёма интерстициальной ткани было стойким и сохранялось до 22-х суток наблюдения. Гормональные изменения, обусловленные этим, вероятно, приводили к формированию кист в отдалённом сроке эксперимента. Удельный объём интерстициальной ткани увеличивался с $10,46 \pm 0,75\%$ (группа сравнения – $27,4 \pm 3,67\%$; $p < 0,001$) на 2-е сутки послеоперационного периода до $13,14 \pm 1,0\%$ (группа сравнения – $19,67 \pm 1,65\%$; $p = 0,003$) на 22-е сутки.

Удельный объём сосудов на 2-е сутки после операции составил $6,46 \pm 0,81\%$ (группа сравнения – $14,93 \pm 0,36\%$; $p < 0,001$). В последующем резко возрастал и на 22-е сутки уже был неотличим от группы сравнения ($13,71 \pm 0,59\%$ при $13,8 \pm 0,46\%$ у животных без операции; $p = 0,91$).

Удельный объём желтых тел был значимо выше, чем в группе сравнения на 2-е ($58,77 \pm 1,55\%$ при $33,0 \pm 1,37\%$ у крыс без коагуляции; $p < 0,001$) и 7-е сутки после операции ($66,39 \pm 1,41\%$ при $36,2 \pm 2,96\%$ у крыс без коагуляции; $p < 0,001$).

Монополярная коагуляция кист вызывала резкое снижение средней концентрации E_2 на 2-е сутки после операции ($99,6 \pm 7,9$ пкмоль/л при $235,2 \pm 13,31$ пкмоль/л в группе сравнения; $p < 0,001$), однако она оказывалась достоверно выше таковой в контроле ($71,4 \pm 0,91$ пкмоль/л; $p = 0,002$). Концентрация Т после операции уменьшалась незначительно ($2,73 \pm 0,08$ нмоль/л), была достоверно

неотличимой от группы сравнения ($3,53 \pm 0,4$ нмоль/л; $p = 0,068$) и контроля ($2,45 \pm 0,23$ нмоль/л; $p = 0,26$).

Показано, что электрокоагуляция кист приводит к разрушению гормональной ткани яичников (гранулёзы, теки и гормонпродуцирующих интерстициальных клеток). Следствием повреждающего воздействия является приближение значений мужских и женских половых гормонов к нормальным уже на 2-е сутки после операции. Однако, сохраняющаяся стимуляция яичников ХГ и инсулином на повреждённые генеративные элементы препятствует нормальному росту фолликулов, о чём свидетельствует снижение E_2 . В результате усиливаются процессы атрезии, что проявляется отсутствием значимого изменения концентрации Т после операции при значительном уменьшении ткани яичников после коагуляции. Снижение концентраций Т и E_2 после электрокоагуляции, вероятно, оказывается стойким и сохраняется далее. По механизму отрицательной обратной связи в ответ на уменьшение половых гормонов происходит усиление выработки тропных гормонов гипофиза, и дальнейшие процессы морфогенеза кист связаны уже не только с экзогенной стимуляцией ХГ и инсулином, но и эндогенной – ЛГ и ФСГ, обуславливая увеличение количества гормонально-неактивных кист на 22-е сутки после операции.

Нарушение ритма половых циклов, истощение компенсаторных возможностей яичников вызывают значительное нарушение гормонального баланса. Данные, полученные в исследовании, согласуются с результатами работ Н.С. Артемьевой (1972), Л.Н. Яблонского (1977), М.В. Кобозевой (1983), в которых показано истощение компенсаторных возможностей яичника, удлинение диэструса, кистообразование в отдаленные сроки после оперативного вмешательства, и противоречат работам В.И. Кулакова (1998) и А.А. Luciano (1989), которые утверждают, что после операций на яичниках не изменяется стероидо- и фолликулогенез.

Таким образом, электрокоагуляция яичников характеризуется последовательным спектром изменений в них. В ранние сроки после воздействия наблюдаются стимуляция роста фолликулов, обратное развитие большинства кист, достигая максимума элиминации к 7-м суткам. В местах монополярной коагуляции имеют место очагово-некротические изменения. Вне зоны термического воздействия развиваются перифокальное асептическое воспаление и выраженные гемодинамические сосудистые нарушения. Несмотря на стимулирующее действие электрокоагуляции в ранние сроки после операции, в дальнейшем наступает истощение компенсаторных возможностей яичника, замедление процессов роста и регенерации. Дегенеративные и деструктивные изменения, как клеточных элементов растущих фолликулов, так и в гормонпродуцирующих клетках интерстиция неизбежно влекут нарушения гормонального статуса. Примордиальные фолликулы оказываются более устойчивыми к повреждению, что объясняет глубокий биологический смысл, заключающийся в сохранении пула фолликулов, которые могут дать здоровое потомство при более благоприятных условиях. В связи со структурной неполноценностью растущих фолликулов и гормональными нарушениями процессы атрезии в яичниках усиливаются, что приводит к рецидиву кист и изменению морфогенеза на 22-е сутки опыта. Кисты формируются, минуя

стадию лютеинизации, чаще из атретических фолликулов. Теряя специфические секреторные элементы – теку и гранулёзу, они лишаются стероидной активности и, вероятно, чувствительности к гормональному лечению. Этим можно объяснить отсутствие феномена самоликвидации кист и длительную персистенцию. К концу эксперимента некротические оксифильные массы замещаются грануляционной тканью, преобразующейся в дальнейшем в рубцовую.

Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика пациенток с функциональными кистами яичников в зависимости от гистотипа

Средний возраст всех исследуемых составил $26,7 \pm 0,6$ лет, не отличался в зависимости от гистотипа ($p=0,76$). Женщины молодого репродуктивного возраста (16-35 лет) составили 85% обследованных, что согласуется с данными литературы [Демидов В.Н. и др., 1999; Серов В.Н., Кудрявцева Л.И., 1999; Nowak M. et al., 2002; Reimer T. et al., 1997].

Пациентки были госпитализированы в гинекологическую клинику СибГМУ в порядке плановой (61%), либо экстренной (39%) помощи.

Ранее перенесённые воспалительные заболевания придатков матки отмечали 35 (29%) женщин. При КЖТ их частота оказывалась выше на 20%, чем при ФК, однако недостоверно ($\chi^2=2,2$; $p=0,14$).

Основными жалобам при поступлении в стационар, были бесплодие, боли и нарушения менструального цикла, что согласуется с исследованиями других авторов [Кулаков В.И. и др., 2005; Серов В.Н., Кудрявцева Л.И., 1999].

Болевой синдром встречался у 78 (65%) пациентов, у 54 (45%) обследуемых боль носила острый характер. Достоверно чаще жалобы на боль предъявляли женщины с КЖТ. Боль локализовалась преимущественно внизу живота, соответствовала стороне поражения, иногда с иррадиацией в прямую кишку. Болевой синдром, вероятно, был связан с образованием кисты, после мобилизации её размеров постепенно исчезал. Согласно литературным источникам острая боль возникает при осложнённом течении – перекруте ножки кисты, кровоизлиянии в полость кисты, разрыве капсулы [Савельева Г.М. и др., 2005; Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 2003].

Жалобы на нарушение менструального цикла различного характера предъявляли женщины всех групп. Нарушение продолжительности менструального цикла (олигоменорея), маточные кровотечения (мено- и метроррагии) имели место у 38 (32%) пациенток. Болезненные менструации отмечали 50 (42%) женщин. При ФК имела место тенденция к увеличению продолжительности менструального цикла и частоты маточных кровотечений, различные варианты которых выявлялись у 19 (49%) женщин. Подобные жалобы у пациенток с КЖТ встречались в 2 раза реже, только у 9 (24%) обследованных. По данным В.Н. Серова, Л.И. Кудрявцевой (1999) нарушения менструального цикла встречаются у каждой четвёртой пациентки с ФнК. Аномальные кровотечения могут быть результатом гиперстимуляции эндометрия на фоне ановуляции и избыточного количества внутрифолликулярного E_2 [Бекманн Ч.Р. и др., 2004]. В результате запаздывания спада гормонов первой фазы и формирования монофазного менструального цикла в процессе обратного развития ФК их симптомами могут быть олигоменорея и вторичная аменорея

[Бекманн Ч.Р. и др., 2004; Серов В.Н., Кудрявцева Л.И., 1999.

Бесплодие было выявлено у 59 (49%) пациенток. Первичное бесплодие встречалось достоверно чаще при ФК, чем при КЖТ ($p=0,04$). По данным различных авторов низкая эффективность комбинированного лечения бесплодия, обусловленного изолированными ФНК или их сочетанием с другими факторами, составляет 20-30% [Кулаков В.И. и др., 2005].

При изучении гормонального статуса в зависимости от гистотипа установлено, что средние концентрации базального уровня гонадотропинов, E_2 в изучаемых группах не выходили за пределы референтных значений. Однако, содержание ингибина В у пациенток всех групп оказывалось сниженным (референтные значения – 118-135 нг/мл). Имела место тенденция к большему снижению маркера после оперативного лечения КЖТ, что, вероятно, связано с обильной васкуляризацией КЖТ, требующей длительного гемостаза и вызывающей повреждение большего объёма яичниковой ткани.

Ультразвуковое сканирование выявило наличие кисты яичника у 114 пациенток (95%). Диаметр ФНК составил 26-80 мм ($44,8\pm 1,6$ мм). Средний диаметр ФК ($46,1\pm 3,3$) оказывался достоверно выше такового при КЖТ ($38,0\pm 2,3$; $p=0,05$). Кисты яичников, имеющие диаметр до 35 мм по данным УЗИ, на 18% чаще встречались у пациенток с бесплодием, чем у женщин, не имеющих нарушения репродуктивной функции ($\chi^2=4,1$; $p=0,04$)

Показания к операции включали симптомы осложнённого течения, требующие экстренного хирургического вмешательства (36%); персистенцию кисты или уменьшение её размеров менее, чем в 2 раза в течение 2-3 месяцев (13%); размер образования более 6-8 см (8%); сочетание кисты с бесплодием и другой патологией, требующей оперативного лечения (44%).

ФНК при лапароскопии были выявлены у всех пациенток. Локализация образований не зависела от гистотипа ($\chi^2=2,1$; $p=0,36$). ФК при эндоскопической визуализации определялись в виде округлых, тонкостенных, эластической консистенции образований размерами от 3 до 12 см ($4,7\pm 0,3$), с однородным прозрачным содержимым. КЖТ – толстостенные образования диаметром от 3 до 10 см ($4,1\pm 0,3$; $p=0,1$), со складчатой внутренней поверхностью и геморрагическим содержимым. В 50 (42%) случаях имело место кровоизлияние в просвет кисты, достоверно чаще в подгруппах Б (КЖТ) и В (КЖТ+ФК) ($\chi^2=31,2$; $p<0,001$ и $\chi^2=12,6$; $p<0,001$, соответственно).

Сопутствующая гинекологическая патология, верифицированная при лапароскопии была выявлена у 2/3 (71%) пациенток: спаечный процесс (36%), сальпингит (29%), миома матки (14%) и эндометриоз (16%). В группе женщин с КЖТ частота спаечного процесса по сравнению с таковой при ФК выше на 9%, сальпингита на 17%.

Установленная сопутствующая соматическая (57%) и гинекологическая патология (71%) подчёркивают системный характер заболевания, указывают на многофакторность или полиэтиологичность ФНК, сложный генез их возникновения с нарушениями как центрального, так и местного характера. В структуре гинекологических заболеваний прослеживается два патогенетических механизма возникновения кист, возможно, не противопоставленных, а взаимодополняющих друг друга – воспалительный процесс (сальпингит, спаечный процесс) и гормональные нарушения (миома матки, эндометриоз) [Дубровина С.О. , 2006; Николаева И.Н., 2006].

Большинству женщин с бесплодием – 50 (91%) при лапароскопии была проведена хромогидротубация и выполнена гистероскопия, биопсия эндометрия. Проподимость маточных труб была сохранена у 40 (80%) пациенток. Облитерация одной или обеих маточных труб имела место у каждой пятой (20%) женщины.

Проблема спайкообразования после операционной травмы, воспалительного процесса в настоящее время остаётся весьма актуальной, так как является одной из основных причин развития бесплодия. Трубно-перитонеальные факторы составляют 60-70% в структуре бесплодного брака. Перитубарные, перивариальные спайки нарушают нормальные анатомические взаимоотношения, микроциркуляцию, проходимость маточных труб, процессы овуляции [Кулаков В.И., Адамян Л.В., 2000]. При длительно текущем хроническом воспалении отмечаются выраженные склеротические и дистрофические изменения, затрагивающие все структурные компоненты придатков матки, что сопровождается их морфологическими и структурными изменениями [Кулинич С.И. и др., 2004].

Морфофункциональное состояние эндометрия соответствовало фазе менструального цикла только у 60% пациенток. Следствием, вероятно, относительной гиперэстрогенизации являлось обнаружение гиперпластического процесса в эндометрии у каждой третьей (32%) женщины с бесплодием. Воспалительный процесс в эндометрии выявлен в 10% случаев. Частота выявления патологии эндометрия не зависела от гистотипа кист.

Объём оперативного лечения в 44% ограничивался только цистэктомией. В 37% случаев дополнительно проводился адгезиолизис, в 16% – коагуляция эндометриоидных гетеротопий, в 15% – миомэктомия. В 10% случаев произведена сальпингэктомия как оперативный этап подготовки к ЭКО у 7 (7%) женщин с трубно-перитонеальным бесплодием или как вариант лечения у 3 (3%) пациенток с рецидивирующими гидросальпинксами. Возможность выполнения такого рода объёмов операции с минимальными осложнениями делает лапароскопию оптимальным методом, как диагностики, так и лечения ФНК, в том числе при наличии сопутствующей патологии.

ФНК, сопровождающиеся осложнённым течением, установлены у каждой второй пациентки (47%). Имела место тенденция к более частому проявлению симптомов осложнённого течения в группе женщин с КЖТ ($\chi^2=3,0$; $p=0,09$).

При гистологическом изучении биопсийного материала установлено, что ФК характеризовались почти полной деструкцией гранулёзы. Фолликулярный эпителий оказывался слущенным в просвет. ФК были выстланы 1-3 слоями плоских клеток, окружённых гормонпродуцирующими клетками внутренней теки или подверженными железистому метаморфозу клетками гранулёзы. Снаружи от них располагалась плотная соединительная ткань. Стенка КЖТ составлена крупными лютеоцитами и клетками фибробластического ряда. Толщина стенки КЖТ больше фолликулярной за счет разрастания соединительной ткани. Часто имело место кровоизлияние в капсулу КЖТ. В мозговом и корковом веществе яичников наблюдались выраженные гемодинамические расстройства – расширение и полнокровие капилляров и вен, периваскулярный отёк, в части сосудов стаз и сладж форменных элементов крови, пристеночное расположение лейкоцитов.

Морфоколичественное исследование яичников женщин показало, что полная деструкция гранулёзы в кистах наблюдалась у 30 пациенток (77%) с ФК и у 17 (71%) женщин с сочетанием ФК и КЖТ. Гормонопродуцирующие клетки

внутренней теки, как правило, составляли 5-6 слоёв (при ФК в 30 случаях (77%), при сочетании ФК и КЖТ в 20 случаи (83%).

Сравнительная клинико-лабораторная характеристика пациенток с функциональными кистами яичников после лапароскопических операций на яичниках с использованием электрокоагуляции и пациенток без оперативного лечения кист

Средний возраст пациенток проспективного исследования составил $25,1 \pm 0,8$ лет, достоверно не зависел от варианта лечения ($p=0,06$).

Установлено, что 68% женщин группы сравнения и только 37% основной были госпитализированы в экстренном порядке ($\chi^2=4,8$; $p=0,03$). Основными показаниями для госпитализации были бесплодие и болевой синдром. Бесплодие встречалось в 5 раз чаще в основной группе, чем в группе сравнения ($\chi^2=3,4$; $p=0,07$). Болевой синдром превалировал в группе сравнения ($\chi^2=2,0$; $p=0,16$).

Сопутствующая соматическая патология выявлена у 54% женщин основной группы и у 42% пациенток группы сравнения ($\chi^2=0,7$; $p=0,39$). Ранее перенесённые воспалительные заболевания придатков матки отмечали 51% женщин, которым потребовалось проведение операции и 26% пациенток без оперативного лечения ($\chi^2=3,2$; $p=0,08$).

Анализ менструальной функции показал, что по возрасту наступления менархе ($p=0,73$) и продолжительности менструаций ($p=0,10$) группы оказывались идентичны. Продолжительность менструального цикла у женщин группы сравнения была достоверно больше ($p=0,04$).

При поступлении пациентки предъявляли жалобы на боль (72%), бесплодие (43%) и нарушения менструального цикла (52%). Жалобы на боль предъявляли 69% женщин основной группы и 79% пациенток группы сравнения. Острая боль чаще отмечалась в группе сравнения ($\chi^2=3,2$; $p=0,07$). Бесплодие было характерно для основной группы ($\chi^2=0,8$; $p=0,37$). Среди различных вариантов нарушений менструального цикла одинаково часто в обеих группах встречались дисменорея ($\chi^2=0,4$; $p=0,53$), метроррагия ($\chi^2=0,2$; $p=0,66$), меноррагия ($\chi^2=1,1$; $p=0,29$).

По данным ультразвукового исследования наличие кисты яичника выявлено у 94% пациенток. Средние диаметры образования составили 41 ± 2 мм и 48 ± 3 мм в основной и группе сравнения, соответственно ($p=0,08$). Экссудат имел место у 46% женщин обеих групп ($\chi^2 < 0,1$; $p=0,91$).

Показаниями для оперативного лечения были симптомы осложнённого течения, требующие экстренной операции (49%); персистенция кисты (17%); сочетание кисты с бесплодием (34%). ФНК при лапароскопии в 46% случаев сопровождалась кровоизлиянием в просвет. Среди сопутствующей патологии выявлены спаечный процесс (37%), сальпингит (51%), эндометриоз (20%), миома матки (9%), пароовариальные кисты (6%). Кроме цистэктомии проводились адгезиолизис (34%), коагуляция очагов эндометриоза (20%), миомэктомия (9%), пароовариоцистэктомия (6%). При гистологическом исследовании биоптатов эндометрия пациенток основной группы с бесплодием установлены гиперпластические процессы (26%), хронический эндометрит (11%), аденомиоз (5%). Проприходимость маточных труб была сохранена у 79% пациенток.

В обеих группах при проведении стандартной терапии отмечена положительная динамика. Болевой симптом после цистэктомии купировался в течение $2,9 \pm 0,3$ дней, у женщин без оперативного лечения – $4,9 \pm 0,6$ дней ($p=0,001$). Данные о течение послеоперационного периода и преимуществах эндоскопии соответствуют литературным [Кулаков В.И. и др., 1998; Mittal S. et al, 2008].

При УЗИ ОМТ на 5-е сутки после операции установлено увеличение оперированного яичника в размерах, снижение эхогенности ткани, а также наличие свободной жидкости в позадиматочном углублении до 30 мл у 8 (23%) женщин. Жидкостные образования яичников не превышали 28 мм. В группе сравнения УЗИ ОМТ выявило наличие кист у 3 (16%) пациенток. Размер овариальных образований был не более 30 мм, и, в целом, уменьшались в 2 раза по сравнению с таковым при поступлении в стационар. С учётом данных клинической картины это свидетельствовало о регрессе кист.

Гормональный профиль женщин с ФНК в зависимости от варианта лечения представлен в таблице 1. В основной группе среднее содержание E_2 не изменяется, однако при наличии 2-х и более консервативных операций на яичниках по поводу ФНК его концентрация выше почти на 40% по сравнению с таковым в группе сравнения. Концентрация Т после одной цистэктомии меньше на 24%, 2-х и более операций – на 34% при сопоставлении с таковым в группе сравнения. Оперативное лечение ФНК нормализует уровень Т и незначительно стимулирует яичники. Следствием активного роста фолликулов является повышение концентрации E_2 , что увеличивает вероятность рецидива заболевания. Концентрация ингибина В в группе оперативного лечения ниже. Имеет место тенденция к уменьшению гормона с увеличением количества цистэктомий. При этом даже после однократно выполненной операции среднее содержание ингибина В ниже нормы. G.S. Conway (2000) установлено, что операции на органах малого таза в 2% случаев приводят к выключению функции яичников. Оперативное лечение ФНК яичников может сопровождаться повреждением здоровой ткани яичников даже в случаях органосохраняющих операций, что, вероятно, является следствием вынужденной агрессии на яичниковую ткань (чрезмерное использование хирургических энергий с гемостатической целью) [Николаева И.Н., 2006; Юсуббекова У.Ю., 2006; Takahashi K. et al., 2005].

Через 3 и 6 месяцев повторный приём с обязательным гинекологическим осмотром и проведением УЗИ ОМТ показал наличие бессимптомной кисты яичника (рецидив) у 5 (14%) пациенток основной группы и 1 (5%) женщины группы сравнения, истинная частота рецидивов составила 29% и 12,5%, соответственно (среди 25 пациенток не получавших оральные контрацептивы или терапию согласно индивидуальной схеме планирования беременности).

Анализ менструальной функции через 3 и 6 месяцев выявил нарушения менструального цикла в виде дисменореи и метроррагии у 6 (17%) пациенток основной группы и 4 (21%) женщин группы сравнения ($\chi^2=0,1$; $p=0,72$).

Оценка репродуктивной функции через 6 месяцев показала наступление желанной беременности у 5 (14%) женщин основной группы и 3 (16%) пациенток группы сравнения ($\chi^2<0,1$; $p=0,88$).

Гормональный профиль пациенток с функциональными кистами в зависимости от варианта лечения, $M \pm m$

Показатель	Основная группа	Основная группа 1	Основная группа 2	Сравнения группа
ФСГ (МЕ/мл)	6,8±0,4 n=27; p=0,66	6,5±0,5 n=21; p=0,93	7,8±0,7 n=6; p=0,31	6,4±0,9 n=12
ЛГ (МЕ/мл)	3,9±0,5 n=25; p=0,69	3,7±0,6 n=20; p=0,57	4,7±1,2 n=5; p=0,82	4,3±1,0 n=12
ЛГ/ФСГ	0,62±0,07 n=25; p=0,38	0,61±0,08 n=20; p=0,43	0,62±0,11 n=5; p=0,61	0,74±0,14 n=12
Ингибин В (нг/мл)	111,3±5,2 n=21; p=0,09	111,8±6,3 n=16; p=0,12	109,7±10,1 n=5; p=0,11	125,8±4,4 n=10
Эстрадиол (пмоль/л)	320,7±25,5 n=22; p=0,52	297,0±27,0 n=17; p=0,88	401,1±54,8 n=5; p=0,18	289,2±45,6 n=12
Тестостерон (нмоль/л)	2,8±0,2 n=23; p=0,09	2,9±0,3 n=18; p=0,17	2,5±0,2 n=5; p=0,22	3,8±0,6 n=12

Таким образом, осложнённое течение ФНК яичников не является абсолютным показанием для операции. Факторами, способствующими выбору оперативной тактики лечения женщин с ФНК яичников могут быть нарушение репродуктивной функции, ранее перенесённые воспалительные процессы гениталий, оперативные вмешательства на органах малого таза, сопутствующая патология. Однократно выполненная цистэктомия сопряжена с минимальной травмой яичника. Оперативное лечение кист является предпосылкой для формирования рецидива, что подтверждается данными клинического и гормонального исследований.

ВЫВОДЫ

1. Введение суперовуляторной дозы хорионического гонадотропина (300 ЕД) и инсулина в дозе, формирующей умеренную гиперинсулинемию (2,5 ЕД Протафана НМ), вызывает в эксперименте развитие множественных фолликулярных кист и единичных кист желтого тела яичников в 100% случаев. Функциональный характер индуцированных кист подтверждается их регрессом в течение 60-и суток наблюдения.

2. Морфогенез фолликулярных кист яичников крыс представлен последовательными стадиями: а) некробиоз овоцита при сохранённой многослойной гранулёзе (начальный этап кистозной трансформации персистирующего фолликула); б) лютеинизация внутренней теки и гранулёзы (формирование гормонально-активных кист); в) атрофия гранулёзы вплоть до полного её исчезновения (формирование гормонально-неактивных кист).

3. Овариальные эффекты хорионического гонадотропина и инсулина наряду с активным морфогенезом кист в эксперименте включают стимуляцию всех форм растущих фолликулов, нарушение процессов атрезии, гемодинамические изменения в сосудах микроциркуляторного русла на протяжении всего эксперимента. На 10-15 сутки эксперимента источником образования кист являются неполноценные растущие фолликулы, в отдалённые сроки эксперимента на 30-60 сутки – атретические фолликулы. Изменение стероидогенеза заключается в усилении

синтеза тестостерона тека- и стромальными клетками, повышенной его конверсии в эстрадиол.

4. Монополярная коагуляция в эксперименте вызывает повреждение большинства генеративных и структурно-тканевых элементов яичников. В первые 7 суток после воздействия коагуляция оказывается эффективной, о чём свидетельствует резкое снижение количества кист. На 22-е сутки опыта количество кист снова увеличивается, кистозной трансформации подвергаются атретические фолликулы. Повреждение гормональной ткани яичников при электрокоагуляции приводит к нормализации концентрации тестостерона и эстрадиола. Снижение содержания половых гормонов носит стойкий характер и препятствует нормальному росту фолликулов в дальнейшем.

5. Проявления клинических симптомов заболевания у женщин зависят от гистотипа кисты. Нарушение репродуктивной функции (первичное бесплодие) встречается преимущественно у женщин с фолликулярными кистами. У пациенток с кистами жёлтого тела чаще обнаруживаются воспалительные процессы генитального тракта, в клинической картине преобладает болевой синдром.

6. Лапароскопическая цистэктомия с использованием электрокоагуляции увеличивает риск рецидива функциональных кист яичников у женщин в течение 6 месяцев. Однократно выполненная цистэктомия существенно не нарушает овариальный резерв, значимо не влияет на показатели менструальной и репродуктивной функции в течение 6 месяцев. Две и более операций сопряжены с большей травмой яичника, о чём свидетельствуют данные гормонального исследования, в том числе снижение содержания ингибина В ниже референтных значений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

I. С целью повышения эффективности клинической диагностики состояния овариально-менструального цикла при функциональных кистах яичников рекомендовано исследовать наряду с общепринятыми маркерами овариального резерва (базальный уровень ФСГ и эстрадиола, измерение объёма яичников и числа антральных фолликулов, доплерометрия кровотока яичников) концентрацию ингибина В в сыворотке крови на 2-3-й день менструальноподобной реакции после лапароскопической цистэктомии и на 2-3-й день менструального цикла при консервативном лечении кист.

II. Для снижения ранних и необоснованных хирургических вмешательств при ретенционных кистах яичников чётко определены показания к консервативному и оперативному лечению.

А) Консервативная тактика рекомендована при «простых» кистах (односторонние, подвижные, однокамерные, с тонкой стенкой) диаметром до 8 см, персистенции не более 2-3 менструальных циклов. При осложнённом течении функциональных кист консервативная терапия допустима при стабильной гемодинамике. При рецидивирующем течении и ранее перенесённых цистэктомиях особенно важно предотвратить оперативное лечение.

Б) Оперативное лечение проводится строго по показаниям: гемоперитонеум при разрыве кисты, некупирующийся болевой синдром при подкруте яичника с кистой или кровоизлиянии в полость кисты, сочетание функциональной кисты с бесплодием и другой гинекологической патологией, требующей оперативного лечения, персистенция кисты более 3-х менструальных циклов, размер кисты,

превышающий 8 см. Кисты диаметром до 3,0-3,5 см, выявленные при ревизии органов малого таза во время операции впервые, не подлежат удалению (рекомендована консервативная тактика).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бухарина, И.Ю. Морфология яичников крыс при эндокоагуляции [Текст] / И.Ю. Бухарина, С.В. Логвинов, О.А. Тихоновская, И.А. Петров // Сб. ст. межрегиональной научной конференции, посвященной 150-летию со дня рождения А.С. Догеля. – Томск, 2002. – С. 97-98.
2. Бухарина, И.Ю. Спаечный процесс при проведении эндокоагуляции яичников [Текст] / И.Ю. Бухарина, С.В. Логвинов, О.А. Тихоновская, И.А. Петров // Матер. III-й международной научно-практической конференции “Здоровье и образование в XXI веке”. – Москва, 2002. – С. 121-122.
3. Бухарина, И.Ю. Влияние асеровтина на сосудистые изменения и гемореологические показатели при монополярной коагуляции яичников [Текст] / И.Ю. Бухарина, М.Б. Плотников, О.А. Тихоновская, М.Ю. Маслов, И.А. Петров и др. // Сб. научных трудов “Актуальные проблемы морфологии”. – Красноярск, 2003. – С. 22-24.
4. Бухарина, И.Ю. Состояние генеративного аппарата яичников крыс при монополярной коагуляции в эксперименте [Текст] / И.Ю. Бухарина, М.С. Петрова, О.А. Тихоновская, И.А. Петров и др. // Сб. научных работ “Актуальные проблемы медицины и биологии”. – Томск, 2003. – Выпуск 2. – С. 101-102.
5. Бухарина, И.Ю. Влияние монополярной коагуляции на состояние сосудистых элементов яичника в эксперименте [Текст] / И.Ю. Бухарина, О.А. Тихоновская, И.А. Петров и др. // Сб. научных работ “Актуальные проблемы медицины и биологии”. – Томск, 2003. – Выпуск 2. – С. 102.
6. Бухарина, И.Ю. Показатели морфоколичественного исследования после монополярной коагуляции и на фоне приёма асеровтина [Текст] / И.Ю. Бухарина, О.А. Тихоновская, М.Б. Плотников, И.А. Петров и др. // Актуальные вопросы современной морфологии. – С.-Пб, 2004. – С. 47-50.
7. Бухарина, И.Ю. Способ профилактики развития спаечного процесса в малом тазе и нарушений овариально-менструального цикла у женщин, перенесших эндоскопические операции на яичниках с использованием электрокоагуляции [Текст] / И.Ю. Бухарина, О.А. Тихоновская, М.Б. Плотников, С.В. Логвинов, М.С. Петрова, И.А. Петров и др. // Бюллетень Изобретения. Полезные модели. – №30. – 2004. – С. 248.
8. Петров, И.А. Морфология яичников крыс при экспериментальных функциональных кистах [Текст] / И.А. Петров, А.О. Огороков, Ю.В. Петрина и др. // Тез. докладов X всероссийской научно-практической конференции “Молодые учёные в медицине”. – Казань, 2005. – С. 231-232.
9. Логвинов, С.В. Морфологические изменения яичников крыс при монополярной коагуляции и их коррекция асеровтином [Текст] / С.В. Логвинов, О.А. Тихоновская, М.Б. Плотников, И.Ю. Бухарина, И.А. Петров и др. // Морфология. – №4, Том 128. – 2005. – С. 104-108.
10. Тихоновская, О.А. Роль хорионического гонадотропина и гиперинсулинемии в индукции фолликулярных кист (экспериментальное исследование) [Текст] / О.А. Тихоновская, М.С. Петрова, С.В. Логвинов, И.Ю. Бухарина, И.А. Петров и др. // Матер. межрегиональной научно-практической конференции “Актуальные вопросы акушерства и гинекологии”. – Ленинск-Кузнецкий, 2005. – С. 163-168.
11. Логвинов, С.В. Способ моделирования поликистозных яичников с преобладанием фолликулярных кист [Текст] / С.В. Логвинов, О.А. Тихоновская, М.С. Петрова,

И.Ю. Бухарина, И.А. Петров и др. // Бюллетень Изобретения. Полезные модели. – №23. – 2006. – С. 375.

12. Тихоновская, О.А. Морфогенетические изменения яичников при моделировании функциональных кист [Текст] / О.А. Тихоновская, М.С. Петрова, И.А. Петров и др. // Морфология. – №4, Том 129. – 2006. – С. 123.

13. Петрина, Ю.В. Структурно-функциональные особенности яичников у женщин с функциональными кистами [Текст] / Ю.В. Петрина, И.А. Петров, А.О. Огороков и др. // Морфология. – №5, Том 130. – 2006. – С. 68-69.

14. Петров, И.А. Морфологическое состояние яичников при моделировании функциональных кист [Текст] / И.А. Петров, Ю.В. Петрина, С.В. Логвинов и др. // Научный вест. Ханты-Мансийского государственного института. – № 2. – 2006. – С. 73-74.

15. Петрина, Ю.В. Клинико-морфологические особенности функциональных кист яичников [Текст] / Ю.В. Петрина, И.А. Петров, А.О. Огороков и др. // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Красноярск, 2006. – Выпуск 13. – С. 453-461.

16. Петров, И.А. Экспериментальные кистозные образования яичников, индуцированные хорионическим гонадотропином и инсулином [Текст] / И.А. Петров, С.В. Логвинов, О.А. Тихоновская и др. // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Красноярск, 2006. – Выпуск 13. – С. 461-471.

17. Тихоновская, О.А. Эпидемиология и этиопатогенез кистозных овариальных образований (обзор литературы) [Текст] / О.А. Тихоновская, М.С. Петрова, И.А. Петров и др. // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Красноярск, 2006. – Выпуск 13. – С. 521-530.

18. Логвинов, С.В. Морфологические изменения яичников при моделировании функциональных кист гормонального генеза [Текст] / С.В. Логвинов, О.А. Тихоновская, И.А. Петров и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – №9, Том 144. – 2007. – С. 338-341.

19. Логвинов, С.В. Влияет ли гистотип функциональной кисты яичника на выбор лечебной тактики и будущее репродуктивное здоровье женщин? [Текст] / С.В. Логвинов, О.А. Тихоновская, М.С. Петрова, И.А. Петров и др. // Пермский медицинский журнал (приложение). – №1-2., Том 24. – 2007. – С. 27-36.

20. Тихоновская, О.А. Клиническая и экспериментальная морфология функциональных кист яичников [Текст] / О.А. Тихоновская, И.А. Петров, М.С. Петрова и др. // Матер. межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 65-летию кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета. – Красноярск, 2007. – С. 264-272.

21. Тихоновская, О.А. Состояние яичников при экспериментальных функциональных кистах [Текст] / О.А. Тихоновская, И.А. Петров, М.С. Петрова и др. // Матер. 11-й научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». – Кемерово, 2007. – С. 333-340.

22. Петров, И.А. Состояние яичников после электрохирургического лечения функциональных кист (экспериментальное исследование) [Текст] / И.А. Петров, Ю.В. Петрина, А.О. Огороков // Науки о человеке: материалы VIII конгресса молодых учёных и специалистов. – Томск, 2007. – С. 155-156.

23. Петров, И.А. Морфогенез рецидивирующих кист яичников [Текст] / И.А. Петров, О.А. Тихоновская, М.С. Петрова и др. // Морфология. – №3, Том 133. – 2008. – С. 87-88.

24. Петров, И.А. Эффективность электрохирургического лечения экспериментальных функциональных кист яичников [Текст] / И.А. Петров // Сб. тр. 73-й научной конференции КГМУ. – Курск, 2008. – Т. II. – С. 299-305.

25. Петров, И.А. Морфология яичников после электрокоагуляции функциональных кист [Текст] / И.А. Петров, О.А. Тихоновская, М.С. Петрова и др. // Морфология. – №2, Том 133. – 2008. – С. 105-106.

26. Петров, И.А. Является ли лапароскопическая цистэктомия методом выбора в лечении опухолевидных образований яичников? (экспериментальное исследование) [Текст] / И.А. Петров, А.О. Окорочков, Ю.А. Кадесникова и др. // Сб. научных тр. межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». – Красноярск, 2008. – С. 98-101.

27. Окорочков, А.О. Роль воспалительных процессов малого таза в формировании кистозных образований яичников [Текст] / А.О. Окорочков, И.А. Петров, Ю.А. Кадесникова и др. // Сб. научных тр. межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». – Красноярск, 2008. – С. 88-92.

28. Тихоновская, О.А. Морфологические аспекты рецидива функциональных кист [Текст] / О.А. Тихоновская, И.А. Петров, М.С. Петрова и др. // Морфология. – №4, Том 134. – 2008. – С. 96.

29. Тихоновская, О.А. Морфофункциональное состояние яичников крыс после монополярной коагуляции кист [Текст] / О.А. Тихоновская, И.А. Петров, М.С. Петрова и др. // Морфология. – №5, Том 134. – 2008. – С. 97.

30. Логвинов, С.В. Рандомизированное контролируемое исследование эффективности электрохирургического лечения функциональных кист яичников в эксперименте [Текст] / С.В. Логвинов, О.А. Тихоновская, И.А. Петров и др. // Сб. научных тр., посвящённый 100-летию кафедры медицинской биологии СПбГМА им. И.И. Мечникова. – СПб., 2008. – С. 177-180.

31. Петров, И.А. Структура доброкачественных образований яичников в 2003-2007 годах (по материалам гинекологической клиники СибГМУ) [Текст] / И.А. Петров, В.З. Мэрдыгеева // Науки о человеке: матер. IX конгресса молодых учёных и специалистов. – Томск, 2008. – С.71-73.

32. Петров, И.А. Морфология яичников после электрохирургического лечения экспериментальных кист [Текст] / И.А. Петров // Науки о человеке: матер. IX конгресса молодых учёных и специалистов. – Томск, 2008. – С. 73-74.

33. Петров, И.А. Репродуктивное здоровье женщин с функциональными кистами яичников и после лапароскопических цистэктомий [Текст] / И.А. Петров, А.О. Окорочков, Ю.В. Петрина и др. // Сибирский медицинский журнал. – №2, Том 23. – 2008. – С. 36-38.

34. Окорочков, А.О. Клинико-иммунологическое обоснование терапии кистозных образований яичников у женщин репродуктивного возраста [Текст] / А.О. Окорочков, И.А. Петров, Ю.А. Кадесникова и др. // Сибирский медицинский журнал. – №2, Том 23. – 2008. – С. 33-35.

35. Кадесникова, Ю.А. Роль препарата содержащего индол3карбинол в комплексном лечении кист яичников [Текст] / Ю.А. Кадесникова, И.А. Петров, А.О. Окорочков и др. // Сибирский медицинский журнал. – №2, Том 23. – 2008. – С. 80-82.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

E ₂	– эстрадиол	ХГ	– хорионический
КЖТ	– киста жёлтого тела		гонадотропин
ЛГ	– лютеинизирующий гормон	ЦНИЛ	– центральная научно-
Т	– тестостерон		исследовательская
ФК	– фолликулярная киста		лаборатория
Фнк	– функциональная киста	ЭХЛ	– электрохирургическое
ФСГ	– фолликулостимулирующий		лечение
	гормон		

