

Министерство здравоохранения республики Узбекистан
Отдел по координации научных исследований
Отдел научной медицинской информации

Диагностика, профилактика и лечение бесплодия
у больных с доброкачественными опухолями яичников
в послеоперационном периоде.

(методические рекомендации)

Ташкент 2009

Министерство здравоохранения республики Узбекистан

Отдел по координации научных исследований

Отдел научной медицинской информации

«согласовано»

Начальник отдела по координации
Научных исследований МЗ РУз

_____ Даминов Б.Т

« » _____ 2009 г.

«Утверждаю»

Начальник Главного Управления
кадров, науки и учебных заведений

_____ Атаханов Ш.Э.

« » _____ 2009 г.

ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЯ
У БОЛЬНЫХ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ
ЯИЧНИКОВ

В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

(методические рекомендации)

Ташкент 2009

Составители:

Бабаджанова Г.С. - д.м.н., профессор каф. акушерства и гинекологии
лечебного и медико-профилактического факультетовТМА

Назарова Д.Б. - врач акушер- гинеколог Юнусабад ММТП

Абдуллаева Л.М. - к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии
лечебного и медико- профилактического факультетовТМА

Хайтова Д.А. - врач акушер-гинеколог Республиканского Перинатального
Центра

Рецензенты:

Нажмутдинова Д.К.

Султанов С.Н.

Утверждено на заседании проблемной комиссии по акушерству,
гинекологии и педиатрии _____2009 г, протокол

Председатель проблемной комиссии

Д.м.н., профессор Расуль-Заде Ю.Г.

Методические рекомендации утверждены на заседании Ученого Совета
ТМА-----2009 г.Протокол №-----

Методические рекомендации предназначены для акушер-гинекологов,
научных сотрудников, онко-гинекологов, врачей ВОП.

Методические рекомендации освещают проблему нарушений иммунного
статуса, апоптоза и аутоиммунных нарушений у больных
доброкачественными эпителиальными опухолями и опухолевидными
образованиями яичников. В методических рекомендациях предложен набор
иммунологических тестов, позволяющих в дооперационном периоде
прогнозировать характер объемного образования в яичнике.

Несмотря на успехи, достигнутые в гинекологии за последние десятилетия, вопросы диагностики и лечебной тактики, проблема реабилитации и профилактики нарушений репродуктивной функции у женщин с доброкачественными опухолями яичников (ДОЯ) являются серьезной научно-практической проблемой. За последние годы отмечается увеличение частоты образований яичников, большая часть из которых являются доброкачественными. Выраженная способность опухолей яичников к быстрому росту, отсутствие четких представлений об этиологии и патогенезе и неудовлетворительная диагностика на ранних стадиях диктуют необходимость в уточнении факторов риска развития рака яичников, особенностей клинического течения заболевания, внедрения дополнительных методов исследования и вариантов лечения больных для увеличения продолжительности жизни и улучшения качества жизни (Кулаков В. И. и соавт., 2005, Козаченко В. П., 1996, Макаров О. В. и соавт., 1996).

Известно, что опухолевые образования яичников чрезвычайно разнообразны и включают более 50 гистологических типов (Бохман Я. В., 1989). Все эти опухоли могут быть доброкачественными, пограничными и злокачественными. Их определение имеет первостепенное значение для выработки тактики ведения больных. При этом четко не определены диагностические критерии пограничных эпителиальных образований, что требует их дальнейшего изучения.

В связи с ростом в структуре заболеваний у женщин репродуктивного возраста доли ретенционных или опухолевидных образований яичников (ООЯ), ДОЯ, а также синдрома поликистоза яичников, хронической ановуляции, существенно влияющих на репродуктивную функцию пациенток, проблема имеет социальное значение [В.С.Корсак, В.Н.Парусов, 1996, В.И.Кулаков, 1999, Demont F. et al., 2001].

Проблема ДОЯ важна не только вследствие их высокой распространенности и недостаточной эффективности оперативного лечения, но и в связи с вероятностью их озлокачествления. ДОЯ развиваются у

женщин любого возраста в 48-64,5% случаев, но чаще в репродуктивном периоде, средний возраст больных на момент выявления образования составляет 33,2-37,3 года [В.Н.Серов, И.Н.Звенигородский, 2003].

Несмотря на различный патогенез возникновения образований яичников, в основе нарушений репродуктивной функции у этих больных лежит яичниковая недостаточность. Это проявляется атрофией фолликулярного аппарата, неадекватной реакцией на экзогенные гормональные стимулы [К. Okugava et al. 2001]. Эндокринные нарушения являются третьей по частоте причиной бесплодия после трубно-перитонеального и мужского фактора и составляют 15% в структуре причин пониженной фертильности. Среди причин бесплодия у женщин 40% связано с овуляторной дисфункцией. Регулярное созревание и высвобождение яйцеклетки из яичника возможно только при адекватной функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

Одной из причин возникновения опухолей репродуктивной системы женщины является нарушение сложного механизма нейроэндокринной регуляции. Возникновение бесплодия у пациенток с доброкачественными образованиями яичников, вероятно, также связано с нарушением экскреции гормонов в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе.

Яичники являются одним из важных звеньев в механизме нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы. Интерес представляют исследования на содержание гормонов этой системы в динамике менструального цикла и выявление их дисбаланса, что позволит определить характер нарушений и предложить их коррекцию у больных с доброкачественными образованиями яичников в послеоперационном периоде.

Клинические признаки и проявления эндокринной патологии, вызывающие нарушения фертильности, крайне многообразны. Однако единственным признаком, объединяющие все формы эндокринного бесплодия, является нарушение процессов овуляции и, как результат этого,

развитие недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) и ановуляции. Механизм формирования этих состояний един - это нарушение реализации связей в системе гипоталамус-гипофиз-яичники в результате повреждений различных ее уровней от ЦНС и гипоталамо-гипофизарных центров до яичников и органов-мишеней.

Одним из наиболее перспективных направлений современной онкологии является изучение роли иммунной системы в патогенезе опухолей и возможности применения иммунологических методов для их диагностики и лечения (Кузнецов В. П., 2000, Кареладзе А. И., 2000).

Получены данные, подтверждающие роль иммунной системы в противоопухолевой защите организма, изучаются механизмы, ведущие к деструкции клеток новообразования, а также механизмы феномена иммунологической толерантности клеток опухоли.

Немаловажное значение в развитии бесплодия у пациенток с ДОЯ и ООЯ имеют нарушения иммунной системы, развитие аутоиммунного процесса, приводящие к нарушению функции яичников, возникновению и росту новообразований [Л.И.Кудрявцева, 1997]. К числу перспективных и информативных методов доклинической диагностики ДОЯ относятся иммунологические методы исследования: определение в сыворотке крови и перитонеальной жидкости уровня опухолевых маркеров СА-125, СЕА и других, являющихся антигенами, вырабатываемыми опухолевой тканью. Несмотря на активное изучение роли иммунных процессов в реализации противоопухолевого иммунитета, а также возможности применения иммунокорректоров в лечении опухолей различной локализации, особенности этих нарушений у больных с доброкачественными эпителиальными опухолями яичников изучены недостаточно. Между тем, дооперационное обследование помогает в решении вопроса об объеме операции, о необходимости и выборе метода иммунокорректирующей терапии после операции с целью профилактики рецидива опухоли или малигнизации. Имеющиеся литературные данные немногочисленны и противоречивы, в

связи с чем, вопросы профилактики, ранней диагностики и эффективности лечения данного заболевания требуют дальнейшего изучения.

Материал и методы. Для изучения факторов, связанных с возникновением и развитием бесплодия, клинических и лабораторных показателей использован метод ретроспективного и проспективного анализа. Нами обследовано 135 пациенток репродуктивного возраста с доброкачественными кистами и ООЯ, обратившихся наличия образования в области яичника в гинекологическое отделение акушерского комплекса №10 с 2004 по 2008гг. , среди которых у 85 было бесплодие.

По результатам исследования эти женщины были разделены на 2 группы: 1-группа 85 женщин с ДОЯ и ООЯ в сочетании с бесплодием; 2-группа 50 женщин с ДОЯ, но с без нарушений репродуктивной функции. Контрольную группу составили 14 здоровых женщин.

Диагноз эндокринного бесплодия был поставлен после исключения анатомических изменений органов малого таза по данным ГСГ и лапароскопии, а также иммунного фактора по уровню антиспермальных антител в цервикальной слизи. Мужской фактор бесплодия исключается по данным клинического и лабораторного обследования – спермограмма.

Для диагностики эндокринного бесплодия оценивали функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Гормональный скрининг – обязательный метод диагностики эндокринных нарушений менструального цикла и причин, вызывающих эндокринное бесплодие у женщин. С целью оценки функционального состояния различных уровней гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы определяли уровень пролактина (Прл), лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), тестостерон, эстрадиол, прогестерон. Изучение анамнеза показало, что среди обследованных больных 1-группы частота первичного бесплодия составляла 49 (57,7%) случаев, вторичного бесплодия – 36 (42,3%) случая. Длительность первичного бесплодия составляла от 1 до 14 лет, вторичного – от 2 до 15 лет. В анамнезе

имелись указания на неоднократное лечение бесплодия, включая гормональную терапию. Из исследования исключены пациентки с трубным бесплодием. Исследование гормональной функции гипоталамо-гипофизарной системы и функции яичников до операции выявило некоторые отличия в уровне гормонов в динамике менструального цикла между пациентками 1- и 2-группы по сравнению с контролем. Несколько сниженный уровень ФСГ отмечен в 1-группе по сравнению с контролем во всех 3-х фазах цикла, а во 2-группе отмечено повышение уровня ФСГ в овуляторной фазе ($17,7 \pm 2,1$, $P < 0,01$) по сравнению с 1-группой (табл.2). У больных с бесплодием величина ЛГ существенно не отличалась от показателей контрольной группы, а во 2-группе отмечено некоторое повышение уровня ЛГ во всех 3-х фазах цикла. Отношение ЛГ/ФСГ в 1-группе больных с бесплодием колебалось от 1,2 до 3,1 в овуляторной фазе, а во второй группе было в пределах 1,6-2,1, что несколько выше, чем в контрольной группе (0,8-1,7). Уровень пролактина в сыворотке крови больных обеих групп во всех трех фазах менструального цикла был достоверно выше, чем в контрольной группе ($11,3 \pm 1,02$, $P < 0,05$), особенно в лютеиновой фазе.

Эстрадиол в сыворотке крови больных 1 и 2-группы был в 5-6 раз выше, чем в контрольной группе, но находился в границах общепринятых показателей нормы (130-370pg/ml). Однако уровень прогестерона в овуляторной и лютеиновой фазе у больных с бесплодием ($1,0 \pm 0,11$ и $6,7 \pm 0,78$ соответственно) был ниже, чем в контрольной ($3,0 \pm 2,10$ и $10,3 \pm 3,08$ соответственно) и во 2-группе ($1,55 \pm 0,19$ и $12,9 \pm 1,5$ соответственно, $P < 0,05$). Диагностическую ценность представляло также определение уровня тестостерона в крови у больных с ДОЯ и ООЯ. Так, и в 1 и во 2-группе больных нами отмечена стойкая гиперандрогения во всех 3-х фазах менструального цикла по сравнению с контрольной группой, более выраженная у больных 1-группы.

В послеоперационном периоде нами выявлено восстановление уровня гонадотропных гормонов у больных 1- и 2-группы. Продукция эстрадиола и прогестерона у наших больных также восстановилась, хотя у некоторых больных 1-группы, была несколько ниже, чем в контрольной группе. Оперативное лечение и реабилитационная терапия способствовала достоверному снижению уровня тестостерона в фолликулиновую фазу, хотя он оставался еще несколько выше в овуляторной и лютеиновой фазе цикла. Изучалось состояние иммунной системы, показатели онкомаркера СА-125 в динамике до и после лечения и иммунокоррекции. Изучение состояния иммунной системы в дооперационном периоде проводили у пациенток всех исследуемых групп путем взятия периферической крови из локтевой вены в количестве 3-5 мл в пробирки с гепарином.

Тесты иммунологического исследования включали в себя оценку клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Определение общего пула Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов (СД4), Т-супрессоров (СД8), естественных киллеров (СД16) а также активационных маркеров (СД25, СД95) проводился методами розеткообразования с эритроцитами барана, а также путем непрямого розеткообразования с эритроцитами, нагруженными моноклональными антителами против соответствующих маркеров СД4 и СД8 по методу Ф. Ю. Гариб и соавт. [21]. Контролем реакции розеткообразования служили эритроциты, нагруженные альбуминами человека. Моноклональные антитела изготовлены Институтом иммунологии МЗ России.

Антигенсвязывающие лимфоциты к антигену ткани яичников определяли по методике Ф. Ю. Гариб и соавт. [21].

Содержание активационных маркеров СД25, СД38 и СД95 определяли в периферической крови. Экспрессия активационных маркеров позволяла судить о степени апоптоза у пациенток с эпителиальными кистами, с опухолевидными образованиями по сравнению с контрольной группой.

Определение уровня опухолевого антигена СА-125 в периферической крови производили иммуноферментным анализом на плашках тест-системой. В тех случаях, когда онкомаркер СА-125 был резко повышен, проводилось его повторное определение после иммунокорректирующей терапии.

Для правильной реабилитационной иммунокорректирующей терапии в послеоперационном периоде определяли чувствительность к иммунокорректорам.

Изучение иммунного статуса у больных выявило некоторые отличия по сравнению с контрольной группой. Выявлен дисбаланс среди популяций лимфоцитов. Так, в иммунограммах у подавляющего числа больных 1- группы до лечения было отмечено снижение Т-хелперов, в среднем на 32% ($P < 0,05$), а во 2-группе – на 20% по сравнению с контрольной группой. Повышение Т-супрессоров в 1- и 2-группе было в среднем на 24%, по сравнению с контрольной группой. Содержание в крови CD16 было также несколько выше ($P < 0,05$) в 1-группе (в 1,4 раза) и во 2-группе (в 1,5 раза) по сравнению с контролем. Индекс иммунорегуляции в группе контроля составил 1,3-1,6, а в 1 и 2-группе был значительно ниже (0,9 и 1,0 соответственно).

Величина одного из активационных маркеров периферической крови в целом были в пределах нормы, так, маркер CD25 был во 2-группе выше контрольных значений, но не существенно. Показатели апоптоза лимфоцитов CD95 у больных 1-группы ($26,0 \pm 1,7$) и 2-группы ($27,1 \pm 1,3$) были значительно выше, чем в контрольной группе ($20,8 \pm 1,9$, $P < 0,05$). При этом различия между 1- и 2-группами были незначительны.

Величина онкомаркера СА-125, исключаяющего с большой степенью достоверности злокачественный процесс, до операции у всех больных была в пределах нормы и в среднем составила в 1-группе $19,8 \pm 2,2$ ед/мл, во 2-группе $22,7 \pm 1,5$, что существенно не отличалось от нормы и показателей контрольной группы ($12,0 \pm 1,3$).

Исследования иммунной системы, проведенные через 2-3 месяца после операции и реабилитационного лечения выявили повышение показателей СД4, хотя они все еще были ниже, чем в контрольной группе. Отмечено также достоверное снижение супрессоров, но все же эти показатели были несколько выше, чем в контроле. Показатели натуральных киллеров (СД16) также достоверно снизились после лечения и не отличались от контроля. Достоверно снизились показатели активационных маркеров и онкомаркера СА-125.

Наряду с гормональными и функциональными методами исследования, проводилось УЗИ, что позволяло оценить размеры и структуру матки, определить наличие аденомиоза, миомы и врожденной патологии матки, определяли размеры образования, его топографическое положение по отношению к матке, характер капсулы и ее содержимого.

Благодаря внедрению в лечебную практику современного малотравматичного оперативного метода – лапароскопии, стали возможны органосохраняющие операции, позволяющие сохранить репродуктивную функцию у женщин детородного возраста. Однако применение лапароскопии у больных с начальными онкологическими изменениями в некоторых случаях приводит к развитию рецидивов заболевания или быстрому распространению ракового процесса.

Лапароскопия является обязательным методом обследования пациенток с ДОЯ и бесплодием. Внедрение в клиническую практику лапароскопии как диагностического метода лапароскопической хирургии как лечебного метода сыграло значительную роль в совершенствовании диагностики и лечении различных гинекологических заболеваний. Современная лапароскопия по поводу кист яичников, по данным J.P.Nauу и соавт.(1994), несет две функции: снижение травматичности лапаротомии и удаление стенки всей кисты, что предупреждает рецидив и снижает риск образований спаек.

Совершенствование техники эндоскопических операций способствовало улучшению диагностики и проведению практически всех вмешательств на органах малого таза у женщин репродуктивного возраста. Клиническое излечение после эндоскопического вмешательства наблюдается в 48-80% случаев. Рецидивы после оперативного лечения отмечаются у 20% больных. Беременность после лапароскопического удаления ООЯ наступает в 60-70% случаев.

Другой проблемой является влияние оперативного лечения образований яичников на репродуктивную функцию женщин. Любое воздействие на яичник может привести к ответной реакции и отразиться на деятельности репродуктивной системы, а операционная травма яичника может приводить к гормональному дисбалансу [ЕМ.Вихляева и соавт., 2000, Р.Г.Гатаулина, 2003]. Последствия резекции яичника или односторонней аднексэктомии в литературе освещены недостаточно, а имеющиеся сведения противоречивы. По данным различных авторов, фертильность пациенток после операций на яичниках частично нарушается, а в некоторых случаях бесплодия, имевшего место до операции, наоборот восстанавливается. Недостаточно изучены результаты реабилитационного лечения после операции на яичнике, нет сведений о коррекции нарушений иммунной системы у этих больных.

Коррекцию иммунного статуса проводили в послеоперационном периоде назначением иммуномодуляторов (иммуномодулин, тимоген, тималин, тимоптин) в зависимости от результатов исследования на индивидуальную чувствительность к иммунокорректорам. Кроме того, применяли препарат системной энзимотерапии – вобензим по 3 таблетки х 3 раза в день в течение 45 дней.

В реабилитационное лечение были также включены оральные контрацептивы, которые пациенты принимали в течение не менее 2-х месяцев. Через 2 месяца после лечения почти все показатели иммунограммы приблизились к контролю. В случаях выявления дисбаланса в иммунограмме

после первого курса лечения больным назначался второй курс иммуномодуляторов, что постепенно привело к нормализации показателей, относительному снижению величины онкомаркера СА-125.

При проспективном исследовании у пациентов, получавших иммуномодулирующую терапию, в течение 18 месяцев после операции рецидивов не выявлено. Это свидетельствует об эффективности иммунокоррекции в послеоперационном периоде с целью профилактики рецидивов образований яичников.

Таким образом, у больных с ДОЯ и ООЯ отмечен дисбаланс показателей иммунограммы по сравнению с контрольной группой, больше выраженный у больных с ДОЯ, а репродуктивная функция больных с опухолями яичников зависит от деятельности гипоталаймо-гипофизарно-яичниковой системы. Проведение оперативного и реабилитационного лечения в одной трети случаев способствовало восстановлению репродуктивной функции, что указывает на участие опухолевого процесса в возникновении бесплодия. У пациенток 1-группы первичное бесплодие встречалось несколько чаще, чем вторичное. При этом длительность бесплодия была достаточно большой до проведения оперативного лечения по поводу образования яичника.

Нарушения со стороны иммунной системы в виде дисбаланса некоторых показателей иммунограммы, особенно у больных с бесплодием свидетельствуют об участии иммунной системы в развитии ДОЯ и ООЯ, что согласуется с данными литературы [3,4]. Повышение апоптоза лимфоцитов, вероятно, способствует нарушению процессов роста, развития и созревания фолликулов и желтого тела яичника.

Это нашло свое подтверждение и при анализе гормональной функции у больных с ДОЯ и ООЯ, более выраженные нарушения выявлены у больных с бесплодием на фоне ДОЯ и ООЯ. Отмеченное у больных обеих групп повышение уровня тестостерона, вероятно, имеет яичниковое происхождение и может указывать на ферментативную недостаточность, а

также объясняет повышенное содержание пролактина в сыворотке больных [6]. Кроме того, повышение соотношения ЛГ/ФСГ выше, чем в контрольной группе и, особенно у больных 1-группы с бесплодием, указывает на нарушение обратной связи. Такое повышение соотношения гонадотропных гормонов характерно для синдрома поликистозных яичников. Однако и у больных 1-группы бесплодие также характеризовалось ановуляцией и изменением уровня гормонов. Нередко восстановление детородной функции наступает после оперативного лечения путем хирургической лапароскопии и цистэктомии спонтанно или после реабилитационной терапии, что согласуется с данными литературы [7,8,9].

После проведения оперативного лечения в объеме лапароскопии и цистэктомии нами проведены проспективные исследования за восстановлением репродуктивной функции у 20 пациенток в течение 1 года. Беременность наступила после прекращения оральных контрацептивов у 7 пациенток (35%). Остальным пациенткам были назначены циклическая гормональная терапия, повторные курсы рассасывающей терапии и системной энзимотерапии, после чего забеременели еще 5 (25%) пациенток.

Таким образом, восстановление у больных показателей иммунной системы и гормональной функции после удаления ДОЯ или ООЯ, а также восстановление репродуктивной функции у части больных позволяет связать развитие бесплодия у этих больных с наличием образования яичника.

1. Дисбаланс показателей иммунной системы у больных с ДОЯ и ООЯ и восстановление их после оперативного и реабилитационного лечения свидетельствуют об участии иммунной системы в развитии образований яичника и бесплодия у таких больных.

2. В развитии бесплодия у больных с доброкачественными опухолями яичников имеет значение нарушения функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, которое характеризуется повышением пролактина, относительным снижением ФСГ, снижением прогестерона и выраженным повышением тестостерона.

«УТВЕРЖДАЮ»
Руководитель Учреждения,
В котором проведено внедрение
« »-----2009г.

Акт внедрения

1. Наименования предложения : Изучение гормональной функции, состояния иммунного статуса с эпителиальными опухолями и опухолевидными образованиями яичников.

2. Предложено – Ташкентской Медицинской Академией
700109 , г. Ташкент , Сабир Рахимовский район, улица Фаробий, 2

3. Источник информации: методические рекомендации

4. Где и когда внедрено

(наименование лечебного учреждения)

(дата начала внедрения)

5. Результаты применения метода за период с -----до-----

Положительные (количество наблюдений)-----

Неопределенные (количество наблюдений)-----

Отрицательные (количество наблюдений)-----

6. Эффективность внедрения (результаты обследования иммунного статуса, онкомаркера СА-125, апоптоза, определение эффективности применяемого метода исследования для распознавания характера образования в дооперационном периоде и сопоставление с гистологическим результатом и др. показатели).

7. Замечание, предложения

Дата-----Подпись-----