

Рецидивы эндометриоидных кист: факторы риска и профилактика

Т.С. Качалина, А.Н. Зиновьев, М.Е. Зяблова

Статья посвящена одному из наиболее обсуждаемых вопросов в современной гинекологии – проблеме рецидивирования эндометриоидных кист. Рассматриваются факторы риска развития рецидива, особенности эндометриоидных кист, склонных к рецидиву, а также принципы гормональной терапии в послеоперационном периоде. Отмечается целесообразность проведения гистологической оценки типа эндометриоидных кист, иммуногистохимического исследования с определением уровня экспрессии маркеров пролиферации, апоптоза и неоплазии. Некоторые перспективы связываются с поиском генов, сопряженных с риском возникновения рецидивов эндометриоидных кист.

Ключевые слова: эндометриоидные кисты, рецидивирование, гормональная терапия

Как известно, наиболее частое диагностируемое проявление эндометриоза – это эндометриоидные кисты (ЭК) яичников. Их обнаруживают у 10–14% женщин, оперированных по поводу различных объемных образований органов малого таза.

Частота возникновения рецидивов эндометриоза после хирургического лечения через один-два года составляет 15–21%, в течение двух – пяти лет при адекватном удалении очагов – 12–30%, спустя пять лет – 36–47%, а через пять – семь лет – 50–55%. Чаще всего рецидив наблюдается при распространенном эндометриозе или невозможности удалить инфильтративные очаги в органах репродуктивной системы (узловые формы аденомиоза, ретроцервикальный эндометриоз с частичным или полным прорастанием стенки прямой или сигмовидной кишки, дистальных отделов мочеточников, мочевого пузыря и т.д.). Однако в этих случаях клиническое течение целесообразно квалифицировать

как прогрессирование заболевания, а не рецидив [1].

Факторы риска развития рецидива эндометриоидных кист

Существует множество факторов и особенностей течения болезни, по которым можно прогнозировать риск развития рецидива ЭК.

Наследственность. Риск развития рецидивирующего типа ЭК повышен, если у ближайших родственников (чаще по материнской линии) были злокачественные и доброкачественные заболевания гениталий, а также экстрагенитальные опухоли [2, 3]. Имеет значение и генетический фактор. Эпигенетические изменения в эндометриальных стволовых клетках, предназначенных для формирования различных органов и тканей малого таза, негативно влияют на экспрессию генов, которые кодируют стероидогенный фактор 1 и эстрогеновый рецептор бета. Эти эпигенетические изменения включают так называемое деметилирование – активацию и чрезмерную экс-

прессию стероидогенного фактора 1 и эстрогенового рецептора бета, играющих ключевую роль в патогенезе эндометриоза. Полагают, что генетическая предрасположенность к чрезмерной продукции стероидогенного фактора 1 и эстрогенового рецептора бета может приводить к развитию эндометриоза у женщин в любом возрасте. В ответ на воздействие провоспалительных веществ, особенно простагландина E_2 , стероидогенный фактор 1 связывается в эндометриоидных клетках со многими стероидогенными генами, включая ген ароматазы, следствием чего становится усиление образования эстрадиола. Эстрадиол с помощью эстрогенового рецептора бета стимулирует активность фермента циклооксигеназы типа 2, способствуя гиперпродукции простагландина E_2 . Связывание эстрогенового рецептора бета с промоторной зоной прогестероновых рецепторов снижает их экспрессию, становясь одной из причин развития резистентности к прогестерону [1].

Инфекционный фактор. У пациенток с рецидивирующим типом эндометриоза яичников в анамнезе часто имеется указание на хронический тонзиллит, перенесенные детские инфекции, такие как корь, скарлатина. Известно, что инфекционно-токсические заболевания оказывают опосредованное повреждающее действие на репродуктивную систему, снижая устойчивость организма к различным патогенным факторам и создавая фон для развития стойких метаболических нарушений [3].

Экстрагенитальная патология. Следует отметить, что у пациенток с рецидивами ЭК имеет место более выраженный характер экстрагенитальной патологии [4, 5]. В ее струк-



туре преобладают заболевания сердечно-сосудистой системы (17,3%), щитовидной железы (16,3%), желудочно-кишечного тракта (14,5%), гепатобилиарного комплекса (14,5%), центральной нервной системы (0,9%) [2]. Доказано, что слизистая желудка и кишечника способна синтезировать биологически активные вещества и гормональные соединения, инактивировать микробные и химические токсины, принимает участие в обеспечении иммунного ответа. В этой связи хронические заболевания органов желудочно-кишечного тракта сопровождаются замедлением метаболизма, что в свою очередь провоцирует пролиферативные изменения в органах-мишенях, в том числе в яичниках. Патология гепатобилиарного тракта способствует конъюгации эстрогенов и повышению уровня свободных эстрогенов. Это приводит к возникновению печеночной гиперэстрогении, которая может способствовать развитию дисгормональной гиперплазии в органах репродуктивной системы. Часто рецидивы ЭК сочетаются с ожирением и сахарным диабетом. Это объясняется развитием инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, которая способствует уменьшению синтеза в печени стероидсвязывающего глобулина, необходимого для выведения избыточных андрогенов. В условиях развития гиперандрогении усиливается активность фермента ароматазы и формируется гиперэстрогения – еще одно звено патогенеза эндометриоза [1].

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. У пациенток с рецидивами ЭК часто имеются указания на длительное бесплодие, медицинские аборт, самопроизвольные выкидыши [4]. В условиях многократно повторяющихся менструальных циклов менструальный рефлюкс (попадание некоторого количества эндометриальных клеток в брюшную полость через маточные трубы) становится универсальным фактором агрессии, ведет к резкому ослаблению иммунной системы и возникновению неадекватного ответа. Кроме того, в анамнезе рецидивирующие ЭК часто сочетаются с гиперпластическими процессами

эндометрия, клинически активным аденомиозом, миомой матки, хроническими воспалительными заболеваниями (эндометритом, аднекситом). Это связано с общностью патогенетических факторов: гиперэстрогенией, резистентностью к прогестерону, нарушением процессов апоптоза, накоплением провоспалительных факторов, нарушением соотношения простагландинов.

Клиническое течение. Для ЭК, склонных к рецидиву, характерны более выраженные клинические симптомы: гиперполименорея (65,1%), дисменорея (82,6%), диспареуния (82,6%) [2, 3]. При нерезидивирующем течении эти нарушения встречаются с частотой 8,2, 7,1, 15,3% соответственно. В половине случаев нерезидивирующих ЭК клинические проявления заболевания отсутствуют, а образования случайно обнаруживаются при проведении ультразвукового исследования. Существует мнение, что выраженность клинических симптомов коррелирует со степенью сосудистых нарушений, а также с наличием ЭК, инфильтративными формами эндометриоза и спаечным процессом малого таза. К наиболее частым признакам рецидивирующих ЭК относятся возобновление болевого синдрома и повышение уровня онкомаркера СА-125 в крови [2, 6].

Особенности эндометриоидных кист, склонных к рецидиву

При проведении дополнительных методов исследования выявлены следующие особенности ЭК, склонных к рецидиву.

Ультразвуковые критерии. Для ЭК, склонных к рецидиву, характерен умеренный и выраженный кровоток практически во всех отделах кисты. При этом максимальная скорость артериального кровотока достоверно выше, чем при нерезидивирующем варианте ЭК [3].

Лапароскопическая диагностика. Рецидивирующие ЭК в 100% случаев сочетаются с перитонеальным эндометриозом [7], в то время как нерезидивирующие – только в 38% случаев [3]. Кроме того, при рецидивирующем течении заболевания спаечный процесс той или иной степени

обнаруживается у всех пациенток, а поверхностные эндометриоидные образования яичников – у 28,8% [8].

Морфология. В настоящее время выделяют два вида ЭК: железисто-кистозный и кистозный. Железисто-кистозный вариант характеризуется наличием в стенке многочисленных желез и цитогенной стромы с разнообразными клеточными элементами, эпителием пролиферирующего типа, большим количеством артерий с тонкой гладкомышечной стенкой. Для кистозного варианта характерны отсутствие желез, фиброзированная строма, а также фиброзный и дистрофический эпителий, в стенке кисты определяются отдельные сосуды с утолщенными склерозированными стенками [9].

Существует мнение, что на основании изучения жалоб больной, данных ультразвукового исследования с цветным доплеровским картированием, определения уровня маркера СА-125 возможно предположить морфологический тип ЭК на дооперационном этапе. Так, железисто-кистозной форме свойственны незначительные размеры кисты, как правило не превышающие 4 см, наличие тонкой стенки, отсутствие четкой границы между новообразованной и здоровой яичниковой тканью, активная васкуляризация. При цветном доплеровском картировании регистрируются средняя скорость кровотока и низкие индексы периферического сосудистого сопротивления. В то время как у пациенток с кистозным вариантом образования имеют место размеры образования от 4,4 до 12 см, двойной контур, единичные локусы кровотока в области ворот, а в большинстве случаев кистозное образование аваскулярно. Кроме того, железисто-кистозный тип в 100% случаев сочетается со спаечным процессом, а также с эндометриоидными гетеротопиями инфильтративного характера. Следует отметить, что для пациенток с железисто-кистозной формой характерен более высокий уровень маркера СА-125 (в среднем 149,2 Ед/мл), в то время как у женщин с кистозным типом он колеблется в среднем на уровне 26,5 Ед/мл. Клиническая симптоматика более

выражена при железисто-кистозном варианте [7, 9].

Локализация и объем выполненного оперативного вмешательства. Рецидив чаще наблюдается у пациенток, перенесших двусторонние органосохраняющие операции и одностороннюю аднексэктомию [9, 10, 11].

Иммуногистохимическое исследование. У пациенток с рецидивирующим типом ЭК уровень маркера пролиферации Ki-67 повышен, экспрессия проапоптотического фактора СБ-95 низкая, иначе говоря, есть основание считать, что очаги эндометриоза яичников образуются из клеток эндометрия с высоким пролиферативным потенциалом и низким уровнем апоптоза. В строме рецидивирующих ЭК отмечаются усиление неангиогенеза и повышение экспрессии факторов роста, что приводит к более выраженному неангиогенезу и инвазии эндометриодных гетеротопий, а в последующем к развитию кровоизлияний в просвет образования и формированию полости кисты.

Гормональная терапия в послеоперационном периоде

Следует отметить, что гормональная терапия в послеоперационном периоде должна осуществляться дифференцированно с учетом репродуктивных планов пациентки [1]. Консервативная терапия агонистами гонадотропин-рилизинг гормона имеет преимущества: она восстанавливает репродуктивную функцию у больных эндометриозом, позволяет в некоторых случаях отказаться от выполнения радикальных операций, улучшает результаты консервативной терапии и качество жизни пациенток. Одной из особенностей применения агонистов гонадотропин-рилизинг гормона является rebound-эффект – после отмены терапии происходит активация гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, стимуляция овуляции и повышается вероятность наступления беременности [12, 13]. Кроме того, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона оказывают протективное действие, защищая недифференцированные герминогенные стволовые клетки, кото-

рые генерируют примордиальные фолликулы, сохраняют большой пул «дремлющих» примордиальных фолликулов, а также снижают синтез примордиального ростового фактора фолликулами, зависимыми от фолликулостимулирующего гормона [14].

Данные метаанализа 2010 г., в который вошли три рандомизированных клинических исследования (n = 165), показал, что назначение пациенткам с эндометриозом перед проведением программ вспомогательных репродуктивных технологий агонистов гонадотропин-рилизинг гормона с целью супрессии на срок от трех до шести месяцев повышает шансы наступления клинической беременности более чем в 4 раза [15].

Показаниями к терапии эндометриоза отечественным агонистом гонадотропин-рилизинг гормона Бусерелином-лонг ФС являются:

- распространенный эндометриоз (средней или тяжелой степени) до и/или после хирургического лечения;
- эндометриоз легкой степени и бесплодие после проведения хирургического лечения;
- эндометриоз любой степени тяжести при наличии клинических симптомов после хирургического лечения;
- отказ пациентки от операции;
- невозможность проведения хирургического лечения;
- отсутствие эффекта от назначения комбинированных оральных контрацептивов или прогестагенов.

В настоящее время существуют новые подходы к гормональной терапии эндометриоза, а именно применение препарата Бусерелин-лонг ФС с последующим длительным назначением диеногеста или приемом низкодозированных комбинированных контрацептивов в пролонгированном режиме.

Существует мнение, что комбинированные оральные контрацептивы не эффективны для лечения рецидива ЭК, поскольку эндометриоз является эстрогензависимым заболеванием, а комбинированные оральные контрацептивы содержат эстрогенный компонент, вследствие чего нельзя исключить потенциаль-

ную стимуляцию развития, прогрессирования и рецидивирования заболевания [1]. В этой связи комбинированные оральные контрацептивы следует назначать в непрерывном режиме для исключения пиков эстрогенов, а также для устранения симптомов эндометриоза. Некоторые авторы рекомендуют вместе с комбинированными оральными контрацептивами использовать диосмин (Флебодиа 600) для снижения выраженности гормонзависимой боли, поскольку эстрогены стимулируют выработку оксида азота и опосредованно способствуют расширению вен. Прогестагены также оказывают сосудорасширяющий эффект и могут усиливать боль при варикозном расширении вен нижних конечностей и малого таза [16, 17].

Эндометриодные кисты: клиническая практика

Нами проведен ретроспективный анализ медицинской документации за последние пять лет. Всего были изучены данные 121 пациентки, прооперированной в клинике по поводу ЭК яичников, в том числе 19 случаев в связи с рецидивами.

Оказалось, что соматический анамнез был отягощен в подавляющем большинстве случаев, причем преобладали патология желудочно-кишечного тракта и аутоиммунные заболевания. У всех пациенток с рецидивом ЭК в анамнезе имелись указания на частые инфекционные заболевания и наличие очагов хронической инфекции. В 70% случаев репродуктивный анамнез был отягощен бесплодием и невынашиванием беременности.

У подавляющего большинства пациенток с рецидивами ЭК перед операцией наблюдалась выраженная клиническая картина заболевания, в которой превалировал болевой синдром.

У всех пациенток с рецидивами ЭК имели место органосохраняющие операции, при этом выявлено сочетание ЭК с эндометриодными гетеротопиями по брюшине малого таза и спаечным процессом.

В послеоперационном периоде 26% пациенток с рецидивами ЭК не получали гормонального лечения.

12 пациенткам с рецидивирующей ЭК диаметром 5 см и более было проведено повторное хирургическое органосохраняющее вмешательство, в 11 случаях – кистэктомия, в одном – аднексэктомия с одной стороны и резекция с другой.

У семи пациенток с рецидивом ЭК (кисты меньше 3 см в диаметре) и планирующих беременность в ближайшее время вопрос об оперативном вмешательстве был решен отрицательно в связи с большим риском истощения яичников. С учетом протективного в отношении яичников эффекта и способности агонистов гонадотропин-рилизинг гормона

повышать вероятность наступления беременности при эндометриозе этим пациенткам была рекомендована патогенетическая терапия препаратом Бусерелин-лонг ФС на протяжении трех месяцев.

Заключение

Основываясь на данных литературы о факторах риска рецидива ЭК, мы полагаем, что в каждом случае в прогностических целях необходимо проводить гистологическую оценку типа ЭК (кистозный или железисто-кистозный вариант), иммуногистохимическое исследование с оценкой уровня экспрессии марке-

ров пролиферации, апоптоза и неангиогенеза. В перспективе после оперативного лечения необходим поиск генов, сопряженных с риском возникновения рецидивов ЭК. Это позволит не откладывать наступление беременности у женщин репродуктивного возраста после операции и безотлагательно решать вопрос о вспомогательных репродуктивных технологиях. При генетическом риске рецидива ЭК у женщин с реализованной репродуктивной функцией, по-видимому, целесообразно расширять объем оперативного вмешательства, возможно даже до радикальной операции. ❁

Литература

1. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М., 2013.
2. Борисова Е.А. Клинико-морфологические особенности эндометриоза яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
3. Унанян А.Л. Эндометриоз тела матки и яичников: новые аспекты патогенеза, клиники, лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007.
4. Дамиров М.М. Аденомиоз. М.: Бионом-Пресс, 2004.
5. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Клиническая трансвагинальная эхография. М.: Медицина, 1994.
6. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. М.: Медицина, 2006.
7. Ищенко А.И., Кудрина Е.А. Эндометриоз: диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.
8. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Коган Е.А. Рецидивирующий и нерезидивирующий эндометриоз яичников: клинико-патогенетические механизмы // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2011. № 2. С. 38–43.
9. Пашкова А.В. Клинико-морфологические параметры эндометриоза яичников, диагностика, терапия: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
10. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Генитальный эндометриоз: клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации. М., 1997.
11. Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриоидная болезнь. СПб.: Н-Л, 2002.
12. Jee B.C., Lee J.Y., Suh C.S. et al. Impact of GnRH agonist treatment on recurrence of ovarian endometriosis after conservative laparoscopic surgery // Fertil. Steril. 2009. Vol. 91. № 1. P. 40–44.
13. Lee D.Y., Bae D.S., Yoon B.K., Choi D. Post-operative cyclic oral contraceptive use after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment effectively prevents endometrioma recurrence // Hum. Reprod. 2010. Vol. 25. № 12. P. 3050–3054.
14. Blumenfeld Z., von Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy // Hum. Reprod. Update. 2008. Vol. 14. № 6. P. 543–552.
15. Sallam H.N., Garcia-Velasco J.A., Dias S., Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. Vol. 1. CD004635.
16. Исламова А.О. Хроническая тазовая боль у женщин с тазовым варикозом в практике врача-гинеколога // Медицинские аспекты здоровья женщин. 2012. № 6–7. С. 47–49.
17. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5thed. World Health Organization, 2015.

Relapsing Endometrial Cysts: Risk Factors and Prevention

T.S. Kachalina, A.N. Zinovyev, M.Ye. Zyablova

Nizhny Novgorod State Medical Academy

This paper is aimed at relapsing endometrial cysts, one of the most debatable issues in current gynecology. Risk factors of developing relapses, features of endometrioid cysts prone to recurrence as well as principles of using hormone therapy in post-surgery period are discussed. It is worthwhile to perform histology assessment of endometrioid cysts with immunohistological examination by measuring level of proliferative, apoptotic and neoangiogenesis markers. A search for genes related to risk of developing recurrent endometrioid cysts may be associated with some diagnostic perspectives.

Key words: endometrioid cysts, relapse, hormone therapy