

Міністерство освіти і науки України
Міністерство охорони здоров'я України
Сумський державний університет

В. І. Бойко, Н. В. Калашник, А. В. Бойко

**СУЧАСНІ ПІДХОДИ
ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
ДОБРОЯКІСНИХ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ**

Навчальний посібник

Рекомендовано вченою радою Сумського державного університету



Суми
Сумський державний університет
2019

УДК 618.11-006.5(075.8)

Б77

Рецензенти:

Ю. П. Вдовиченко – перший проректор, професор кафедри акушерства, гінекології і перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, член-кореспондент АМН України, доктор медичних наук, професор;

Т. Г. Романенко – доктор медичних наук, професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика

*Рекомендовано до видання
вченою радою Сумського державного університету
як навчальний посібник
(протокол № 9 від 21 лютого 2019 року)*

Бойко В. І.

Б77 Сучасні підходи до діагностики та лікування доброякісних пухлин яєчників : навчальний посібник / В. І. Бойко, Н. В. Калашник, А. В. Бойко. – Суми : Сумський державний університет, 2019. – 267 с.
ISBN 978-966-657-759-0

У навчальному посібнику розглядаються питання етіології, патогенезу, діагностики та сучасні погляди на лікувальну тактику пухлиноподібних уражень яєчників у жінок репродуктивного віку і дівчат-підлітків. Наведена нова концепція патогенетичних механізмів розвитку цієї патології на підставі вивчення особливостей клінічного перебігу, мікробіоценозу, вірусного інфікування, гормонального та імунного гомеостазу, анатомо-функціональних, морфологічних, імуногістохімічних, ультраструктурних особливостей пухлиноподібних уражень яєчників. Подані нові підходи до тактики лікування залежно від виду пухлиноподібного ураження яєчників та його розмірів. Навчальний посібник призначений для студентів медичних ЗВО, лікарів та науковців.

УДК 618.11-006.5(075.8)

© Бойко В. І., Калашник Н. В., Бойко А. В.,
2019

ISBN 978-966-657-759-0

© Сумський державний університет, 2019

ЗМІСТ

	С.
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1 ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПУХЛИНОПОДІБНИХ УРАЖЕНЬ ЯЄЧНИКІВ.....	8
1.1 Сучасні погляди на етіологію та патогенез пухлиноподібних уражень яєчників.....	8
1.2 Діагностика та лікування пухлиноподібних уражень яєчників.....	41
РОЗДІЛ 2 КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ТА АНАТОМО- ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЯЄЧНИКІВ, МАТКИ І МАТКОВИХ ТРУБ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ПУХЛИНОПОДІБНИМИ УРАЖЕННЯМИ ЯЄЧНИКІВ.....	68
2.1 Клінічна характеристика.....	68
2.2 Ехографічне оцінювання стану органів малого таза в пацієнток із пухлиноподібними ураженнями яєчників.....	73
2.3 Ендоскопічне оцінювання стану органів малого таза в жінок із пухлиноподібними ураженнями яєчників.....	93
РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТА ВІРУСНОГО НАВАНТАЖЕННЯ БІОЛОГІЧНИХ СЕРЕДОВИЩ ПАЦІЄНТОК ІЗ ПУХЛИНОПОДІБНИМИ УРАЖЕННЯМИ ЯЄЧНИКІВ.....	103
3.1 Мікробіоценоз статевих шляхів у жінок із пухлиноподібними ураженнями яєчників.....	103
3.2 Особливості експресії антигенів вірусу генітального герпесу в епітелії статевих шляхів та концентрації імуноглобулінів у сироватці крові у жінок із пухлиноподібними ураженнями	

яєчників.....	113
3.3 Ступінь експресії антигенів вірусу генітального герпесу в капсулах пухлиноподібних уражень яєчників та кореляційні зв'язки з вірусним навантаженням в органах-мішенях.....	130
3.4 Морфологічні, гістохімічні та ультраструктурні особливості пухлиноподібних уражень яєчників на фоні інфікування генітальним герпесом.....	149
РОЗДІЛ 4 ІМУНОЛОГІЧНИЙ СТАТУС У ЖІНОК ІЗ ПУХЛИНОПОДІБНИМИ УРАЖЕННЯМИ ЯЄЧНИКІВ.....	161
РОЗДІЛ 5 ГОРМОНАЛЬНИЙ ГОМЕОСТАЗ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ІЗ ПУХЛИНОПОДІБНИМИ УРАЖЕННЯМИ ЯЄЧНИКІВ.....	173
РОЗДІЛ 6 МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ ТА ЇХ РЕЦЕПТОРНИЙ АПАРАТ У ЖІНОК ІЗ ПУХЛИНОПОДІБНИМИ УРАЖЕННЯМИ ЯЄЧНИКІВ.....	184
РОЗДІЛ 7 ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТОК ІЗ ПУХЛИНОПОДІБНИМИ УРАЖЕННЯМИ ЯЄЧНИКІВ.....	217
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	248

ВСТУП

Репродуктивне здоров'я є невід'ємною складовою частиною здоров'я нації в цілому і має стратегічне значення для забезпечення сталого розвитку суспільства та підтримання національної безпеки держави. Актуальність цієї проблеми зумовлена передусім погіршенням демографічної ситуації в Україні [1].

В умовах сьогодення процеси нормального функціонування жіночої статевої системи, без яких неможливою є поява здорових поколінь, розглядають як один із найважливіших показників здоров'я суспільства у цілому [2]. Впродовж останніх двох десятиліть серед гінекологічної патології, особливо у жінок репродуктивного віку, невинно зростає частота об'ємних уражень яєчників, яка, за літературними даними, становить 19–25 % від усіх гінекологічних захворювань [3].

Пухлини та пухлиноподібні ураження яєчників можуть виникати в будь-якому віці жінки – від періоду внутрішньоутробного розвитку до глибокої старості, однак у дітей найчастіше ці утвори трапляються в пубертатному віці. У структурі гінекологічної захворюваності юнацького віку питома вага пухлин та пухлиноподібних уражень яєчників, за даними різних авторів, становить, від 1 до 4,6 %. За даними профілактичних оглядів, частота їх виявлення становить 1,7 % у популяції [2].

Серед доброякісних пухлин виділяють особливу групу (класифікація ВООЗ) – пухлиноподібні ураження яєчників (ППУЯ). До ППУЯ належать: фолікулярні кісти (ФК), кісти жовтого тіла (КЖТ), ендометріюїдні кісти (ЕК), параоваріальні кісти (ПК), запальні зміни яєчників [1].

Пухлиноподібні ураження яєчників є досить

поширеною патологією, вони займають друге місце серед новоутворень репродуктивної системи жінки. Останніми роками спостерігається чітка тенденція до збільшення їх частоти в структурі гінекологічної захворюваності з 6–11 % до 19–25 %. У клінічній практиці найчастіше виявляються ФК (83 %), КЖТ (5 %), ЕК (10 %) та ПК (10 %) [4].

Серед пухлин жіночих статевих органів ця патологія займає 2-ге місце, а в структурі невідкладної гінекологічної патології – 2–3-тє місця. Серед жінок репродуктивного віку до 11–12 % лапаротомій виконується з приводу пухлин та ППУЯ [2]. У структурі доброякісних пухлин та ППУЯ фолікулярні кісти становлять близько 17–30 %.

За даними клінічних досліджень, у період статевого дозрівання пухлиноподібні ураження становлять від 9,8 до 14,6 %, при цьому фолікулярні кісти становлять до 78,1 % від усіх пухлиноподібних уражень яєчників, діагностованих у дівчат 8–16 років. Частіше пухлиноподібні ураження яєчників трапляються у дівчат віком 12–15 років (55,8 %) порівняно з дівчатками 3–7 років, у яких питома частка цих захворювань становить 8,75 % [3,4].

Пухлиноподібні ураження яєчників є серйозними медичними, соціальними та економічними проблемами. Найбільш значущі ускладнення – порушення репродуктивної та сексуальної функцій, хронічні тазові болі, розрив та перекручення кісти, схильність до рецидивів. Оперативні втручання на яєчниках призводять до незворотної втрати їх функціонального резерву, що в подальшому сприяє розвитку гіпофункції яєчників, ановуляції та безплідності [4].

На сучасному етапі проблема виникнення новоутворень яєчників, незважаючи на значні успіхи

сучасної медицини, залишається невирішеною. Питання генезу ППУЯ до цього часу є предметом дискусій [1]. Своєчасне виявлення яєчникових новоутворень, встановлення правильного діагнозу та вибір методу лікування є досить складними процесами, що потребують подальшого вивчення [2].

Між істинними пухлинами та ППУЯ існує лише зовнішня подібність, однак їх патоморфологічна сутність є дуже відмінною, що обумовлює необхідність індивідуалізації лікувальних заходів у кожному конкретному випадку [2].

Відсутність специфічної симптоматики, наявність тенденції до росту та виникнення гіперпроліферативних змін диктують необхідність визначення нових аспектів патогенезу цієї патології, розроблення діагностичного алгоритму та диференційованого підходу до методів лікування [3, 4].

РОЗДІЛ 1 ЕТИОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПУХЛИНОПОДІБНИХ УРАЖЕНЬ ЯЄЧНИКІВ

1.1 Сучасні погляди на етіологію та патогенез пухлиноподібних уражень яєчників

Фолікулярні кісти та кісти жовтого тіла яєчника – це пухлиноподібні процеси, що виникають унаслідок накопичення рідини в кістозно-атрезуючому фолікулі або жовтому тілі за відсутності істинного бластоматозного росту [5].

Ендометріюїдні кісти виявляються, за літературними даними, в 21,9–60,0 % випадків та являють собою один із проявів ендометріозу – гормональнозалежного захворювання, що розвивається на тлі порушеного гормонального та імунного гомеостазу. У зв'язку з широким упровадженням у гінекологічну практику лапароскопічного методу діагностики та лікування встановлено, що в популяції зовнішній генітальний ендометріоз трапляється у жінок із безплідністю більш часто, ніж у фертильних жінок. У пацієток із ППУЯ в поєднанні з безплідністю ЕК яєчників виявляються у 42,3 % [6].

Досягнення сучасної науки дають можливість визначити особливості розвитку того чи іншого складного патологічного процесу в організмі, формуючи своє розуміння найбільш загальними та основними ланками патогенетичних механізмів його розвитку [7]. Порушення механізмів нормального клітинного поділу (проліферації) є основою патогенезу гіперпластичних патологічних процесів, прогрес яких може призводити до розвитку різних передпухлинних та пухлинних станів [5].

Виділяють чотири основні ланки патогенезу

гіперпластичних (диспластичних) та неопластичних захворювань: патологічну клітинну проліферацію, пригнічення апоптотичної клітинної загибелі, патологічний неоангіогенез та підвищення інвазивної клітинної активності [8]. У свою чергу, аномально висока клітинна проліферація є результатом активації естроген-залежного внутрішньоклітинного сигнального каскаду, що активується ростовими факторами, а також порушеннями механізмів нормального клітинного поділу (клітинного циклу) [8].

Одним з основних факторів, що провокує підвищену клітинну проліферацію, є гормональний. За даними багатьох наукових досліджень, встановлено абсолютно чіткий взаємозв'язок рівня зростання пухлин жіночих статевих органів та ендокринно-обмінних порушень [2, 3]. Фундаментальні дослідження останніх років дозволили охарактеризувати діяльність репродуктивної системи на рівні гіпоталамус – гіпофіз – яєчники, що дало можливість установити важливу роль у виникненні ППУЯ порушень гормонального гомеостазу. Великого значення надають регуляції нейрогуморальних та ендокринних порушень [9].

Відомо, що патологічні зрушення гормонального гомеостазу виникають в організмі задовго до клінічної маніфестації захворювання [9]. Незважаючи на множинні цілеспрямовані дослідження в цій галузі, багато аспектів є до кінця не з'ясованими.

Естрогени та прогестерон є стероїдними гормонами, які займають особливе місце в забезпеченні життєдіяльності жіночого організму. Одна з провідних функцій цих гормонів – регуляція розвитку і функціонування жіночих статевих органів, зокрема яєчників [8, 9]. Для репродуктивного циклу є

характерними дві закономірності: експресуюча секреція естрогенів у фазі селекції та розвитку фолікулів і продукція значної кількості прогестинів у секреторній фазі циклу [10].

Дані про причини виникнення фолікулярних кіст яєчників досить суперечливі. Більшість авторів пояснюють виникнення цих кіст яєчників порушенням гіпоталамо-гіпофізарної регуляції. Вважають, що їх розвиток може бути викликаний тривалим впливом фолітропіну, тривалою гіперестрогенізацією або просто монотонним впливом естрогенів, навіть їх знижених доз. Також встановлено, що ендогенна гіперестрогенізація є не лише причиною, а й наслідком виникнення ФК яєчників [11].

Ілюстративні прояви порушення процесів фолікулогенезу характеризуються значним зниженням кількості зріючих та атретичних фолікулів, максимальним індексом апоптозу клітин гранульози та пригніченням синтетичних процесів у клітинах яєчника, що підтверджується зменшенням інтенсивності гістохімічних реакцій [11].

Поява ФК та КЖТ у жінок репродуктивного віку не є випадковим явищем. Серед кіст жовтого тіла особливу увагу привертають текалютеїнові та гранульозолютеїнові, які є наслідком компенсаторно-приспосувальної реакції порушення фолікулогенезу за наявності недостатності лютеїнової фази на фоні зниженої продукції як естрогенів, так і прогестерону. З одного боку, поява КЖТ реалізує неспроможність лютеїнової фази, а з іншого – є підґрунтям до подальшого розвитку дисгормональних дисфункцій в організмі жінки [12].

На думку деяких авторів, тимчасове зниження естрогенної функції яєчників може бути наслідком запальних, інфекційних захворювань, недостатнього

харчування. Часто кісти яєчників виникають у жінок із недостатньою реалізацією генеративної функції, які перенесли спонтанні та численні штучні аборти. Ряд авторів відзначають значну кількість інфекційних та запальних захворювань у дитинстві та пубертатному періоді, що може зумовлювати порушення функціонального стану репродуктивної системи. Про це можуть свідчити такі розлади: пізнє настання менархе, порушення менструальної функції, зниження дітородної функції, високий відсоток безплідності [13]. Процес становлення менструальної функції, порушений у кожній десятій хворій з ППУЯ, у вигляді ациклічних маткових кровотеч, альгоменореї, гіперполіменореї, гіпоменструального синдрому може свідчити про патологічні зміни яєчників [14].

Роль гормонального фактора в процесах ініціації ендометріозу, за даними різних літературних джерел, остаточно не визначена. Резюмуючи результати своїх власних спостережень, багато дослідників акцентують увагу на тому, що саме ранні випадки ендометріозу зафіксовані лише в дівчаток 10–11-річного віку, коли гормональна система вже забезпечує появу менструацій. Циклічна секреція яєчникових стероїдних гормонів створює середовище, необхідне для подальшого розвитку ендометріїдних імплантатів та підтримання їх функціональної активності [13].

При визначенні рівнів гормонів (ЛГ, ФСГ та естрогенів) у сироватці крові та пунктатах кіст яєчників було зафіксовано збільшення рівня гонадотропних гормонів, у пунктаті кіст концентрація естрадіолу становила >100 пг/мл [11].

Згідно з літературними даними розвиток ендометріїдної кісти яєчника відбувається на тлі

двофазового овуляторного циклу при підвищеній базальній секреції ЛГ та ФСГ як у фолікуліновій, так і в лютеїновій фазі циклу з появою додаткових піків секреції ЛГ та ФСГ, що перевищують за величиною овуляторний пік. Можливо, підвищення концентрації ЛГ під час фолікулінової фази циклу призводить до порушення фолікулогенезу, внаслідок цього не відбувається адекватної секреції стероїдних гормонів в яєчниках, а саме естрогенів, прогестерону і тестостерону. Це, у свою чергу, може створювати несприятливі умови для дозрівання яйцеклітини і тим самим стати причиною безплідності [12].

Прибічники гормональної теорії розвитку ендометріозу пов'язують його виникнення з порушенням регуляції в системі «гіпоталамус – гіпофіз – яєчники». Враховуючи те, що процеси проліферації та секреторної трансформації ендометрія регулюються стероїдними гормонами, на думку дослідників, порушення секреції гонадотропних гормонів та стероїдогенезу в яєчниках (хаотичні пікові викиди ЛГ та ФСГ, зменшення базального рівня прогестерону, гіперестрогенія) створюють необхідні передумови для розвитку ендометріїдних імплантатів та підтримання їх активного стану. Зокрема, за наявності ендометріозу яєчників секреція ФСГ підвищувалася порівняно з величиною циклічного піку в здорових жінок, у 4–6 разів [13].

За деякими даними, за всіх локалізацій ендометріозу в більшості хворих діагностовано порушення ритму та секреції ЛГ та ФСГ, зокрема, більш часто у вигляді підвищення секреції, ніж її зниження, і більшою мірою ФСГ, ніж ЛГ [9]. Також існує думка про патогенетичне значення гіперестрогенії у хворих з ЕК яєчників. При цьому концентрація естрогенів може не

лише перевищувати нормативні показники в кілька разів, а й відзначається порушення звичайної динаміки їх умісту за типом хаотичної секреції. Крім того, виникає динамічний дисбаланс виділення гормону жовтого тіла, що виявляється недостатністю лютеїнової фази [13].

Деяко відмінними є інші наукові повідомлення, за результатами яких середні рівні ЛГ, ФСГ, прогестерону, естрогенів, пролактину, кортизолу та їх циклічна динаміка у жінок із зовнішнім ендометріозом істотно не відрізнялися від контрольних значень. Винятком є діагностована в більшості пацієнок з ендометріозом підвищена концентрація прогестерону в перші дні менструації, що розглядається як фактор, що сприяє виживанню життєздатних клітин ендометрія [14].

Однією з частих причин порушення циклічної функції яєчників у пацієнок із ППУЯ є гіперандрогенія, що є підґрунтям до визначення концентрації тестостерону, ДЕАС, 17 α -гідроксипрогестерону (17 α -ОНП) та коефіцієнта 17 α -ОНП/П у сироватці крові [15, 16].

Останнім часом провідну роль у патогенезі порушень гормонального гомеостазу відіграють інсулінорезистентність та гіперінсулінемія. Згідно із сучасними уявленнями гонадотропіни гіпофіза не є єдиними регуляторами репродуктивної функції. Синтез андрогенів в яєчниках (в клітинах теки та сіроми) відбувається також під впливом інсуліну, інсуліноподібного та інших факторів росту [17].

Інсулін має цілий ряд інших біологічних ефектів, пов'язаних із функцією яєчників. У разі гіперінсулінемії та інсулінорезистентності спостерігаються зміни синтезу стероїдних гормонів в яєчниках, що призводять до збільшення продукції андрогенів та сприяють розвитку синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). Крім того,

інсулін пригнічує продукцію статевих стероїдзв'язувальних глобулінів у печінці, що призводить до збільшення в крові біологічно активних фракцій вільних тестостерону та естрадіолу [16, 17]. Існує думка, що одним із ключових онтогенетичних механізмів є вибіркова резистентність до інсуліну, при цьому специфічні тканини-мішені (скелетні м'язи, гепатоцити, жирова тканина) втрачають чутливість до інсуліну. На відміну від них гіпоталамус не втрачає чутливості до інсуліну, і, як наслідок, можуть виникати порушення ритму та рівнів синтезу рилізінг-гормонів. Останніми роками вважається доцільним визначення концентрації С-пептиду як маркера інсулінорезистентності в сироватці крові у жінок з ППУЯ [17].

Таким чином, на думку ряду авторів, у хворих із ППУЯ мають місце порушення взаємозв'язків у системі «гіпоталамус – гіпофіз – яєчники», що сприяє подальшому розвитку захворювання [12, 14].

На сьогодні не вирішено питання про роль самого ППУЯ в гормональному дисбалансі, що можливо лише за безпосереднього вивчення секреторної функції самої кісти [16]. Значна кількість публікацій присвячена порівняльному вивченню гормонального спектра сироватки крові та фолікулярної рідини при СПКЯ, в той час як інші ППУЯ залишаються поза увагою авторів. Ці дані необхідні для вибору адекватної терапії, попередження прогресування та рецидивів захворювання [18, 19].

Розлади циклічної секреції гонадотропінів перешкоджають їх накопиченню в гіпофізі та ліквідують можливість овуляторного викиду ФСГ та ЛГ, що може призводити до хронічної ановуляції, синтезу якісно змінених естрогенів, гіперплазії тека-клітин і відповідно –

до розвитку фолікулярної кісти [20].

Практично не з'ясована роль тканинних гормональних систем, а саме ізокринної (дифузної) ендокринної APUD-системи в розвитку деяких типів гормонально нечутливих ретенційних утворів [21].

APUD-система (Amine Recursare Uptake and Decarboxylation) – це система світлих клітин (апудоцитів), здатних внутрішньо накопичувати біогенні аміни, здійснювати їх подальше декарбоксілювання та продукувати поліпептидні гормони. Клітини APUD-системи не утворюють самостійного органа, розміщуються дифузно або окремими групами (одиничні гормонопродукуючі клітини) серед клітин різних органів та в пов'язаних із ними ендокринних залозах. Різні за локалізацією та походженням клітини APUD-системи мають однакові та функціональні ознаки. Секреторні продукти апудоцитів можуть здійснювати різноманітні місцеві (паракринні) і дистантні (ендокринні) ефекти [22].

Регуляція гормонального впливу на яєчники забезпечується опосередкованою діяльністю специфічних генів та їх відповідними рецепторами. Рецептори стероїдних гормонів – протеїни – специфічно та вибірково зв'язуються зі стероїдами після їх проникнення в клітину та визначають їх біологічні ефекти [23, 24]. Активація при зв'язуванні з гормоном призводить до дисоціації комплексу рецептор – білок теплового шоку та димеризації рецептора. Димер має властивість зв'язуватися з відповідною, строго специфічною для стероїдів, послідовністю ДНК, що забезпечує їх індивідуальну селективність. Більша частина гормон-рецепторних комплексів дисоціює та інактивується. У цитоплазму повертається вільний стероїд та інактивований ядерними фосфатазами рецептор. Основним фізіологічним регулятором експресії ядерних рецепторів усередині

клітин-мішеней є рівень вільних циркулюючих гормонів [25].

Дані літератури щодо динаміки рецепторів стероїдних гормонів в яєчниках упродовж менструального циклу є суперечливими. Однак більшість науковців вважають, що в динаміці перебігу фізіологічного менструального циклу вміст в яєчниках рецепторів до естрогенів та прогестерону змінюються відповідно до коливань гормонів у сироватці крові [26]. Проникаючи в клітину, естроген активує естрогеновий рецептор, що локалізується в цитоплазмі в неактивному стані. Взаємодія гормону з рецептором ініціює його активацію та сприяє проникненню в ядро. В ядрі гормон-рецепторний комплекс стимулює експресію естрогенозалежних генів, більша частина з яких безпосередньо контролює клітинну проліферацію та підвищує чутливість клітин до факторів, що активують гіперпластичні процеси [27, 28].

Одночасно з проліферацією клітин епітелію естрогени стимулюють розвиток фолікулярного апарату яєчників та синтез рецепторів до естрогенів і прогестерону, безпосередньою взаємодією з якими й здійснюється багатогранний вплив гормонів на клітини [29]. Водночас відомо, що гіперпроліферативні процеси можуть виникати і на тлі нормальної (чи близької до нормальної) концентрації естрогенів. У таких випадках провідна роль у патологічній стимуляції клітинного поділу гормонозалежного органа відводиться підвищеним локальним рівням естрогенів, особливо за умови активної проліферації [30].

Естрадіол посилює синтез власних рецепторів, рецепторів прогестерону та рецепторів андрогенів. Прогестерон посилює синтез власних рецепторів та пригнічує синтез рецепторів естрогенів. Таким чином, кількість певного виду рецепторів залежить не лише від

умісту відповідного активного гормону в крові, а й від концентрації стероїдів інших класів [31, 32]. Для прогестерону характерна висока спорідненість до своїх рецепторів, однак створений при цьому комплекс дисоціюється та інактивується досить швидко. Всі метаболіти прогестерону мають меншу спорідненість до його рецепторів, ніж він сам [30].

Певний інтерес становлять дані з вивчення естрогенових та прогестеронових рецепторів у вогнищах ендометріозу. Дослідники виявили низький вміст рецепторів до естрогенів та прогестерону в ендометріюїдних імплантатах порівняно з ендометрієм. Це свідчить про зв'язок порушень механізмів гормональної регуляції ендометрія та ендометріюїдних утворів з акцепцією гормональних сигналів [28].

Під час вивчення рецепторної системи ендометрія встановлено, що кількість цитоплазматичних та ядерних рецепторів в ендометрії хворих з ендометріозом значно менша, ніж у нормі. При дослідженні рецепторної мозаїки ендометріюїдних кіст та клінічними проявами зовнішнього генітального ендометріозу у 40 % обстежених діагностовані рецептори до прогестерону та глюкокортикоїдів, у 40 % – лише до прогестерону, а у 20 % випадків рецептори до цих гормонів були відсутні. В усіх обстежених не було виявлено рецепторів до естрогенів та андрогенів [29]. Наявність рецепторів до естрогенів у пухлині свідчить про її потенційну чутливість до препаратів антиестрогенового ряду [30].

Відомо, що синтез рецепторів прогестерону в пухлині індукується естрогенами, тобто наявність рецепторів до прогестерону є свідченням функціональної активності естрогенів. Наявність одного, а оптимально двох типів рецепторів у клітинах пухлин яєчників має прогностично позитивне значення як щодо питань

консервативного лікування, так і в аспектах ефективності хірургічної корекції, у профілактиці рецидивів [31, 32].

Отже, вирішальну роль у функціонуванні репродуктивних органів та їх пухлинних уражень відіграє не стільки абсолютне значення стероїдних гормонів, які діють на тканини-мішені органів репродуктивної системи, скільки їх рецептивність, тобто кількість функціонально повноцінних рецепторів до відповідних стероїдних гормонів [23–26].

Літературні дані свідчать про частий розвиток ППУЯ на фоні перенесених інфекційних захворювань придатків матки бактеріальної та вірусологічної етіології, що призводить до тимчасового зниження функції яєчників та порушення гормональних співвідношень в організмі жінки [33]. Ряд авторів наголошують на значенні вірусно-бактеріальної інфекції та запальних захворювань органів малого таза у виникненні ППУЯ. Під час обстеження пацієнок із тубооваріальними утворами в яєчниках діагностують кістозні зміни, основну масу яких становлять ФК та КЖТ [31, 32].

Доказом негативного впливу інфекційного фактора на яєчники є те, що за певної різноманітності типів ППУЯ в обстежених пацієнок із цією патологією має місце збіг таких параметрів, як хронічного персистувального запального процесу геніталій, наявності двох та більше збудників захворювань, що передаються статевим шляхом, дисбіозу вагінального біоптату, спайкового процесу органів малого таза [33].

Висока частота перенесених інфекційних та вірусних захворювань є преморбідним фоном для виникнення пухлин та ППУЯ [34, 35]. Останніми роками відбулися істотні зміни в етіологічній структурі запальних захворювань статевої системи. Зокрема, значно зросла частота запальних захворювань, обумовлених збудниками

«другого покоління» – хламідіями, уреоплазмами, мікоплазмами, вірусами [36, 37].

Останнім часом значна увага приділяється вивченню поширеності та ролі вірусів у структурі захворювань, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ). Серед гінекологічних хворих із запальними захворюваннями геніталій вірусна природа встановлена у 25,4 % випадків: генітальна герпетична інфекція – у 16,8 %, цитомегаловірусна – у 8,6 % [38].

Для вірусів характерна певна тропність до яєчникової тканини. У 92 % обстежених пацієнток із різними формами генітального ендометріозу діагностовано активацію персистувальних вірусів (CMV, ВПГ-1, -2), що відображено у відповідних титрах антитіл. Для ураження яєчникової тканини не є обов'язковою постійна персистенція вірусу в клітині. Він діє за принципом «моноударного механізму» («hit-and-run», тобто «вдарити та втекти») [37, 38].

Згідно з проведеними дослідженнями [39], спрямованими на визначення частоти вірусно-бактеріального інфікування 67 біоптатів пухлинної тканини (перша група) та 25 біоптатів морфологічної незміненої яєчникової тканини (друга група), частота вірусно-бактеріального інфікування в першій групі становила 38,8 % спостережень і була статистично вищою порівняно з другою групою, в якій становила 12 % спостережень. Крім того, в першій групі відзначалося підвищення частоти детекції ВПГ-2, що була в чотири рази вищою, ніж у другій групі. Значення частоти CMV-інфікування в обох групах достовірно не відрізнялися. Автори зазначають, що наявність вірусно-бактеріального інфікування в пухлино-зміненій тканині яєчника поряд із доведеною моноклональністю геному вірусу в клітині пухлини є підґрунтям для ствердження

про те, що вірусно-бактеріальна інфекція може бути кофактором пухлинного процесу.

Незважаючи на численні літературні дані про безсумнівну роль інфекційного процесу в генезі розвитку кіст яєчників, практично відсутні відомості про ступінь значущості різних збудників у виникненні цих патологічних новоутворень.

Запальний процес матки та її придатків супроводжується певними змінами яєчникових структур і зниженням ферментів стероїдогенезу в кірковій речовині яєчників. При цьому порушуються секреція яєчниками стероїдних гормонів, а також біосинтез простагландинів, яким надають основного значення у виникненні овуляції, що за механізмом зворотного зв'язку призводить до підвищення гіпоталамо-гіпофізарної активності [35–37].

Простагландини – це короткоживучі біологічно активні сполуки. Мала життєздатність обумовлює локальність їх дії. До негативних сторін дії простагландинів, окрім запалення та алергічних реакцій, відносять: участь у патологічному клітинному рості, зокрема в пригніченні апоптотичної загибелі клітин, у патологічному неоангіогенезі та інвазії, а також опосередкованому імуносупресивному впливі на організм [40].

За останні роки одержано багато наукових даних щодо участі імунних механізмів у генезі пухлинного росту, оскільки зміни імунного гомеостазу найбільше дозволяють трактувати основні патофізіологічні процеси [40]. На цей час сучасний рівень імунології дає можливість підійти до пояснення етіопатогенезу пухлин та ППУЯ з чітко аргументованих позицій. У складному комплексі виникнення захисних реакцій, що забезпечують життєдіяльність організму в цілому, імунній системі належить провідна роль. Стан імунної системи у хворих із

пухлинами та ППУЯ вивчав ряд науковців, однак ці праці є нечисленними, а їх результати – суперечливими [34].

Згідно з результатами багатьох наукових досліджень пухлинні процеси розвиваються в організмі на тлі зниження реактивності організму, сприяючи його поглибленню. З іншого боку, виникнення, прогресування і рецидивування пухлин та ППУЯ залежать від порушень функціонування імунної системи [41, 42].

Порівняльний аналіз показників імунітету залежно від характеру морфоструктури пухлини не виявив чітких закономірностей. Наведені дані наукової літератури свідчать про зміни ланок як гуморального, так і клітинного імунітету в цього контингенту пацієнток. Відзначається активація неспецифічної ланки імунної відповіді, а саме імунокомплексна активація моноцитів. На думку деяких науковців, коливання загальної кількості Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, імуноглобулінів в організмі більшою мірою залежить від стану гормонального гомеостазу і меншою – від наявності чи відсутності пухлинного процесу [38].

У хворих із безплідністю, які перенесли оперативні втручання з приводу ППУЯ, порушення закономірності динамічних змін субпопуляцій Т- та В-лімфоцитів обумовлене порушенням секреції гонадотропних та стероїдних гормонів (при ендометріозі констатовано зниження рівня Ig класів А, М, G) [39, 40].

За наявності пухлин яєчників має місце значне зниження відносної кількості та/або абсолютної кількості Т-лімфоцитів порівняно з контролем. Зменшення кількості Т-лімфоцитів та зниження їх функціональної активності в цих хворих залежить від гістотипу пухлини. Також існує думка, що пригнічення Т-клітинної ланки імунітету може призводити до накопичення пухлинних клітин, перешкоджаючи їх елімінації. Інші дослідники первинного значення надають взаємодії різних субпопуляцій

Т-лімфоцитів [41, 42].

Дані літератури свідчать про те, що наявність пухлинного процесу в яєчниках супроводжується змінами не лише клітинного, а й гуморального імунітету. При оцінці стану гуморального імунітету у пацієток з доброякісними пухлинами яєчників вказується на залежність його порушень від ступеня поширеності пухлинного процесу, відзначається дисглобулінемія, котра виражається в підвищенні продукції IgA, IgM, IgE та зниженні продукції IgG. Підвищення рівня IgM, за даними літератури, є ознакою порушення регуляторної функції Т-лімфоцитів-хелперів. За іншими даними, рівень IgG коливається в межах норми [43]. У пацієток з істинними пухлинами яєчників зміни рівнів імуноглобулінів менш виражені і проявляються в підвищенні концентрації IgG, тоді як рівні IgA та IgM коливаються в межах норми [35].

Важливу роль у координації функціонування імунокомпетентних клітин, індукції імунної відповіді та підтримці її активності відіграють система комплементу та лізоциму. За класичним варіантом, активація комплементу потребує наявності антитіл (імуноглобулінів) та цілого ряду білків сироватки крові (компонентів комплементу). У результаті їх взаємодії відбувається ланцюг послідовних реакцій, що призводить до лізису клітин, які несуть поверхневі антигени. У хворих як із пухлинами, так із ППУЯ виявлена знижена комплементарна активність. Це може бути пов'язано з попередженням розвитку аутоімуних реакцій при надходженні в кровообіг антигенного матеріалу [36, 37].

Таким чином, результати проведених досліджень засвідчують безпосередню участь імунних механізмів у патогенезі новоутворень яєчників. Однак при цьому необхідно відзначити, що певної конкретної концепції про характер та закономірності імунних змін в організмі за

наявності ППУЯ не сформовано.

Сучасні поглиблені дослідження реакції клітин на гормональний вплив дозволили виявити складну систему специфічних імунних факторів на контроль росту та диференціації різних видів клітин, тому імунопатогенезу пухлин та ППУЯ надають великого значення [38, 39]. Останніми роками проводять усе більше досліджень, присвячених участі ефекторних механізмів імунної системи в процесах репродукції (розвитку домінантного фолікула, дозріванні яйцеклітини, циклічних змінах ендометрія, імплантації, децидуалізації, розвитку ембріона та фізіологічному перебігу вагітності) [43].

Однією із зв'язувальних ланок нейроендокринно-імунної взаємодії є цитокіни – група білків, що секретуються та впливають на ріст і розвиток клітин. Ці розчинні фактори, основними продуцентами яких є Т-лімфоцити та макрофаги, відіграють роль міжклітинних медіаторів при імунній відповіді та інших фізіологічних і патологічних процесах в організмі. Майже для всіх цитокінів характерна так звана плейотропна дія, оскільки вони є поліфункціональними молекулами, що діють більше ніж на одну клітину-мішень і стимулюють у різних мішенях процеси росту, диференціювання, експресії певних поверхневих антигенів тощо. Саме завдяки впливу цих розчинних факторів можлива взаємодія клітин імунної системи та інших тканин і органів (зокрема, ендокринної системи) [43, 44].

Свою назву «цитокін» фактор некрозу пухлини отримав у 1975 році, завдяки своєму біологічному ефекту – здатності здійснювати цитотоксичну дію на пухлинну клітину в умовах *in vivo*. ФНП існує в двох формах: а та р. Здатний викликати *in vivo* геморагічний некроз деяких клітин пухлини, не пошкоджуючи нормальних. Водночас може спричинити шок, якщо його продукція обумовлена

бактеріальними ендотоксинами. ФНП-а – глікопротеїн із молекулярною масою 17 400 кДа. Його утворюють макрофаги, еозинофіли і натуральні кілери (14 % лімфоцитів). У сироватці здорових осіб він практично не визначається [35, 36].

Біологічна активність ФНО-d опосередкована його зв'язуванням зі специфічними мембранними рецепторами (ФНП-Р): 1-го типу (ФНП-Р55) і 2-го типу (ФНП-Р75), що експресуються на багатьох клітинах організму, включаючи поліморфно-ядерні лейкоцити, ендотеліальні клітини, кератиноцити та інші [45]. ФНП-Р55 виявляється в усіх ядерних клітинах макроорганізму та відповідає за більшість функціональних проявів ФНП. ФНП-Р75 виявляється лише на клітинах, що беруть активну участь у розвитку запальних реакцій (імунокомпетентні клітини, ендотеліальні клітини, фібробласти). Його роль полягає в посиленні дії ФНП через ФНП-Р55, що призводить до зниження рівня чутливості клітин та обумовлює їх реакцію на низькі дози ФНП. При дії ФНП на клітини виникає відщеплення поверхневих ФНП-Р з утворенням їх розчинних форм (рФНП-Р), які зберігають здатність зв'язуватися з ФНП і таким чином пригнічують його подальше зв'язування з поверхневими рецепторами клітин [46].

Зв'язування ФНП-а з відповідними рецепторами призводить до активації факторів транскрипції, які, у свою чергу, регулюють активність декількох генів, що кодуєть синтез прозапальних цитокінів та інших медіаторів запалення, а також індукує програмовану загибель клітин (апоптоз). Імуногістохімічні дослідження нормальних тканин без будь-яких змін унаслідок інфекційного агента показали, що, крім фізіологічних процесів, пов'язаних із ростом та диференціацією клітин, ФНП постійно виявляється в тимусі, селезінці, нирках, кишечнику,

печінці, а також в яєчниках, ендометрії та плаценті. Важливим є те, що клітини моноцитарного ряду як основні продуценти ФНП при запаленні не завжди є його джерелом за нормальних умов *in vivo*. Найбільш часто фізіологічна продукція ФНП має «ектопічну» локалізацію і в більшому ступені є характерною для клітин епітеліального походження. Така локалізація ФНП у клітинах з інтенсивним оновленням свідчить про його участь у репаративних процесах, пов'язаних із регуляцією клітинного росту та диференціювання [47-49].

Таким чином, прояв активності ФНП спостерігається у разі наявності структурно-функціональних змін окремих клітинних формувань унаслідок фізіологічних (регенерація, старіння) або патологічних (травми, інфекція, неоплазії) факторів [50].

Фактор некрозу пухлин (ФНП) є одним із цитокінів, що має плейотропну активність і здатний впливати не лише на клітини імунної системи, а й регулювати ріст, диференціювання та метаболізм різних типів клітин (зокрема, й клітин новоутворень). Умовно біологічну активність ФНП можна окреслити трьома основними напрямками: 1) участю в запрограмованій клітинній загибелі (ініціація та стимуляція апоптозу); 2) впливом на ріст та диференціювання різних типів клітин; 3) регуляцією ремоделювання позаклітинного матриксу та експресії молекул адгезії та інтегринів. Установлено, що ФНП здатний безпосередньо впливати на процеси репродукції [46, 47].

Відомо, що ФНП бере активну участь у функціонуванні яєчників. Він виявляється в динаміці менструального циклу: у фолікулах, що розвиваються, атретичних фолікулах, клітинах гранульози і теки, лютеальних клітинах жовтого тіла та зрілих ооцитах. Продукція ФНП гранульозолютеальними клітинами

посилюється під впливом ФСГ. На ранніх стадіях розвитку фолікула ФНП продукується ооцитами, сприяє міграції клітин прегранульози та їх акумуляції навколо ооцита. Викликаючи подальшу диференціацію клітин гранульози і теки, він стимулює синтез стероїдних гормонів та сприяє активному розвитку фолікула. На більш пізніх стадіях ФНП інгібує продукцію стероїдів клітинами теки і гранульози та сприяє формуванню клітин кумулюса. Поряд із цим він також активує синтез фолікулярних колагеназ, що призводить до руйнування овуляційної оболонки зрілого домінуючого фолікула та спричиняє атрезію решти фолікулів. Одну з провідних ролей ФНП відіграє в процесі розвитку жовтого тіла: стимулює його розвиток на ранніх стадіях, а в подальшому бере безпосередню участь у лютеолізісі. ФНП активує проліферацію гранульозолютеальних клітин та синтез прогестерону. В процесі диференціювання лютеїнові клітини здатні продукувати простагландини, що спричиняють регрес жовтого тіла. Водночас лютеїнові клітини набувають чутливості до цитолітичної дії ФНП [51].

ФНП-а також бере участь у регресії жовтого тіла. Незважаючи на те, що звичайним місцем його синтезу є моноцити та макрофаги, значна кількість ФНП-а визначена в ендотеліальних клітинах – компонентах жовтого тіла. Дослідженнями було встановлено, що в динаміці менструального циклу рівні мРНК, що кодує ФНП-а, не змінювалися, локально в жовтому тілі його рівень був нижчим у ранній лютеїновій фазі, значно підвищувався в пізню та знижувався після регресії. Після зниження рівня прогестерону та регресії жовтого тіла підвищувалася біологічна активність ФНП-а. Одержані дані свідчать, що для ФНП характерними є як лютеотропні, так і лютеолітичні властивості модулювати синтез

прозапальних цитокінів (зокрема, ФНП) імункомпетентними клітинами. Доведено, що прогестерон та естрогени у фізіологічних концентраціях пригнічують продукцію ФНП клітинами моноцитарного походження [52].

Прогестерон повністю блокує стимулювальний вплив ФНП на проліферативну активність лімфоцитів периферичної крові людини, а 17 β -естрадіол не має вираженого впливу на нього. При комбінації жіночих статевих стероїдних гормонів спостерігалася значна інгібіція стимулювального ефекту ФНП на проліферацію лімфоцитів периферичної крові. Вплив гормонів специфічний щодо цього цитокіну, оскільки він не проявляється щодо інших прозапальних цитокінів (ІЛ-1 та ІЛ-3) [43, 44].

ФНП-а виявляє численні імуномодулювальні та протизапальні ефекти, що мають фундаментальне значення в розвитку багатьох захворювань і патологічних станів: септичному шоці, автоімунних захворюваннях, ендометріозі, ішемічних ураженнях головного мозку, гострих ураженнях печінки та підшлункової залози, відторгненні трансплантата, пухлинах. На сучасному етапі розробляються методи використання моноклональних антитіл до ФНП для лікування септичних станів, запальних захворювань та пухлин. Усі ці стани потребують ретельного динамічного лабораторного моніторингу ФНП [45–49].

За останні роки дослідження запрограмованої загибелі клітин (апоптозу) стали одними з найбільш актуальних у сучасній науці. Незважаючи на велику кількість наукових праць, до цього часу остаточно не досліджені механізми апоптозу, не з'ясована регуляція апоптозу окремих клітин у багатоклітинному організмі [50–52].

Смерть біологічної клітини – це природний запрограмований процес, не пов'язаний із патологією, що генетично контролюється та характеризується мітохондріальною дисфункцією, активацією протеолітичних ферментів, специфічною фрагментацією ДНК, блебінгом цитоплазматичної мембрани та розпадом клітини на апоптотичні тільця [51–53].

Вважають, що основне призначення апоптозу як фізіологічного процесу полягає в підтриманні постійної кількості клітинних елементів в органах і тканинах та видаленні клітин, які пройшли свій життєвий цикл [53, 54]. На відміну від загибелі клітин при некрозі процеси апоптозу проходять в ядрі та цитоплазмі клітини при збереженні цілісності їх клітинної оболонки [45]. Апоптотична загибель клітин спостерігається за різних патологічних станів організму. Цим шляхом здійснюється загибель клітин в ендокринозалежних тканинах, при зміні балансу концентрації відповідного гормону [53]. Актуальність досліджуваного питання визначається взаємозв'язком порушень регуляції процесу запрограмованої загибелі клітини з більшістю захворювань. Дослідження та з'ясування конкретних порушень регуляції апоптозу дасть можливість визначити етіологію і патогенез багатьох захворювань і, як наслідок, – можливість корекції запрограмованої загибелі клітини. На сьогодні є загальноприйнятими положення: загибель клітини обумовлена апоптозом – є можливість терапевтичного втручання, якщо вона виникла внаслідок некрозу – немає [44, 49].

Апоптоз є фізіологічним процесом і основою постійної регенерації клітин, а його сповільнення або прискорення призводить до виникнення цілого ряду патологічних процесів. Проблема протипухлинного захисту організму полягає в урегулюванні процесів

тканинного гомеостазу та гіперплазії, що регулюються факторами росту, які відповідають за життєздатність клітин, та апоптозом як механізмом, що контролює розміри тканини. Пухлинний ріст є результатом дисбалансу між проліферацією клітин та їх апоптозом [50, 51].

Дослідження останніх років привели до формування принципово нових уявлень про механізм загибелі клітин як генетично запрограмований процес. В індукції цієї програми важлива роль належить білку p53. Мутація p53 виявляється за наявності пухлин, що швидко ростуть, та канцерогенезу [52, 53]. Згідно із сучасними дослідженнями p53 є важливим регулятором розвитку фолікула та жовтого тіла. Висловлюється думка про важливу роль p53 в генезі кіст яєчників. Підкреслюється безперечний взаємозв'язок стероїдогенезу, функціонування яєчника та апоптозу. Вивчення гормонів, генів регуляторів апоптозу та цитокінів, що впливають на апоптоз, в аспіраті кіст яєчника і крові дозволить визначити деякі ланки патогенезу кіст яєчників [55].

Супресор пухлини p53 надає клітинам із наявністю пошкодженої ДНК стану спокою та здійснює їх відновлення. При незворотному ушкодженні ДНК рівень p53 продовжує зростати, спричиняючи апоптоз «дефектних» клітин. Однак мутація p53 призводить до виникнення його так званої «дикої» форми, яка може зупинити процес апоптозу, що й відбувається у випадках малігнізації пухлини. Такі патологічні мутації p53 спостерігаються за наявності раку у 50 % випадків. Вважають, що мутований ген p53 є раннім маркером процесів малігнізації та пухлинної агресії [46, 47].

У трансформації клітин та рості пухлини важливу роль відіграє підвищення експресії інгібітора апоптозу Bcl-2, яка реалізується при експресії онкогену. За певних

умов Bcl-2 здатний спричинити як клітинну проліферацію, так і клітинну смерть. Так, наприклад, експресія Bcl-2 може підвищувати резистентність клітин пухлини до впливу фізичних факторів та хімічних речовин, у нормі індукуючи апоптоз [56]. Bcl-2-онкоген інгібує апоптоз, викликаний гормонами та цитокінами, що призводить до підвищення життєдіяльності клітини. Лікарські засоби, спрямовані на дезактивацію функції Bcl-2, здатні підвищувати чутливість пухлинних клітин до терапевтичної дії за рахунок повернення клітині здатності до апоптозу [57].

Блок Bax, що також входить до сімейства Bcl-2, формує димери Bax – Nix, які також посилюють дію активаторів апоптозу. Співвідношення Bcl-2/Bax визначає чутливість клітин до апоптотичних факторів і є «молекулярним перемикачем», що визначає, які саме процеси будуть виникати: ріст чи атрофія тканин [52, 54]. Проведені дослідження з визначення експресії Bcl-2 та Bax у жовтому тілі яєчників показали, що Bcl-2 експресується в гранульозолютеїнових, тека-лютеїнових та ендотеліальних клітинах. Подальші дослідження засвідчили наявність контрольованої людським хоріонічним гонадотропіном експресії Bcl-2 у жовтому тілі в динаміці менструального циклу. Визначення рівнів Bax у жовтому тілі довели низький його вміст у середині лютеїнової фази, підвищення рівня під час регресії жовтого тіла, що свідчить про відсутність вагітності [55, 56].

Наукові джерела свідчать про провідну роль програмованої клітинної загибелі в генезі кістоутворення, а також у процесах їх рецидивування [58]. Під час вивчення ролі апоптозу в розвитку ендометріозу встановлено зниження ступеня спонтанного апоптозу в еутопічному й ектопічному ендометрії хворих на

ендометріоз, а також значно більш виражене зниження маркерів апоптозу в ектопічному ендометрії, ніж в еутопічному. Це привело до висновку про те, що підвищена резистентність клітин ендометрія до апоптозу є фундаментальним моментом етіології й патофізіології ендометріозу. При ектопічному розміщенні ендометріальної тканини вона відрізняється від еутопічної за швидкістю проліферації, рівнем стероїдних гормонів, маркерів апоптозу. Знижена чутливість ендометріюїдних клітин до апоптозу сприяє десимінації й імплантації цих клітин в ектопічних місцях [45].

Зниження апоптозу значно більш виражене в залозистому епітелії, ніж у стромі хворих на ендометріоз. Вищевикладене може свідчити про підвищену здатність до виживання відторгнених клітин ендометрія, сприяти їх ектопічній імплантації, впливати на ріст і виживання ендометріюїдних вогнищ. У яєчникових ендометріюїдних гетеротопіях більш високий рівень апоптозу спостерігається в стромі, ніж у залозистому епітелії [59].

Базуючись на відомих знаннях про запрограмовану загибель клітини, існує широкий ряд препаратів, що дають можливість регулювати цей процес у різних типах клітин, тому дані про рецептор-опосередковану регуляцію апоптозу дозволяють використовувати їх для терапії гормонозалежних утворів [60, 61]. Ступінь стійкості клітин до апоптозу корелює зі стійкістю клітин до лікарських препаратів. Використання цих лікарських речовин дає можливість коригувати апоптотичні процеси, пригнічувати їх блокуючий вплив і при цьому підвищувати чутливість клітин до терапевтичного впливу на індукцію апоптозу [60]. Таким чином, вивчення механізмів регуляції різних етапів апоптозу дозволить певним чином впливати на його окремі етапи з метою їх регуляції або корекції.

Існують думки, що протипухлинна активність

прогестерону є наслідком індукції апоптозу в клітинах доброякісних та злоякісних пухлин. Відомо, що в програмованій смерті клітин важливу роль відіграють гени p53 та Bcl-2, які можуть бути втягнутими в апоптоз під дією прогестерону. Прогестерон значно гальмує проліферацію та викликає апоптоз при пухлинних ураженнях яєчників. Лікування прогестероном істотно підвищує експресію p53 в патологічно змінених клітинах яєчника, що свідчить про причасність p53 до процесів апоптозу [62]. Інгібіторами апоптозу також є підвищена продукція гонадотропних гормонів (ФСГ і ЛГ), їх невідповідна секреція, нагромадження факторів соматичної мутації клітин, старіння організму, порушення метаболізму та ін. [63–64].

Доведено, що ті самі фактори по-різному можуть впливати на апоптоз різних клітин: гормони є інгібіторами апоптозу для одних клітин та його індукторами – для інших. Також вивчена протилежна дія щодо регуляції апоптозу того самого гормону залежно від стадії диференціювання клітини. Так, естрогени є інгібіторами апоптозу епітелію матки на початку менструального циклу та його індукторами – наприкінці циклу. Інгібітором апоптозу епітелію матки наприкінці циклу є прогестерон [57, 58].

На сьогодні встановлено, що ряд речовин здатні активувати або сповільнювати розвиток апоптозу (індуктори й інгібітори) і в аспекті – ендометріозу. Серед основних інгібіторів апоптозу необхідно відзначити естрогени, андрогени, прозапальні цитокіни [59]. Особливого значення під час вивчення апоптозу надають можливостям використання з метою терапії інгібування або активації цього виду смерті клітин, оскільки лікарські засоби можуть пригнічувати або підсилювати апоптоз і тим самим посилювати чи сповільнювати прогресування

хвороби. Контролювання апоптозу є надзвичайно важливим завданням при створенні різних терапевтичних засобів [50, 61, 64]. Виникають нові терапевтичні можливості, пов'язані зі спробами лікувати захворювання, асоційовані з дисрегуляцією апоптозу, зокрема, маневрування процесами клітинної загибелі може бути використане в лікуванні пухлин та ППУЯ [65].

Серед факторів міжклітинної взаємодії важливу роль відіграють ростові фактори. Фактори росту (ФР) – поліпептидні гормони, що синтезуються неспецифічними клітинами організму; паракринним, ендокринним та аутокринним шляхом регулюють функціонування клітин у популяції (стимулюють або інгібують поділ та диференціювання різних клітин; взаємодіють зі специфічними рецепторами клітинних мембран; їм властива мітогенна, проліферативна, апоптоз-модульовальна та метаболічна активність [65, 66].

Система ФР вміщує: 1) поліпептидні ростові фактори; 2) специфічні клітинні рецептори; 3) зв'язувальні білки, що регулюють кількість РФ, які діють на клітинні мішені [65]. Існують різні шляхи дії ФР: 1) аутокринний – дія на клітини, що є їх безпосереднім джерелом; 2) паракринний – дія на клітини, розміщені поблизу продуцентів ФР; 3) інтракринний – ФР залишаються всередині клітини та безпосередньо діють як внутрішньоклітинні месенджери; 4) ендокринний – дія на віддалені клітини-мішені [66].

У патогенезі багатьох захворювань, зокрема пухлин та ППУЯ, одна з основних ролей відводиться процесам ангиогенезу. Відомо, що ангиогенез – це високорегуляторний багатостадійний процес формування капілярної сітки з ендотеліальних клітин. У нормі ангиогенез відіграє ключову роль у реалізації таких біологічних процесів, як ріст та розвиток фолікулів [59,

65]. Процес утворення нових судин є стадійним і проходить ряд послідовних етапів: після активації ендотеліальних клітин та деградації базальної мембрани посилюються їх проліферація та міграція через строму в позаклітинний матрикс, де частково проходить процес формування капілярів, а в подальшому приєднання до них гладком'язових клітин приводить до виникнення зрілих кровоносних судин [66].

У пухлинах існує підвищений рівень стимуляторів ангиогенезу: СЕФР, фактор росту фібробластів, тромбоцитарний фактор росту, ІЛ-8 та ін. [67]. До найбільш вивчених ростових факторів, що стимулюють ріст клітин, належать судинний СЕФР та ФНП-альфа, останній залежно від умов може бути як стимулятором, так і інгібітором клітинного росту [68].

Експресія гена, що кодує СЕФР, виникає під дією різноманітних стимулів, включаючи естрогени, епідермальний фактор росту, фактор росту некрозу пухлини ФНП-а, оксид азоту, гіпоксію та ін. [65].

СЕФР являє собою глікопротеїн із високими мітогенними властивостями щодо васкулярних ендотеліальних клітин, індукує судинний ріст та визначає проникність судинної стінки [66]. СЕФР міститься в тека-клітинах та мінімально ідентифікується в шарах гранульозних клітин. В атретичних фолікулах та інволютивному жовтому тілі експресія СЕФР не спостерігається. З іншого боку, експресія СЕФР регулюється лютеїнізуючим гормоном та відображає циклічну природу оваріального ангиогенезу [67].

Безперечно, основним проявом патологічного росту нових судин є пухлинний неоангиогенез. За відсутності формування сітки капілярних судин, які виникають уже при розмірі пухлини 1–2 мм, абсолютно неможливим є її подальший ріст. Доведено, що ангиогенна активність

пухлини обумовлена складним балансом між ангіогенними стимулами та природними інгібіторами ангіогенезу [69]. Прогресія пухлин характеризується ініціацією генетичних ушкоджень клітини, підвищенням гетерогенності за фенотипічними ознаками, провокацією патологічного неоангіогенезу та підвищеною здатністю до клітинної інвазії. За даними результатів сучасних наукових досліджень, особлива роль відводиться процесам міжклітинної взаємодії в багатогранних аспектах пухлинного росту [70].

Особливе значення для інвазивності пухлинних клітин мають активність та вміст ферментів-колагеназ. Матриксні металопротеїнази (ММП) – це сімейство ендопептидаз, які беруть участь у процесах деградації та обміну протеїнів екстрацелюлярного матриксу, їх дія регулюється тканинними інгібіторами металопротеїназ (ТІМП) [71, 72].

Матриксні металопротеїнази та їх тканинні інгібітори відіграють важливу роль у перебігу багатьох фізіологічних процесів організму, зокрема процесів ремоделювання при фолікулогенезі, локалізуючись у стромі та теці фолікула, що розвивається, і яєчнику, який прилягає. Зафіксовано кореляційну залежність між наявністю тканинних інгібіторів протеїназ та фізіологічністю перебігу процесу дозрівання фолікула [73–75].

Упродовж процесу овуляції наявність ММП 1-го типу була діагностована в клітинах теки interna та externa, інтерстиціальних залозах і термінальному епітелії. Ріст тканинного інгібітора ММП 1-го типу спричиняв інгібіцію овуляторних процесів. ММП 19-го типу і тканинний інгібітор ММП 1-го типу локалізувалися в клітинах гранулози та тека-інтерстиціальних клітинах великих преовуляторних та овулюючих фолікулів. Активність обох

була індукована зростаючим рівнем хоріонічного гонадотропіну [76].

Участь ММП встановлена і в процесах формування жовтого тіла. Приблизно через 24 години після максимального зростання рівня хоріонічного гонадотропіну лютеїнізуючі клітини гранульози експресували ММП 1-го типу та ММП 3-го типу зі зниженням тканинних інгібіторів клітинної експресії обох типів ММП. Регресія жовтого тіла супроводжувалася зростанням ММП обох типів [77, 78].

ММП дуже активно експресуються в пухлинних клітинах, а також – клітинах ендотелію. Вони втягнуті в деградацію клітинного матриксу та міграцію ендотеліальних клітин. Основні функції ММП в пухлинних клітинах – руйнування базальної мембрани та полегшення клітинної інвазії [21, 72].

Матриксні металопротеїнази активуються на прозапальному фоні паралельно з ІЛ-1 та ФНП-а. Інвазивний потенціал пухлинних клітин інгібується блокаторами ММП – як синтетичними, так і тканинними. Блокада ММП забезпечує в організмі стабільність молекулярної основи для перебігу протизапальних та репаративних процесів [79]. Дисрегуляція ремоделювання клітинного матриксу, що виник унаслідок ушкоджень, спричинених хронічним запальним процесом, є однією з патогенетичних ланок фіброзу. Надмірна деградація клітинного матриксу може бути тригером нерегульованого ремоделювання інтерстиціального колагену [75]. Відомо, що генний поліморфізм матриксної металопротеїнази 1-го типу пов'язаний із підвищеною інвазивністю пухлин жіночої репродуктивної системи та меланоми [80].

Результати досліджень з визначення ролі ММП у генезі перитонеального ендометріозу доводять, що концентрації ММП-1 були достовірно нижчими в

перитонеальній рідині пацієток з ендометріозом порівняно з показниками у жінок контрольної групи. Не виявлено кореляційної залежності між стадією захворювання, концентрацією стероїдних гормонів, ММП-9 та ММП-1. Автори засвідчують наявність порушеної рівноваги між ММП-9 та ММП-1 у перитонеальній рідині пацієток з ендометріозом [81].

Таким чином, огляд наукових джерел свідчить, що досягнення клінічних та імунологічних методів дослідження пов'язані з вивченням ролі імунологічних порушень у генезі різних патологічних станів. Вивчення імунних реакцій при порушеннях репродуктивної функції має важливе значення, оскільки вони відіграють одну з основних ролей у патогенезі їх виникнення.

Однією з причин репродуктивних втрат є антифосфоліпідний синдром (АФС), що може як відігравати роль основного патологічного чинника аутоімунних розладів, так і поєднуватись з іншими та ускладнювати їх перебіг. Антифосфоліпідний синдром, або синдром АФА, характеризується продукцією аутоантитіл до негативно заряджених фосфоліпідів, клінічно пов'язаний із тромбоцитопенією, тромбозами, невиношуванням вагітності, з пухлинами та пухлиноподібними процесами яєчників [80, 81].

Антифосфоліпідні антитіла (АФА), які відносять до сімейства аутоантитіл, утворюються в процесі взаємодії фосфоліпідів із фосфоліпід-зв'язувальними білками [82]. Швидкий прогрес у вивченні АФС обумовлений розробленням стандартизованих чутливих та специфічних імунофлуоресцентних методів визначення антифосфоліпідних антитіл. Наростання рівнів АФА є чутливим специфічним лабораторним тестом, що характеризує ризик виникнення тромботичних ускладнень. Лабораторні критерії діагностики АФС: помірний або

високий рівень сумарних антитіл до фосфоліпідів – АФА [83].

При вагітності, ускладненій АФС, виникають тромбоемболічні ураження трофобласта та плаценти з розвитком плацентарної недостатності, загибелі плода, викиднів, відшарувань плаценти, гіпотрофії та гіпоксії плода. Жінок із первинним АФС, який проявляється акушерською патологією, виділяють в окрему групу, що обумовлено значущістю проблеми та особливостями тактики ведення вагітності.

Частота виявлення АФА в пацієток зі звичним невиношуванням вагітності становить близько 31 %, без проведення необхідного лікування загибель плода спостерігається у 90–95 % випадків [83].

Антифосфоліпідні антитіла можуть виникати під дією інфекційних збудників (хламідій, мікоплазм, вірусу герпесу та ін). Патологічний рівень АФА визначався у 24 % вагітних із мікоплазмозом та асоційованою інфекцією, у 18 % з яких був діагностований АФС. Виникнення АФС визначають як одну з ланок патогенезу інфікування при вагітності [84, 85]. АФА більш часто визначаються за наявності довготривалих запальних процесів (більше ніж 3 роки) та частих їх загострень (більше ніж 5–6 разів упродовж одного року) [78].

Літературні дані свідчать про підвищений ризик утворення АФА у пацієток із пухлинами та ППУЯ. Опубліковані результати спостереження за пацієтками як із доброякісними пухлинами яєчників (ендометріоз, зрілі тератоми, серозні цистаденоми, ФК), так і із злоякісними. Комплексне імунологічне обстеження дозволило виявити гіперпродукцію АФА у 35,3 % пацієток. Найбільш часто АФА виявлялися при серозних цистаденомах та ендометріїдних кістах. В усіх пацієток автори публікації виявили підвищення концентрації специфічних пухлинних

маркерів – пухлиноасоційованих антигенів (CA-125, CA-19-9). У двох із шести прооперованих хворих цієї групи виникли типові для АФС післяопераційні ускладнення: больовий синдром, задишка, перевантаження правих відділів серця за даними електрокардіограми (ЕКГ) [80, 81].

В іншій праці автори провели імунологічні дослідження периферичної крові та перитонеальної рідини у хворих з ендометріозом яєчників. У перитонеальній рідині цього контингенту пацієнок зафіксовано зниження загального рівня IgG, а в периферичній крові, навпаки, був зафіксований підвищений рівень IgG антифосфоліпідних антитіл. Автори висунули гіпотезу про можливу роль АФА в генезі ендометріозу яєчників. Виявили АФА та ревматоїдний фактор у пацієнок з ендометріозом яєчників та порушенням прохідності маткових труб у 38,1% випадків, а у хворих із трубною безплідністю – у 2,3% випадків.

Проведення терапії кортикостероїдами з метою корекції виявлених цитологічних змін дало можливість підвищити ефективність допоміжних репродуктивних технологій у пацієнок з ендометріозом [86].

Проведений аналіз сучасних джерел наукової літератури засвідчив, що розвиток ППУЯ має багатофакторний характер, при цьому провідна роль належить порушенням гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової регуляції фолікулогенезу та овуляції. Певне значення мають інфекційні та спадкові фактори. Різномірність наведених даних не до кінця визначає закономірності, характер і ступінь порушень у гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничковій системі пацієнок із цією патологією.

Визначення рецепторного статусу є світовим стандартом та сприяє відбору пацієнтів, чутливих до гормональної терапії. Ступінь експресії рецепторного

потенціалу має принципове значення як визначальний фактор при виборі раціональної схеми гормонального лікування з максимальною її індивідуалізацією. Водночас існуючі дані свідчать про те, що зміни в ендокринному статусі пацієнок із цією патологією не є єдиним та абсолютним посиленням до розвитку пухлинної патології яєчників.

Детальне вивчення інфекційного фактора за наявності ППУЯ у жінок репродуктивного віку дозволить з'ясувати деякі патогенетичні аспекти їх розвитку та дозволить розробити оптимальну тактику ведення хворих із цією патологією стосовно антибактеріальної та антивірусної терапії.

Ряд наукових праць констатує, що за наявності пухлин або ППУЯ виявляються більш виражені імунні зміни на місцевому рівні, ніж на системному. Однак дані про особливості місцевого імунного статусу пацієнок із ППУЯ є нечисленними. Це є підґрунтям для проведення нами дослідження стану системного та локального імунітету в жінок із даною патологією.

Апоптоз є загальнобіологічним механізмом, що відповідає за підтримку констант численності клітинних популяцій, а також формоутворення та знищення дефектних клітин. Порушення регуляції апоптозу призводить до виникнення різних захворювань. Вивчення механізмів регуляції різних етапів цього процесу дасть можливість певним чином діяти на його окремі етапи з метою їх регуляції та корекції. Однак, незважаючи на досягнуті успіхи в розумінні процесів апоптозу, ростових факторів та інтерлейкінів, до цього часу залишається нез'ясованим ряд питань, що стосуються встановлення деяких механізмів їх взаємодії та регуляції послідовності прогресії й регресії пухлиноподібних уражень яєчників.

Усе вищевикладене свідчить про потребу

подальшого проведення наукових досліджень із питань вивчення етіологічних факторів та особливостей механізмів розвитку ППУЯ в жінок репродуктивного віку. Це дозволить оптимізувати існуючі та розробити нові патогенетично обґрунтовані підходи до лікування і профілактики виникнення цієї патології.

1.2 Діагностика та лікування пухлиноподібних уражень яєчників

Відсутність здебільшого клінічно виражених симптомів, невизначеність патогенезу утруднюють діагностику та ефективне лікування ППУЯ і, як наслідок, призводять до великого відсотка діагностичних і тактичних помилок у веденні цього контингенту хворих, що є актуальним та значущим для пацієнок різного віку [86, 87]. Загальновідомим є той факт, що початок виникнення пухлин та пухлиноподібних уражень яєчників є малосимптомним або безсимптомним. Відсутні характерні специфічні симптоми, властиві якомусь конкретному різновиду патологічного процесу. Клінічна картина ППУЯ неспецифічна, базуючись лише на ній, достовірний діагноз установити практично не можливо [88, 89].

Однак деякі автори засвідчують наявність маніфестних, клінічно значущих проявів захворювання: тупі, ниючі болі, явища дискомфорту, важкості внизу живота, в поперековій ділянці – у 31,2 % пацієнок, порушення менструальної та репродуктивної функцій – у 24,5 та 7,4 % випадків відповідно, дисфункція сусідніх органів малого таза – у 10,0 % обстежених [90].

Клінічна картина пухлиноподібних утворів у дівчаток і дівчат-підлітків варіабельна та неспецифічна. Частота, тривалість, інтенсивність больового синдрому буває різною як за умов фолікулярних кіст, так і за

наявності параоваріальних кіст незалежно від їх розмірів. Саме тому ректоабдомінальне дослідження має велике значення в діагностиці пухлиноподібних утворів яєчників у дівчаток і дівчат-підлітків. Серед дітей, госпіталізованих до лікувальних установ із діагнозом «гострий апендицит», у 25,4 % випадків установлено пухлиноподібні ураження яєчників, що підтверджує певні труднощі діагностики цього захворювання в дівчат [91].

За даними наукових досліджень, фолікулярні кісти та кісти жовтого тіла є випадковими діагностичними знахідками, при цьому ФК здебільшого мають безсимптомний перебіг, а КЖТ клінічно маніфестують за наявності супутніх їм ускладнень: розриву кісти, перекручення її ніжки [92].

Найбільш різноманітною є клінічна картина за наявності ендометріюїдної кісти яєчників. Провідним є больовий синдром різної інтенсивності з можливою іррадіацією в пряму кишку, поясицю, який досягає максимуму під час менструації. Больовий синдром може бути обумовлений напруженням капсули пухлини, що призводить до подразнення рецепторного апарату та порушення кровообігу стінки новоутворення. Посилення болю можливе й у разі виникнення мікроперфорацій стінок кісти та, як наслідок, впливу вмісту в черевну порожнину, подразнення чи запалення серозних покривів, спазму гладкої мускулатури порожнинних органів [93].

Ендометріюїдні кісти майже завжди поєднуються зі спайковим процесом органів малого таза, що призводить до порушення функціонування кишечника та сечового міхура (запори, дизуричні явища) [93]. Інші науковці вважають, що не завжди спостерігається кореляція між розміром вогнища ураження, наявністю та вираженістю больового синдрому. За результатами їх досліджень, оперативні втручання за ургентними показаннями були

проведені у 4,1 % пацієток із ППУЯ [94].

Клінічна діагностика параоваріальної кисти становить значні труднощі. В основному (76,2 %) хворі направляються до стаціонару з іншими діагнозами [95]. За даними ряду авторів, правильний діагноз у таких пацієток при направленні до стаціонару встановлено лише у 3,2 % хворих, під час госпіталізації – у 9,6 %, та перед операцією – у 27,5 % [95, 96].

Високий відсоток перенесених інфекційних та вірусних захворювань, за сучасними даними, є преморбідним фоном у виникненні кіст та кістом яєчників [96].

Пухлиноподібні ураження яєчників здебільшого визначаються наявністю супутньої патології – міоми матки, ендометріозу, запальних захворювань тощо. Під час оперативного лікування пацієток із ППУЯ було підтверджено наявність у 38,0 % із них хронічних запальних процесів у ділянці придатків матки; у 30,4 % – спайкового процесу органів малого таза; наявність у контрлатеральному яєчнику ще однієї пухлини, не виявленої до операції, діагностовано у 8,0 % хворих; міому матки – у 17,2 % випадків; аденоміоз – у 10,2 % пацієток [95].

Порушення менструального циклу за типом нерегулярних кров'янистих виділень відзначались у 6,2 % жінок із пухлиноподібними ураженнями яєчників, виражена альгоменорея – у 8,4 % пацієток, значні болісні менструації – у 5,4 % жінок, циклічні довготривалі менструації – у 13,2 % пацієток; незначні менструальні виділення – у 3 % хворих. Крім того, у великої кількості обстежених перша менструація настала пізно, в кожній третій пацієнтки були ті чи інші порушення менструальної функції [96].

За результатами досліджень виділено ряд факторів,

що дозволяють прогнозувати підвищений ризик виникнення злоякісних пухлин яєчників, серед яких: раннє менархе (до 12 років), первинна безплідність, відсутність пологів та пізня менопауза. У цілому протективний вплив на виникнення пухлин та ППУЯ має повний завершений цикл репродукції [97]. Факторами, що істотно впливають на виникнення доброякісних пухлин яєчника, вважають: переважно репродуктивний вік, хронічні запальні захворювання геніталій із довготривалим перебігом (більше ніж три роки) та використання біогенних стимуляторів [98].

Таким чином, проаналізовані дані результатів наукових досліджень свідчать про те, що менструальну функцію жінок із доброякісними пухлинами яєчників не можна охарактеризувати як нормальну, оскільки в цього контингенту пацієнок має місце досить значна кількість її порушень. Зазвичай некоректно стверджувати, що порушення менструальної функції в цих випадках можуть бути пов'язані лише з наявністю пухлини яєчника, однак із достатньою часткою ймовірності можна стверджувати, що в пацієнок із доброякісними пухлинами яєчників мають місце порушення гормонального гомеостазу, які обумовлюють порушення менструального циклу та є преморбідним патологічним фоном розвитку новоутворень яєчників [99].

Вивчення дітородної функції в пацієнок із ППУЯ засвідчило збільшення частоти безплідності (частіше, вторинної) у 2,5 рази порівняно з групою контролю [98]. Серед жінок із безплідністю кістозні доброякісні пухлини і ППУЯ становлять 25–33 %. У той самий час у цих пацієнок із кістами яєчників у 40–50 % випадків діагностується первинна та вторинна безплідність [97].

Серед особливостей патологічного преморбідного фону пацієнок із доброякісними пухлинами яєчників

необхідно відзначити пізнє настання менархе, порушення менструальної функції, зниження дітородної функції, відсутність контрацепції, велику кількість абортів, високий відсоток безплідності та скорочення репродуктивного періоду [98].

Доброякісні пухлини яєчників досить часто трапляються в поєднанні з іншими гінекологічними захворюваннями. Хронічні запальні захворювання придатків матки виявляються у 24 % пацієток, а патологічні зміни шийки матки (ерозія, хронічний ендocerвіцит та ін.) – у 27 % обстежених, що ще раз підтверджує роль запального процесу як одного з етіологічних факторів порушення фізіологічних гормональних взаємовідношень в організмі жінки [100].

Обтяженість сімейного анамнезу за наявності доброякісних пухлин та ППУЯ відзначена у 32,6 % випадків [101].

Розроблення нових технологій, упровадження їх у практичну охорону здоров'я сприяли істотним змінам ряду традиційних уявлень про діагностичні критерії та лікувальну тактику багатьох гінекологічних захворювань, зокрема ППУЯ [102–104]. На сучасному етапі в діагностиці та диференціальній діагностиці патології матки і придатків використовують різноманітні методи їх візуалізації. Найчастіше для цих цілей використовують УЗД [105].

Ультразвукове дослідження є провідним методом у діагностиці патології яєчників. Зростання діагностичних можливостей цього методу обумовлене втіленням у практику транс'юсорів для проведення трансвагінального ультразвукового сканування. Це дало можливість проведення більш точної диференціальної діагностики широкого спектра захворювань органів малого таза в жінок, проведення динамічного моніторингу за якістю

лікування [106, 107]. До основних переваг ультразвукової діагностики необхідно віднести: високу інформативність, неінвазивність, можливість використання при масових обстеженнях у зв'язку з відносною простотою та швидкістю обстеження [103].

У гінекології застосовують трансабдомінальний (сканування через передню черевну стінку за методикою наповнення сечового міхура) і трансвагінальний методи ультразвукового обстеження. Трансабдомінальна методика ультразвукового сканування дає можливість інформативно провести панорамну візуалізацію та визначити топографоанатомічні особливості органів малого таза. Однак за наявності патології яєчників перевагу надають трансвагінальній ехографії, коли акустичний перетворювач безпосередньо контактує з досліджуваним об'єктом, що дає можливість верифікувати нозологію новоутворення [104]. Точність діагностики патології органів малого таза при використанні трансабдомінальної ехографії коливається від 21 до 81 % випадків. Таке коливання діагностичної інформативності обумовлене декількома причинами: відсутністю чітко розроблених критеріїв різних видів патологічних уражень яєчників, тяжкістю їх диференціації, недостатньо високою кваліфікацією лікарів ультразвукової діагностики [105].

Збіг результатів ультразвукового дослідження з іншим морфологічним діагнозом становить 72–74 % випадків, а за даними деяких дослідників може досягати 97 % випадків [106]. Ультразвукове дослідження дозволяє діагностувати патологічні зміни яєчників у 54,4–86,0 % випадків. При цьому точність ультразвукової діагностики порівняно з клінікою зростає на 25 %, а в 70–75 % хворих уже в умовах поліклініки вдається одержати уточнену інформацію про варіанти ППУЯ [107]. Однак згідно з літературними даними гіподіагностика пухлин і

пухлиноподібних новоутворень придатків матки становить усього 8–12 % випадків, і в більшості це обумовлено спайковими процесами, ожирінням, недостатньою підготовкою пацієнтки до обстеження, а також кваліфікацією лікаря-діагноста [108].

До цього часу залишалося дискусійним питання про те, яких мінімальних розмірів новоутворення яєчника необхідно вважати за фолікулярну кісту. Більшість авторів вважають, що основна якісна відмінність ФК від фолікула полягає у встановленому факті загибелі та інволюції яйцеклітини. Враховуючи, що доведення цих фактів без гістологічного дослідження є неможливим, дослідниками прийнято орієнтуватися на розмір новоутворення. Оскільки розмір фолікула до моменту овуляції може досягати 2,4 см, то утвір, за розмірами > 2,5 см, можна розглядати як фолікулярну кісту [109].

Важливими є ехографічні ознаки ускладненого перебігу фолікулярної кісти яєчників. Зокрема, перекручення ніжки кісти супроводжується збільшенням її розмірів за рахунок набряку, фрагментарним сплюсненням, можливою появою подвійного контуру капсули, зміною вмісту, крововиливом, порушенням венозного відтоку. Ехографічна візуалізація значної кількості вільної рідини в позадуматковому просторі може свідчити про розрив кісти [109]. Точність ультразвукової діагностики ФК при первинному огляді становить 82 % випадків, а при повторному – досягає 100 % [110].

Ехографічна семіотика кісти жовтого тіла є різноманітною. Їх структура може бути однорідною та анехогенною, мілкосітчастою та середньосітчастою, з наявністю множинних, рухомих під час перкусії перетинків неправильної форми і щільних підвищеної ехогенності включень (згустків крові). У ряді випадків це диктує необхідність диференціювати КЖТ із ФК, багатокамерною

та папілярною цистаденомою [109]. Використання УЗД у 97 % випадків дає можливість діагностувати кісту жовтого тіла [110].

За результатами ультразвукового дослідження ендометріюїдну кісту можна діагностувати у 81 % пацієток, а двобічне ураження – у 19 випадках. У переважній більшості один яєчник містить одну кісту, наявність двох ЕК в одному яєчнику констатується у 16 % спостережень, трьох – у 2,5 % випадків, чотирьох – в 0,5 % випадків [106]. Інформативність ехографії в діагностиці ЕК яєчників становить 81–94 випадки [107]. Точність УЗД параоваріальної кісти становить 80 % випадків, що обумовлено труднощами візуалізації інтактного яєчника за умов великих розмірів новоутворення [106, 107]. Таким чином, ультразвукова точність топічної діагностики пухлин яєчника становить 85–94 %, достовірність – 70–93 % випадків [106, 107].

Однак, незважаючи на високу інформативність ультразвукового обстеження, у ряді випадків виникає необхідність проведення ехографічної диференціальної діагностики ендометріюїдної кісти яєчника з муцинозною цистаденомою, зрілою тератомою, невеликими солідними пухлинами, гематосальпінксом, абсцесом яєчника [105–107].

На сучасному етапі вважають, що проведення пункційної біопсії пухлини яєчника під контролем ультразвукового сканера є недоцільним у зв'язку з високою ймовірністю значного пошкодження під час проведення дослідження капсули пухлини та потрапляння вмісту кісти в черевну порожнину, що в ряді випадків може сприяти погіршенню прогнозу захворювання [106].

Визначення характеру пухлин яєчників є одним із найбільш складних аспектів УЗД в гінекології. Впровадження в клінічну практику все більш досконалих

методик ультрасонографії не втратило своєї значущості. Використання трансвагінального ультразвукового доплерівського картування в поєднанні з імпульсною доплерометрією, на думку багатьох авторів, підвищує можливості верифікації типу новоутворення яєчників [107, 108].

Нові перспективи в діагностиці патології придатків матки відкрили можливості впровадження в практику методики доплерографічного вивчення кровообігу в судинах малого таза. Особливо це стосується диференціальної діагностики злоякісних та доброякісних уражень яєчників [109, 110]. Ще в 1993 році М. Наторі та співавтори [101] відзначили, що значення показників периферичного судинного опору залежить від морфологічного типу пухлини.

Згідно із сучасними уявленнями судини, що беруть участь у васкуляризації доброякісних пухлин, є продовженням термінальних гілок маткової та яєчничкової артерій, тому кровотік у них має високу судинну резистентність. Злоякісні пухлини мають здатність до швидкоплинної судинної неоваскуляризації: утворюються аномальні, неправильно розміщені судини з великою кількістю анастомозів. Судини злоякісних пухлин відрізняються наявністю дефіциту м'язової тканини, що обумовлює наявність у них кровотоку з низьким судинним опором [102, 103]. Поряд із цим у науковій літературі є суперечливі думки щодо інформативності та достовірності доплерометричних досліджень у пацієток із пухлинами яєчників [104–107].

За висновками ряду досліджень, гістотип як доброякісних, так і злоякісних новоутворень яєчників не корелює з наявністю певних доплерографічних особливостей внутрішньопухлинного кровообігу. На їх думку, в доброякісних новоутвореннях яєчників

доплерометричні показники внутрішньопухлинного кровотоку залишаються практично не зміненими незалежно від розміру пухлини. Однак для злоякісних новоутворень яєчників малих розмірів є характерними низька швидкість та підвищена резистентність артеріального кровообігу, а також знижена швидкість венозного кровообігу порівняно зі злоякісними новоутвореннями великих розмірів [102, 103]. Чутливість та специфічність трансвагінального кольорового доплерівського картування щодо пухлин яєчників становить 92–100 % випадків [102].

Базуючись на результатах власних досліджень із використанням ехографії та кольорового доплерівського картування, В. Н. Демидов та Ю. І. Липатенкова запропонували методику комп'ютерного аналізу одержаних даних, що дозволило підвищити точність діагностики доброякісних пухлин яєчників до 87 % випадків, пограничних пухлин – до 91 %, злоякісних – до 83 %, метастатичних – до 100 % випадків [103].

Використання кольорового доплерівського картування в поєднанні зі спектральною доплерометрією дає можливість проводити ефективну диференціальну діагностику пухлин та ППУЯ. Для ППУЯ властивою є виключно периферична локалізація судин. Кольорова доплерівська картина доброякісних пухлин яєчника значно залежить від їх гістологічних особливостей. У цілому характерними для них є невисока швидкість та висока резистентність внутрішньопухлинного кровообігу. [102–104].

Безперечно, цінність діагностичного пошуку за наявності пухлин та ППУЯ полягає не лише в констатації наявності патологічного процесу, а й у визначенні його характеру. Ультразвукова діагностика, що базується на ефекті Доплера, все частіше та з більшою

інформативністю застосовується в практичній гінекології [108, 109]. Поряд із цим ряд науковців акцентують увагу на тому, що на сьогодні доплерометричне дослідження кровообігу є високоінформативним, але додатковим критерієм діагностики пухлин яєчників. При цьому підкреслюється значна роль ехографії як високоінформативного та клінічно значущого методу діагностики для вибору тактики лікування цих захворювань [106, 107].

Згідно із сучасними науковими джерелами пухлини яєчників становлять 6–11 % від усіх новоутворень репродуктивної системи жінок. За останні 10 років майже вдвічі зросла захворюваність гінекологічним раком у молодих жінок. Значущість проблеми обумовлена тим, що рак яєчників частіше за все виникає з попередніх доброякісних пухлин [108, 109, 110]. Одними з дискусійних аспектів є питання інформативності візуального оцінювання доброякісності пухлинного процесу яєчника та доцільність, у сумнівних випадках, проведення пункції новоутворення з подальшим дослідженням аспіраційного матеріалу на cito для визначення тактики та обсягу оперативного втручання [101, 102].

Більшість науковців схиляються до думки про те, що проводити експрес-цитологічне дослідження кістозного оваріального вмісту не має сенсу, оскільки його результати не є інформативними щодо гістоструктури пухлини. «Золотим стандартом діагностики» є гістологічне визначення морфологічного типу оваріального утвору і лише за його результатами можна поставити остаточний діагноз та вирішити питання про доцільність конверсії в бік лапаротомії та розширення оперативного втручання [103, 104].

Пухлини та ППУЯ відносять до найбільш складних

розділів патоморфології. Мозаїчність мікроскопічної структури, можлива гістологічна подібність, численні поєднані форми ускладнюють установлення правильного гістологічного варіанта новоутворення, а також оцінювання чутливості до методів консервативного лікування, прогнозування ефекту лікування та можливого рецидиву захворювання [105, 106]. Визначені морфологічні й біохімічні критерії апоптозу, описані традиційні клінічні методи, включаючи світлову й електронну мікроскопію, прижиттєві барвники, а також біохімічні методи його визначення [107–110]. До методів, що дозволяють верифікувати апоптоз, відносять світлову мікроскопію. Надійним цитологічним критерієм апоптозу прийнято вважати дифузне фарбування цитоплазми та ядра вітальним барвником нейтральний червоний. У живій клітині ці барвники накопичуються лише в гранулах і вакуолях; після загибелі клітин відбувається інтенсивне й дифузне забарвлення цитоплазми та ядра, гранули й вакуолі знебарвлюються, ядерна оболонка товщає [108].

Для оцінювання апоптозу можливе використання апоптотичного індексу (кількість клітин із морфологічними ознаками апоптозу в перерахуванні на 100 клітин), TUNEL-тесту (наявність специфічних фрагментів ДНК, що виникають при апоптотичній загибелі клітин) та визначення маркерів апоптозу (Bcl-2, Bax) [109].

Вивчення морфологічних особливостей придатків матки та стану рецепторного апарату яєчників у жінок із ПШУЯ дозволить патогенетично обґрунтувати та оптимізувати диференційований підхід до їх лікувань [110].

Ряд авторів акцентують увагу на двох взаємопротилежних негативних тенденціях щодо діагностики та лікування пухлинних новоутворень

яєчників:

- 1) необґрунтованому хірургічному видаленню функціональних кіст яєчників;
- 2) частому запізненому лікуванню злоякісних новоутворень [111–113].

Лапароскопія є високоінформативним методом у діагностиці патології яєчників, оскільки дає можливість проводити візуальне оцінювання оваріальних новоутворень [114]. Інформативність лапароскопічної діагностики фолікулярних кіст становить 80–91 % випадків, ендометріодних кіст яєчника – близько 92 % випадків. Анатомо-топографічні особливості параоваріальних кіст дозволяють досягти в їх діагностиці 100 % лапароскопічної інформативності [108, 109]. Хоча точність лапароскопічної діагностики ППУЯ є досить високою, все ж більшість дослідників розглядають такий тип втручання не як діагностичний, а як малотравматичний метод хірургічної корекції виявлених патологічних утворів [115].

Значні успіхи сучасної медицини в сфері діагностики пухлин пов'язані з практичним застосуванням пухлиноспецифічних ектопічних маркерів (онкомаркерів) із високою чутливістю та специфічністю [114, 115]. На сьогодні не існує онкомаркерів із чутливістю, що наближується до 100 %, тобто онкомаркерів, які не виявляються в індивідуумів за наявності доброякісних захворювань, а виявляються на ранній стадії розвитку злоякісної пухлини [116].

Мукоглікопротеїн СА-125 – основний пухлинний маркер клініко-діагностичного використання за наявності пухлин яєчників. У нормі його концентрація не перевищує 35 МЕ/мл [114]. СА-125 є високоінформативним для моніторингу та контролю за ефективністю лікування серозної карциноми яєчника. При критичному рівні

65 МП/мл СА-125 має максимальну специфічність (87 %), що також залежить від стадії та гістологічних особливостей патологічного процесу [115].

Результати сучасних досліджень свідчать про високу інформативність СА-125 у процесі лікування та низьку диференціально-діагностичну значущість цього антигену в оперативній гінекології. Однак у випадках підвищення його концентрації в крові за наявності пухлинного процесу показане невідкладне хірургічне лікування [116, 117]. У той самий час у жінок молодого віку пухлинний маркер СА-125 не є специфічним, і його концентрація може змінюватись як упродовж менструального циклу, так і за наявності онкологічних захворювань [118].

Відзначено, що підвищення концентрації маркера СА-125 відбувається як при запальних захворюваннях, так і при доброякісних пухлинах яєчників, тому поєднання пухлини та підвищення концентрації маркера СА-125 в крові у жінок фертильного віку не може бути достовірною ознакою неопластичного характеру пухлини [118–120]. На думку більшості науковців, визначення пухлинних маркерів в аспіраційному вмісті кіст не може бути використаним для диференціальної діагностики доброякісності пухлин яєчників [121]. Згідно з іншими результатами досліджень у пацієток із доброякісними пухлинами яєчників, ППУЯ та жінок контрольної групи концентрації маркера СА-125 достовірно не відрізнялися [122, 123].

Отже, сучасні потреби клінічної медицини диктують необхідність пошуку нових маркерів, які б із високою часткою ймовірності виключали злоякісний характер пухлини яєчника в жінок репродуктивного віку. На сьогодні роль онкомаркерів у верифікації доброякісності пухлин яєчників розглядається в аспекті

«мультиmodalної діагностичної стратегії» в обов'язковому поєднанні з УЗД та аналізом клінічного перебігу.

Як свідчать сучасні наукові дані, при виборі методу лікування ППУЯ необхідно враховувати, що ці патологічні зрушення є наслідком «хвороби» не лише окремого органа, втягнутого в патологічний процес, а й організму в цілому. Ефективність терапії буде обумовлена комплексністю лікувальної дії відповідно до основних етіопатогенетичних механізмів розвитку патології (порушенням гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникових взаємозв'язків імунного гомеостазу, процесів проліферації та апоптозу клітин неоангіогенезу) [124].

За останнє десятиріччя сучасна гінекологічна наука значно змінила існуючі підходи до методів корекції патології органів малого таза в жінок репродуктивного віку. На цей час перевагу надають консервативним та органозбережним методам лікування [125]. Щодо питань підходів до лікування ППУЯ, вони є дискутабельними та до кінця не визначеними. Особливо дискутабельними є аспекти можливості відмов від оперативного втручання та доцільності й перспективності використання гормональної терапії в лікуванні цієї патології. Існують принципово протилежні думки щодо використання гормональних препаратів як монотерапії та можливості їх застосування перед хірургічним втручанням, у післяопераційному періоді [126].

Таким чином, тактика ведення хворих із ППУЯ до цього часу не визначена, навіть існують зовсім протилежні погляди: від хірургічного лікування до пасивного спостереження [126, 106].

У цілому вибір тактики лікування пацієнтки з ППУЯ залежить від її віку, вираженості симптомів і тривалості захворювання, характеру порушень гіпоталамо-

гіпофізарно-яєчникової системи, топографії та ступеня поширення патологічного процесу, фертильності чи потреби збереження й відновлення репродуктивної функції, наявності супутніх гінекологічних захворювань, стану інших органів і систем, ефективності попередньо проведеного лікування [106].

Цілком очевидно, що для ефективного лікування гіперпластичних захворювань проводять пошук нових підходів, які базуються на застосуванні гормональних препаратів як однієї з ланок мультифокальної «цільової» корекції сигнальних механізмів виникнення патологічного клітинного росту та подальшого пухлиноутворення [105, 106]. На сьогодні встановлено, що ряд речовин здатні активувати або сповільнювати розвиток апоптозу (індуктори й інгібітори) і в аспекті ендометріозу, серед основних інгібіторів апоптозу необхідно відзначити естрогени, андрогени, прозапальні цитокіни [117, 118].

Гормонотерапія має прямий або опосередкований вплив на процеси апоптозу. Так, працями ряду авторів показано, що аГнРГ підвищують апоптоз і знижують проліферацію в ендометріальній культурі клітин хворих на ендометріоз. Естроген-гестагенні препарати пригнічують клітинну проліферацію і підвищують аномально низьку апоптотичну активність еутопічного ендометрія у жінок з ендометріозом. Дослідження інших авторів підтвердили інгібуючий ефект прогестагенів на проліферацію ендометрія й стимулювальну дію на апоптоз [49, 110]. Таким чином, виникають нові терапевтичні можливості, пов'язані зі спробами лікувати захворювання, асоційовані з дисрегуляцією апоптозу, зокрема, маневрування процесами клітинної загибелі може бути використане в лікуванні пухлин та ППУЯ [111, 112].

За сучасними поглядами на лікування розглядуваної патології переваг віддається, за винятком істинних пухлин

яєчника і відсутності необхідності невідкладного оперативного втручання, консервативним методам терапії, що особливо важливо у період становлення менструальної функції, оскільки відомо, що операції на яєчниках у період статевого дозрівання дівчини прогностично несприятливі щодо подальшого репродуктивного здоров'я жінки [103, 114]. Основними напрямками консервативної терапії хворих репродуктивного віку з ППУЯ є відновлення та стабілізація порушеного гормонального гомеостазу [115].

Різні терапевтичні режими гормональних препаратів, що їх використовують у лікуванні хворих на ППУЯ, повинні досягти однієї мети – знизити чи повністю заблокувати активність гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, що в кінцевому підсумку призведе до виникнення атрофічних змін у патологічному вогнищі та клінічно буде проявлятися повним чи частковим регресом новоутворення [116, 117]. За даними різних авторів, ефективність блокуючого ефекту гормональної терапії в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі різними препаратами та схемами використання коливається від 23 до 98 % випадків. Це може бути обумовлено морфологічними особливостями та станом рецепторного апарату органів-мішеней [118, 119]. Відомо, що зниження рівня естрадіолу в периферичній крові нижче від 40 пг/л свідчить про достовірне та адекватне пригнічення функції яєчників; ступінь і тривалість супресії гормоносекретуючої функції яєчників визначають ефективність гормональної терапії. Однак ці положення продовжують бути дискутабельними [120].

Серед сучасних гормональних препаратів перевагу надають низькодозованим комбінованим оральним контрацептивам (КОК-синтетичним прогестинам, агоністам гонадотропін-рилізінг-гормонів (ГнРГ) [121–

123].

Широко відомі результати дослідження Martin Vessey et al. (1987) із залученням 17 000 жінок, які показали, що 28 із 100 тис. жінок, які використовують КОК, щорічно уникають оперативного лікування з приводу функціональних кіст яєчників. Протективний ефект болю виражений щодо кіст жовтого тіла, при цьому регрес кіст відзначено у 78 % жінок, які приймали КОК упродовж останніх 6 місяців, порівняно з тими, які не приймали КОК. У той самий час регрес фолікулярних кіст відзначався у 49 % жінок [124].

У 1987–1988 роках було проведено перше контрольоване дослідження за участі 7 462 жінок віком 15–44 років, які застосовували багатофазові (30 %), монофазові низькодозовані (50 %) або високкодозовані монофазові КОК (1 %) та «міні-пілі» (0,5 %). Серед жінок, які вживали багатофазові КО, частота оваріальних кіст в 1,7 раза перевищувала цей показник серед тих, хто використовував низькодозовані монофазові комбінації, та втричі перевищувала частоту функціональних кіст у групі високкодозованих КОК. Тобто частота виникнення ППУЯ прогресивно знижується зі збільшенням ступеня оваріальної супресії [115]. Численні дослідження показали значне зниження ризику раку яєчників та функціональних кіст жінок, які приймали КОК. Цей ефект зумовлений інгібіцією гонадотропної функції та оваріальної активності, зокрема овуляції [116, 117].

У 2000 році в American Journal of Epidemiology були опубліковані дані дворічного рандомізованого контрольованого дослідження, здійсненого в Нью-Йорку з 1.01.1992 до 31.12.1993 року. Було проведено анкетування жінок із діагностованими доброякісними пухлинами яєчників (196 жінок із серозними аденомами, 176 – із

тератомами, 311 – з ендометріомами та 65 – із муцинозними аденомами) на предмет застосування КОК на даний час або в минулому. В цілому ризик доброякісних пухлин яєчників був нижчим серед користувачів КОК (як високодозованих, так і низькодозованих). Аналізуючи гістологічні підтипи пухлин, найбільше зниження ризику виявлено у жінок з ендометріюідними ураженнями. Крім того, ризик був дещо нижчий у пацієток, які приймали КОК більше ніж 24 місяці. У переважній більшості досліджень не виявлено впливу КОК на тератому та цистаденому [118].

Прогестерон та синтетичні прогестини істотно не впливають на секрецію ФСГ. Лише високі дози деяких прогестинів (наприклад, 10 мг прогестерону при щоденному прийманні) пригнічують рівні ФСГ та ЛГ і, як наслідок, мінімізують ріст фолікулів. Великі фолікули (> 12 мм), що спостерігаються в разі застосування пероральних контрацептивних препаратів, які містять лише прогестини, часто продукують змінну кількість ендogenous естрадіолу, що відображається флуктуацією естрогенів у периферичній крові [119]. Найменшою дозою естрогену, що викликає супресію рівня ФСГ і попереджає ріст овуляторних фолікулів, є 20 мкг етинілестрадіолу. Численні дослідження продемонстрували, що принципом 7-денної перерви у прийманні низькодозованих КОК фолікули можуть досягати розмірів 10–12 мм, як внаслідок, підвищення рівня ФСГ та ЛГ у цей період. Тому пролонгований режим приймання КОК має переваги щодо надійної супресії гонадотропінів і, як наслідок, оваріальної активності [110, 111, 113]. Використання активних прогестагенів із лікувальною метою як безперервної монотерапії може призводити до кровотеч «прориву» у зв'язку зі швидкою атрофією ендометрія, що пов'язано зі

значною чутливістю його до гестагенів. Додавання до схеми лікування малої дози напівсинтетичного естрогена (етинілестрадіолу) дозволяє уникнути цього ефекту. Крім того, доведено, що препарати, які містять лише прогестин, дещо збільшують ризик функціональних оваріальних кіст унаслідок відсутності надійної супресії концентрації ФС [114, 115].

Щодо ендометріюїдних кіст яєчників, то основними принципами застосування гормональних препаратів в їх лікуванні є пригнічення гормональної функції яєчників, індукція гіпоестрогенового статусу, що призводить до нормалізації імунного гомеостазу і патологічно змінених процесів клітинної проліферації та інвазивності [116, 117].

На сьогодні практичну цінність у лікуванні ендометріозу зберігають синтетичні прогестини та аГнРГ. Згідно з численними повідомленнями препарати цієї групи є ефективними при поєднаних формах ендометріозу. При їх застосуванні в умовах вираженої гіпоестрогенії виникають атрофічні зміни ендометріюїдних вогнищ, що підтверджується гістологічними дослідженнями біоптатів, взятих до та після лікування [118, 119]. Ряд авторів, базуючись на даних ультразвукового дослідження та second-look-лапароскопії, відзначають зменшення розмірів ЕК на 50–60 % із часу лікування агоністами та вважають, що такі позитивні зміни значно полегшують їх подальше хірургічне видалення [110, 111]. За існуючими рекомендаціями, тривалість курсу гормонального лікування коливається від 3 до 6 місяців. У схемах медикаментозного лікування ендометріозу ряд фахівців обмежують доцільність гормональної корекції трьома місяцями, аргументуючи це тим, що внутрішньоклітинні мікроскопічні зміни в ендометріюїдних імплантатах виникають уже через два місяці лікування [112, 113].

Серед потенційно перспективних та ефективних препаратів виділяють препарати мультифокальної таргетної (цільової) терапії: інгібітори ароматази, селективні модулятори рецепторів прогестерону, інгібітори матриксних металопротеїназ, фактора некрозу пухлини, патологічного неоангіогенезу, естрогенових рецепторів та ін. [104–107].

Наявність запального процесу є безперечним чинником виникнення патологічних гормональних порушень в організмі жінки. Запальні процеси придатків матки можуть призводити до патологічних станів процесу фолікулогенезу та розвитку жовтого тіла [108–110]. Незважаючи на численні повідомлення в науковій літературі про роль запального процесу в генезі розвитку кіст яєчників, практично проведені поодинокі дослідження деякою мірою визначають ступінь значущості тих чи інших збудників у виникненні кіст яєчників та процесах їх рецидивування. Не розроблені схеми індивідуального підходу до протизапальної та протівірусної терапії в іншого контингенту пацієнток [121, 122].

Ураховуючи значну роль імунного статусу в процесі розвитку кіст яєчників, питання доцільності та обґрунтованості використання імунокоригувальних препаратів у комплексі їх лікування є далеко не втішним. Використання імунокоректорів, зокрема циклоферону, на думку деяких науковців, дозволить не лише нівелювати дефекти імунного гомеостазу, а й зменшити вираженість клінічних проявів патологічного процесу – запалення, больового синдрому, порушень менструальної функції тощо [123, 124].

Літературний огляд із проблеми ППУЯ в жінок репродуктивного віку свідчить про недостатність інформації щодо індивідуального підходу до

гормонотерапії хворих із цією патологією. Визначення індивідуальних особливостей змін у цих пацієнок повинне сприяти поліпшенню диференціальної діагностики, що дасть можливість розробити раціональну індивідуальну модель гормонотерапії та поліпшити результати лікування. Враховуючи поліморфізм уражень, наявність різної гормональної чутливості новоутворень, доцільність і тривалість гормональної терапії як лікувального заходу за цієї патології є цілком індивідуальними та повинні вирішуватися в кожному конкретному випадку, і будь-яка категоричність у цьому питанні не є коректною та обґрунтованою.

У цілому підхід до консервативного ведення пацієнок репродуктивного віку з ППУЯ повинен бути комплексним та не лише включати застосування гормональних препаратів, а й враховувати патогенетичні механізми розвитку патологічного процесу, зокрема зміни імунного гомеостазу, проведення системної протизапальної дії ензимотерапії, а також лікування супутніх захворювань.

При доброякісних пухлинах яєчників хірургічне лікування з видаленням пухлини є неодмінною умовою лікарської тактики. У сучасних умовах при подібних операціях у жінок репродуктивного віку особливої уваги надають принципу функціональної хірургії з максимальним збереженням незміненої тканини яєчників [115, 116]. На цей час у клінічній практиці перевагу надають органозбережним методам лікування, що сприяє мінімізації хірургічної травми при порушенні гормональної саморегуляції та дисбалансу гомеостазу в цілому. Особливо актуальним це є в пацієнок репродуктивного віку з порушеною та нереалізованою репродуктивною функцією [117, 118]. Зменшення

травматизації тканин у процесі оперативного втручання займає одну з провідних позицій у хірургічній практиці сьогодення. Певні патологічні стани – зміни оперованого органа або системи, з якої орган був повністю чи частково видалений, – виникають після будь-яких хірургічних втручань і розвиваються у віддалений період після операції [119, 120].

Проведений аналіз доступної медичної літератури свідчить про відсутність конкретизованої тактики хірургічного лікування пацієток із ППУЯ. Дискусійним залишається питання проведення гормональної до- та післяопераційної терапії. У цій дискусії особливе місце займають питання додержання принципу розумного консерватизму з метою максимального збереження фолікулярного резерву яєчника [121, 122]. У науковій літературі наведене різне ставлення до доцільності хірургічного видалення ендометріюїдних кіст яєчників невеликих розмірів, методу видалення ендометріюїдних імплантатів, проведення аспірації кіст та впливу на функціональний стан яєчника різних типів енергій як засобів гемостазу [117, 118].

Найчастіше оперативних втручань на яєчниках зазнають молоді жінки в активному репродуктивному віці. У літературі останніх років активно дискутуються питання про вплив операцій на яєчниках та матці на їх функціональний резерв і подальшу можливість реалізації репродуктивної функції [115, 116]. Консервативними необхідно вважати хірургічні втручання на яєчниках, якщо видаляються пухлинні маси в межах здорової тканини яєчників. Проте відомо, що рецидиви пухлин після консервативних хірургічних втручань спостерігаються в 4–10 % випадків [117, 118].

При будь-якому оперативному втручанні на

органах малого таза виникають певні зміни в системі «яєчники – матка», які частково обумовлені неминучими порушеннями кровообігу, лімфовідтоку та їх іннервації, що призводить на першому етапі до розбалансування механізмів зворотного зв'язку: порушення периферичної ендокринозалежної ланки, в подальшому – до змін діяльності гіпоталамуса та гіпофіза [119].

Блискавичний розвиток ендоскопічних технологій, їх широке впровадження в клінічну практику докорінно змінили традиційні уявлення про хірургічні підходи щодо лікування гінекологічної патології [110, 111]. Нова ера в хірургічному лікуванні пухлин яєчників обумовлена широкими можливостями лапароскопічної хірургії в поєднанні з УЗД та методами експрес-гістологічної діагностики, що дала можливість проведення органозбережного лікування [112, 113].

Однак не до кінця вирішеними залишаються питання технічних особливостей, доцільності та ефективності проведення тих чи інших ендоскопічних маніпуляцій на яєчниках. Немає єдиної думки про обсяг хірургічного втручання на яєчнику залежно від типу кісти. Більшість авторів віддають перевагу вилущуванню капсули новоутворення після її пункційної фенестрації, інші – стверджують про можливість та доцільність збереження цілісності капсули ППУЯ [115, 116].

Немає єдиної думки й стосовно відновлення цілісності яєчника після видалення кісти. Одні з авторів наголошують на необхідності ретельного відновлення та зіставлення тканин яєчника: матраці чи кисетні шви монониткою та відновлення поверхневих структур яєчника шляхом безперервного внутрішнього шва з того самого матеріалу. Для попередження розвитку спайкового процесу рекомендується уникати травмизації поверхні

яєчника в процесі хірургічного втручання, забезпечити повне зіставлення країв ранової поверхні з подальшим видаленням кінців шовного матеріалу. Інші науковці допускають можливість не ушивати край рани яєчника, попередньо досягнувши повного коагуляційного гемостазу [117, 118].

Літературні дані засвідчують, що й лапароскопія має свої обмеження та недоліки. Зокрема, лапароскопічна діагностика і лікування обмежені при пухлинах яєчників великих розмірів, вираженому спайковому процесі. У 10–20 % випадків при лапароскопії виникає необхідність розширення обсягу хірургічного втручання до лапаротомії. Частота ускладнень при лапароскопії становить до 21 % випадків [119, 120].

Підлягають більш чіткому визначенню показання як до застосувань лапаротомного доступу, так і до лапароскопічного під час лікування пухлин яєчників, зокрема ППУЯ, та їх загальний вплив на метаболічні процеси в організмі [121, 122]. Незважаючи на загальноприйнятність та значну поширеність цього доступу, не втратила свого практичного значення й лапаротомія. Це стосується пацієток із системними гіперпроліферативними процесами органів малого таза (поширеними формами ендометріозу, поєднання пухлин яєчників із вузловою лейоміомою матки значних розмірів) за умови проведення необхідного органозбережного хірургічного лікування, а також у пацієток із трубною безплідністю з метою мікрохірургічного відновлення прохідності маткових труб [113–116].

Обсяг операції у хворих із доброякісними пухлинами яєчників повинен бути максимальною економним. Перевагу необхідно віддавати енуклеації пухлини зі збереженням яєчничкової тканини, маткової труби, не

проводити необґрунтованих резекцій іншого яєчника. Відновлення анатомічної структури яєчника із залишків здорової тканини навколо його воріт часто можливе й після видалення великих пухлин [117, 118].

Стан хворих після хірургічного втручання незалежно від доступу визначається станом основних ланок гомеостазу, станом гіпофізарно-яєчничкової системи та їх змінами в післяопераційному періоді під впливом комплексу лікування [119, 120].

Огляд наукових праць із питань сучасних аспектів розвитку і гіперпроліферативних процесів в організмі зокрема – виникнення пухлин яєчників свідчить про необхідність та можливість розроблення нових і вдосконалення вже існуючих методів лікування, спрямованих на відновлення, покращання й збереження репродуктивної функції та якості життя жінки. Існуючі методи консервативного і хірургічного ведення пацієнок репродуктивного віку з наявністю ППУЯ, на жаль, до кінця не вирішують проблеми. Ні гормональне, ні хірургічне лікування не є гарантом виникнення рецидиву захворювання, і певна частина пацієнок неодноразово підлягає хірургічному втручанню.

Тому результати лікування ППУЯ у жінок репродуктивного віку свідчать про гостру необхідність розроблення діагностичних алгоритмів, що базуються на індивідуальних репродуктивних намірах кожної конкретної пацієнтки, вдосконаленні та оптимізації терапії, спрямованої на усунення функціональних, структурних і метаболічних порушень організму.

Залишається недостатньо вивченим вплив тих чи інших препаратів на загальний стан хворих, імунний статус, співвідношення рівнів гонадотропних і статевих гормонів. Не розроблені алгоритми та індивідуалізовані

підходи до вибору того чи іншого способу лікування залежно від індивідуальних особливостей хворих. Через неоднозначність поглядів на етіопатогенез ППУЯ тактика лікування хоча й є досить різноманітною, але не завжди ефективною. Відсутність єдиних загальновизнаних поглядів на тактику ведення хворих цього контингенту свідчить про необхідність подальшого вивчення етіопатогенетичних аспектів та пошуку нових підходів до диференційованого лікування.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ ТА АНАТОМО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЯЄЧНИКІВ, МАТКИ І МАТКОВИХ ТРУБ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ПУХЛИНОПОДІБНИМИ УРАЖЕННЯМИ ЯЄЧНИКІВ

2.1 Клінічна характеристика

Проаналізовано структуру нозологічних форм захворювання 350 пацієнток із пухлиноподібними ураженнями яєчників. Згідно з цими даними фолікулярні кісти було діагностовано у 130 (37,2 %) пацієнток ендометріодні кісти – у 84 (24,0 %) хворих, кісти жовтого тіла – у 82 (23,4 %) жінок, а параоваріальні кісти – у 21 (6,0 %) пацієнтки.

До групи з поєднаними формами ППУЯ, виявленими у 33 (9,4 %) жінок, входили ті пацієнтки, в яких були діагностовані два нозологічно різних пухлиноподібних ураження. До них відносили поєднання: ФК та КЖТ – 13 (3,7 %) обстежених; ЕК та КЖТ – 7 (2,0 %) пацієнток; ЕК та ФК – 8 (2,3 %) випадків; у 5 (1,4 %) хворих ППУЯ поєднувалися з тератомами.

Пухлиноподібні ураження яєчників найчастіше спостерігались у жінок віком від 21 до 35 років – у 296 (84,6 %) хворих, тобто в періоді найбільшої реалізації репродуктивної функції. ФК найчастіше були діагностовані в пацієнток віком від 21 до 25 років – 40 (30,8 %) випадків, КЖТ найбільш часто виявлялись у хворих віком 31–35 років (30,9 %), ЕК – віком 26–30 років (32,1 %), ПК – віком 21–25 років (52,4 %), а поєднані форми ППУЯ – у пацієнток віком 26–30 років (30,3 %).

Значна кількість пацієнток (32,0 %) скаржилася на ниючі болі внизу живота, які у 82 (73,2 %) випадків мали періодичний характер і лише у 30 (26,8 %) хворих – постійний. Постійний характер болю спостерігався у

пацієнок із гострим та підгострим перебігом запального процесу внутрішніх статевих органів і порушенням трофіки пухлиноподібного ураження.

У більшості обстежених пацієнок із ППУЯ біль внизу живота був пов'язаний із менструальним циклом – 68 (60,7 %), а в решти хворих такого взаємозв'язку не відзначали.

Наявність різних порушень менструального циклу відзначено у 154 (44,0 %) обстежених. Скаржилася на порушення функції тазових органів 21 (6,0 %) хвора, це були пацієнтки з ЕК та ПФ ППУЯ – 13 (15,4 %) та 8 (24,2 %) відповідно.

Резюмуючи вищевикладене, необхідно відзначити, що типовими для нього контингенту хворих є скарги на ниючі, здебільшого періодичні болі внизу живота, які в ряді випадків можуть супроводжуватися порушенням менструального циклу, функції тазових органів, тобто у більшості хворих клінічні прояви ППУЯ не є специфічними.

Середній вік менархе у пацієнок із ФК становив $(13,2 \pm 0,3)$ року, у хворих із КЖТ – $(13,7 \pm 0,4)$ року, в обстежених з ЕК – $(12,7 \pm 0,7)$ року, у жінок з ПК – $(13,4 \pm 0,3)$ року. У пацієнок із ПФ ППУЯ менархе настало в $(13,8 \pm 0,2)$ року.

Тривалість менструальних виділень була найбільшою у пацієнок з ЕК та ПФ ППУЯ і становила $(6,0 \pm 2,2)$ та $(5,9 \pm 0,3)$ дня відповідно. Значна менструальна крововтрата відзначена у 14 (10,8 %) пацієнок із ФК, у 8 (9,8 %) – хворих із КЖТ, у 13 (15,4 %) – обстежених ЕК та в 7 (21,2 %) жінок із ПФ ППУЯ. Серед порушень менструального циклу, діагностованих в усіх обстежених, найчастіше траплявся нерегулярний менструальний цикл. Менометрорагія мала місце у 12 (3,4 %) обстежених, а дисменорея у – 70 (20 %) випадках.

Проаналізовано частоту порушення репродуктивної функції у жінок з ППУЯ залежно від виду патологічного процесу. Безплідність спостерігалась у 219 (62,6 %) обстежених: первинна – у 83 (37,9 %) хворих, вторинна – у 136 (62,1 %) пацієток. Первинна безплідність частіше спостерігалась у пацієток з ФК – 55,6 % випадків, вторинна – у 82,7 % пацієток із КЖТ та в 71,0 % хворих з ЕК, що можна пояснити частим поєднанням цих форм ППУЯ з іншою патологією органів малого таза.

Найбільш частою причиною вторинної безплідності був артіфіційний аборт – 76 (55,9 %) випадків. Одержані дані свідчать про високу травматичність і високу ймовірність розвитку гнійно-запальних післяабортних ускладнень, а також про можливість виникнення гормонального дисбалансу в організмі жінки як одного з преморбідних факторів розвитку безплідності та ППУЯ.

Мимовільний викидень, патологічний перебіг пологів, позаматкова вагітність як причини вторинної безплідності відповідно становили: 3 (26,5 %), 17 (12,5 %) та 7 (5,1 %) випадків.

Таким чином, за результатами наших досліджень провідними причинами в генезі вторинної безплідності пацієток із ППУЯ були запальні захворювання геніталій, які виникали як ускладнення після штучних та мимовільних абортів, патологічних пологів, позаматкової вагітності, що не виходить за межі даних літератури.

Аналіз ймовірних причин початку захворювання показав, що найчастіше жінки пов'язували виникнення захворювання з переохолодженням – 71 (20,3 %) хвора, з абортom – 68 (19,4 %) пацієток, контрацепцією (ВМС) – 58 (16,6 %) пацієток, початком статевого життя – 53 (15,1 %) пацієтки. Не могли встановити причину захворювання у 38 (10,9 %) обстежених. Визначені

пацієнтками ймовірні причини виникнення у них ППУЯ із високою часткою ймовірності могли спричинити розвиток запальних захворювань геніталій, які й були преморбідним фоном новоутворень яєчників.

Необхідно відзначити, що 48,0 % обстежених жінок отримували як амбулаторне, так і стаціонарне лікування. Протизапальна терапія була проведена в 72 (20,6 %) хворих. Необхідно зазначити, що на проведення гормонального лікування в анамнезі наголошують 42 (12,0 %) пацієнтки, а терапію, яка включала стимуляцію овуляції, отримували 32 (9,1 %) хворих. Середня тривалість лікування становила $(3,8 \pm 0,63)$ року. Отже, одержані результати засвідчують те, що більша половина пацієнток (52,0 %) не отримували лікування, а неадекватне гормональне навантаження, як наслідок стимуляції овуляції, було неефективним та сприяло подальшому поглибленню гормонального дисбалансу в організмі жінки.

Як відомо, перенесені інфекційні захворювання, такі як кір, паротит, дифтерія, часті ангіни, гострі респіраторно-вірусні захворювання, ревматизм, захворювання нирок, печінки, можуть призводити до порушення статевого дозрівання та в подальшому – до виникнення гормонального дисбалансу, безплідності. Серед перенесених в анамнезі захворювань найбільш часто серед усіх обстежених пацієнток спостерігалися дитячі інфекційні захворювання – 123 (35,1 %) випадки, досить часто простудні – 76 (21,7 %) хворих та рідше соматичні захворювання – 58 (18,0 %) пацієнток.

Хірургічні втручання на органах малого таза та черевної порожнини є одними з можливих етіологічних чинників формування ППУЯ, тому ми проаналізували перенесені в минулому пацієнтками оперативні втручання.

Із перенесених у минулому оперативних втручань на органах черевної порожнини та малого таза привертає до себе увагу відносно великий відсоток апендектомій у пацієток із ФК та КЖТ – 37,8 та 25,5 % випадків відповідно, а у хворих із ФК та ЕК – відносно велика кількість операцій на органах малого таза (клиноподібна резекція яєчників, кістектомія, пластика маткових труб) – 29 (38,2 %) та 22 (28,9 %) випадки відповідно.

Отже, клінічний перебіг захворювань у кожної пацієнтки має певні особливості, обумовлені патологічними змінами в органах і системах, які спричиняє ця патологія. Для жінок усіх груп характерними були больовий синдром, значна частка порушень менструального циклу, висока частота інфекційних захворювань та оперативних втручань в анамнезі. Для хворих як із супутнім запальним процесом, так і без останнього характерні порушення менструального циклу. Наявність запального процесу обумовлювала частіше постійний больовий синдром, болючість органів малого таза під час пальпації, тяжистість придатків матки, спайковий процес органів малого таза. У хворих із поєднанням ППУЯ та запального процесу геніталій мала місце більша вираженість усіх клінічних ознак, що підкреслює більш несприятливий вплив поєднаної патології на перебіг захворювання.

Одержані дані переконливо засвідчують те, що ППУЯ у жінок репродуктивного віку займає чільне місце серед факторів негативного впливу на репродуктивну функцію жінки. Однак на етапі клінічного обстеження здебільшого мають місце відсутність патогномонічних симптомів патології та субклінічний її перебіг. Це спонукало нас до проведення поглибленого аналізу результатів інструментальних та апаратних методів

дослідження з метою покращання діагностики та встановлення нозологічної форми новоутворень яєчників.

2.2 Ехографічне оцінювання стану органів малого таза в пацієнок із пухлиноподібними ураженнями яєчників

З метою виявлення патології органів малого таза ехографічно було обстежено 350 пацієнок. Проведений ультразвуковий моніторинг дозволив виявити анатомічні зміни матки та придатків в обстеженого контингенту пацієнок.

За результатами УЗД у 130 (31,7 %) хворих діагностовано фолікулярні кісти. У 13 (3,7 %) обстежених виявлено поєднання фолікулярних кіст і кіст жовтого тіла, а у 8 (2,3 %) випадках фолікулярні кісти поєднувалися з ендометріїдним ураженням яєчників.

Ехографічно візуалізувалися тонкостінні з гладкими зовнішньою та внутрішньою поверхнями утвори, округлої форми, розмірами від 3 до 10 см із наявністю однорідного анехогенного вмісту та високого рівня ехопровідності. Позаду кісти візуалізувався характерний ефект посилення ультразвуку. Здебільшого визначалася незмінена яєчникова тканина (рис. 2.1).

Серед ехографічних особливостей фолікулярних кіст в 11 (8,5 %) пацієнок діагностовано двобічне ураження яєчників, а в 5 (3,8 %) обстежених виявлено наявність декількох ФК в одному яєчнику, що імітувало багатокамерне новоутворення (рис. 2.4).

Кісти жовтого тіла (рис. 2.3) візуалізувались як однобічні ураження яєчника розмірами від 3 до 6 см, розміщені збоку від матки, з товстою стінкою, з наявністю високої звукопровідності. Ехографічними відмінностями КЖТ від ФК були щільна капсула товщиною від 2 до 6 мм

та ехопозитивний порожнинний вміст (рис. 2.1).

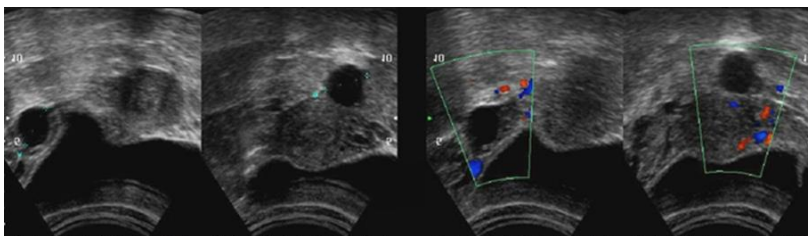


Рисунок 2.1 – Фолікулярна кіста яєчника



Рисунок 2.2 – Ехограма двокамерної фолікулярної кісти яєчника

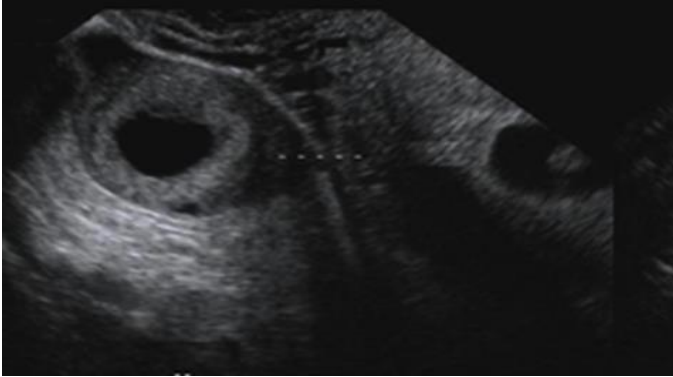


Рисунок 2.3 – Кіста жовтого тіла

Необхідно відзначити, що для кіст жовтого тіла порівняно з фолікулярними кістами був характерним більш виражений акустичний поліморфізм. У 24 (29,3 %) випадків з усіх діагностованих КЖТ у порожнині новоутворень виявлялись ехопозитивні множинні перетинки у вигляді дрібної «сітки» та щільні пристінкові ехокомпоненти – наслідок крововиливу в порожнину кісти (рис. 2.4).

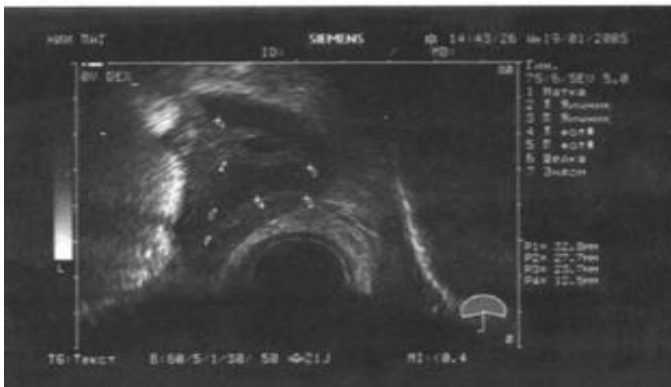


Рисунок 2.4 – У порожнині пухлиноподібного ураження яєчника візуалізуються щільні пристінкові ехокомпоненти – кісти жовтого тіла з крововиливом

У 13 (15,6 %) обстежених із кістами жовтого тіла ехографічна картина дуже нагадувала ендометріюїдні кісти невеликих розмірів. На тлі множинних внутрішніх перетинок візуалізувався дрібнодисперсний вміст патологічного новоутворення.

Характерними ехографічними ознаками ендометріюїдної кісти яєчника були: округла форма, дрібнозерниста однорідна структура внутрішнього вмісту, що практично не зміщувалася на тлі підвищеної звукопровідності, нерівномірно потовщена капсула, подвійний контур та локалізація кісти, зазвичай збоку та позаду матки (рис. 2.5, 2.6). Розміри ендометріюїдних кіст яєчника коливалися від 2,5 до 9 см.



Рисунок 2.5 – Ехограма кісти жовтого тіла яєчника, що імітує ендометріюїдне ураження яєчників невеликих розмірів за рахунок наявності дрібнодисперсного вмісту



Рисунок 2.6 – Ендометріюїдна кіста яєчника

Двобічне ураження яєчників ендометріюїдними кістами було діагностовано у 11 (15,3 %) пацієток (рис. 7), у 3 (4,2 %) хворих ехографічно діагностована двокамерна ЕК яєчника (рис. 2.8).

Поєднання ендометріюїдних ППУЯ із КЖТ було діагностовано у 7 (2,0 %) випадках, а з ФК – у 8 (2,3 %) хворих.

Порівняльний аналіз результатів проведених ехографічних досліджень, даних вагінального бімануального обстеження та клінічного перебігу патології засвідчив, що у хворих з ендометріюїдними ураженнями яєчників, діаметр яких не перевищував 30 мм, під час мануального дослідження яєчників, ці патологічні зміни яєчників не були виявлені, а основною симптоматичною маніфестацією їх клінічного прояву було поєднання безплідності та больового синдрому з дисменореєю. Частота таких спостережень становила 27 (32,1 %) випадків, тобто практично в кожному третьому спостереженні. Таким чином, проведені дослідження свідчать, що ультразвуковий моніторинг повинен розглядатись як обов'язкове скринінгове обстеження.

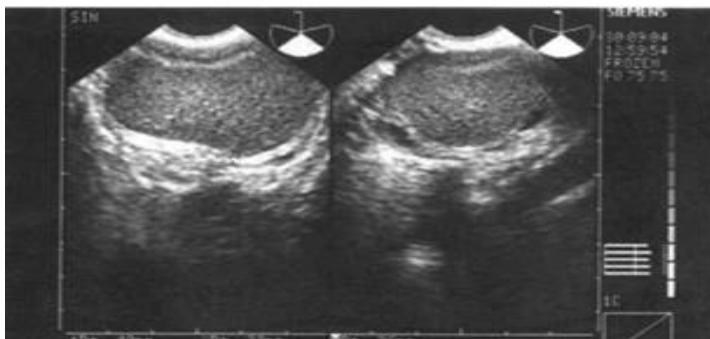


Рисунок 2.7 – Двобічне ураження яєчників: візуалізуються новоутворення з дрібнозернистою однорідною структурою

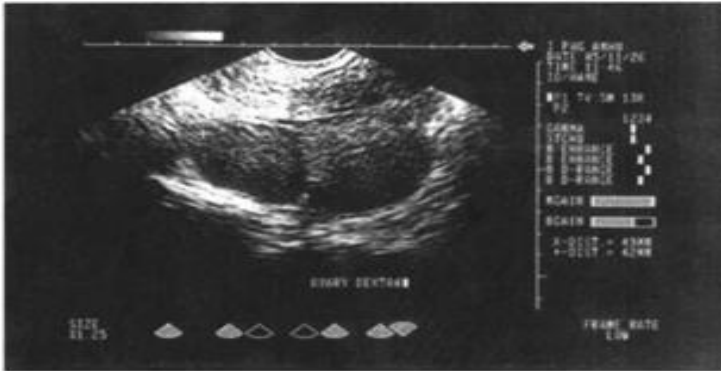


Рисунок 2.8 – Ехограма двокамерного ендометріюідного пухлиноподібного ураження яєчників та подвійним контуром – ендометріюідні кісти яєчників

За наявності параоваріальних кіст у 21 (6,0 %) пацієнтки на сканограмах візуалізувались односторонні тонкостінні анатомічні утвори діаметром від 3 до 8 см, чітко візуалізувались окремо розміщені яєчники (рис. 2.9).

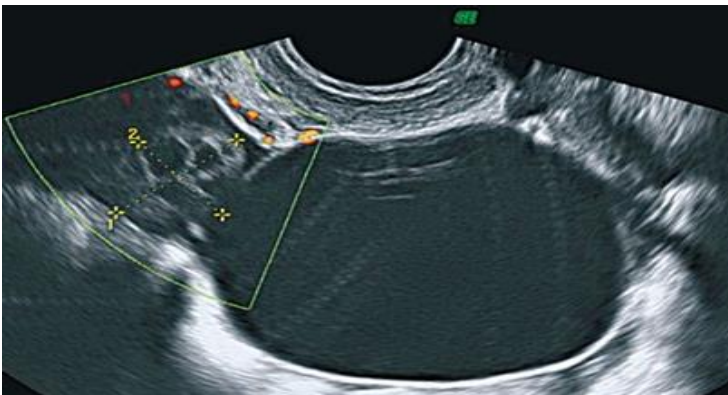


Рисунок 2.9 – Одностороннє тонкостіннє пухлиноподібнє ураження яєчників – параваріальна кіста
Таким чином, патогномонічними ультразвуковими

ознаками ППУЯ та його доброякісності були: округла або овальна форма, тонка стінка капсули, однорідна внутрішня структура з високим рівнем звукопровідності, можлива наявність поодиноких перетинок у порожнині новоутворення. Однак у деяких випадках за необхідності проводили диференціальну діагностику ППУЯ із цистаденомами, дермоїдними кістами та сактосальпінксом.

До ехографічних діагностичних критеріїв визначення тривалості існування ППУЯ відносили: співвідношення розміру яєчникового новоутворення та здорової яєчничкової тканини, характер, поширеність та глибину ураження органів малого таза.

На ранніх стадіях існування пухлиноподібні ураження візуалізувалися в поверхневих відділах яєчників, мали невеликі розміри та незначну глибину пенетрації в яєчник. У разі прогресування та збільшення за розміром спостерігались ущільнені капсули яєчникового новоутворення, менше диференціювалася ділянка незміненої яєчничкової тканини.

Нові перспективи у діагностиці патології придатків матки відкрило впровадження методик кольорового доплерівського картування та доплерографічного вивчення кровообігу в судинах малого таза, що є надзвичайно важливим для проведення диференціальної діагностики кіст яєчників від неопластичних процесів (рис. 2.10–2.14).

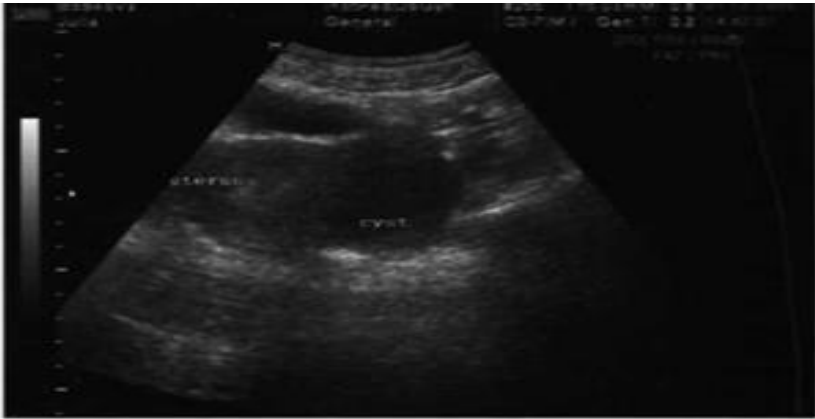


Рисунок 2.10 – Тонкостінне ураження яєчника округлої форми з гладкими зовнішньою та внутрішньою поверхнями, наявністю однорідного анехогенного вмісту та високого рівня ехопровідності – ехограма фолікулярної кісти



Рисунок 2.11 – Кольорове доплерівське картування стінки фолікулярної кісти яєчника (рівномірне периферичне розміщення судинних елементів у капсулі новоутворення), внизу візуалізується аваскулярний сактосальпінкс округлої форми

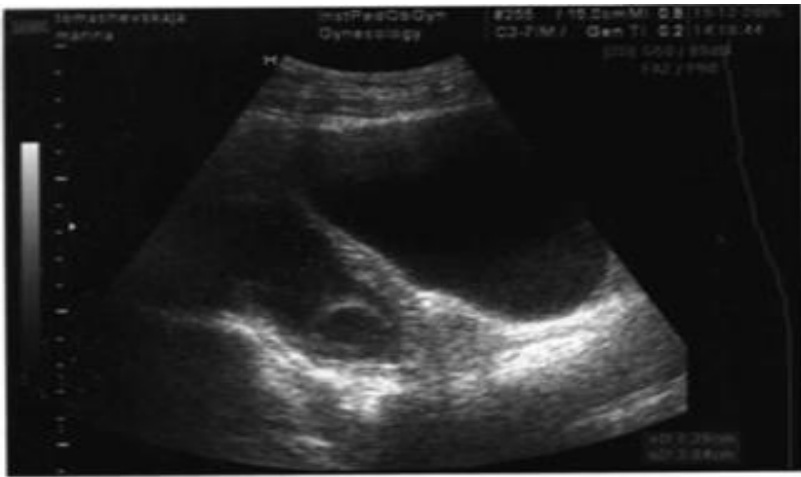


Рисунок 2.12 – Ехограма фолікулярної кісти яєчника та підпаяного до яєчника сактосальпінкса

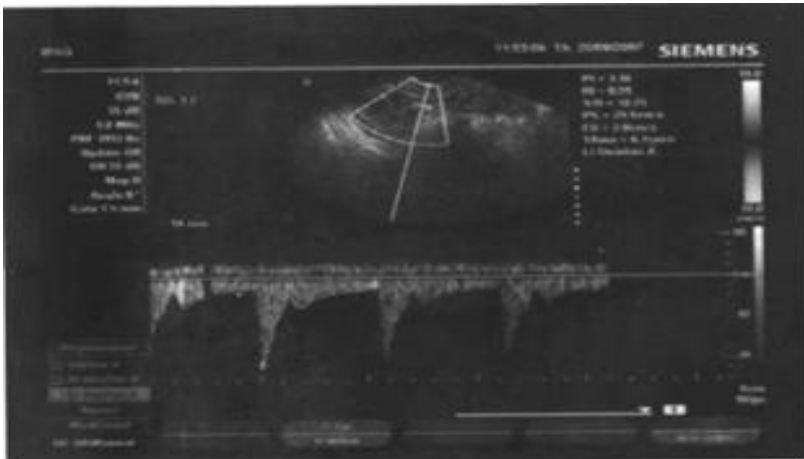


Рисунок 2.13 – Допплерографія кровотоку в яєчниковій артерії у пацієнтки з фолікулярною кістою яєчника

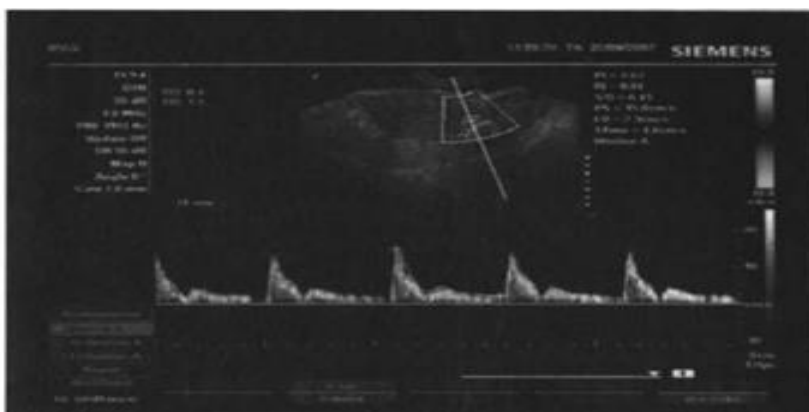


Рисунок 2.14 – Допплерографія кровотоку в матковій артерії в пацієнтки з фолікулярною кістою яєчника (середина менструального циклу: виражений як систолічний, так і діастолічний компонент)

Одержані результати свідчать про те, що доплерометричні показники внутрішньопухлинного кровообігу в усіх обстежених пацієнток із ППУЯ не залежали від розміру доброякісного новоутворення. Під час проведення кольорового доплерівського картування рівномірне периферичне розміщення судинних елементів та відносно висока резистентність внутрішньопухлинного кровообігу свідчили про доброякісний характер патологічного процесу.

Рівень маркера СА-125 в жодної з обстежених не перевищував фізіологічних показників і в середньому становив $(15,2 \pm 1,3)$ од. (при нормативному показнику до 35 од.).

Допплерометричні показники внутрішньопухлинного кровообігу в усіх обстежених пацієнток із ППУЯ не залежали від розміру і типу новоутворення. Під час проведення кольорового доплерівського картування звертали увагу на рівномірність периферичного розміщення судинних елементів та показники

резистентності внутрішньопухлинного кровообігу, відносно високі значення яких свідчили про доброякісний характер патологічного процесу.

У двох випадках ми зіштовхнулися з необхідністю проведення достатньо складної диференціальної діагностики ППУЯ та папілярної цистаденоми (рис. 2.15, 2.16).

Під час проведення диференціальної діагностики між ППУЯ та папілярною цистаденомою значну роль відводили доплерографії. Візуалізація кровообігу в елементах сосочкових вегетацій та щільних пристінкових елементах новоутворення свідчила про папілярну цистаденому, а відсутність – про ППУЯ. За допомогою ультразвукового моніторингу виявляли ехографічні зміни в динаміці менструального циклу при ППУЯ, а їх відсутність підтвердила наявність папілярної цистаденоми.



Рисунок 2.15 – Багатокімнатна фолікулярна кіста, що імітує кістому яєчника (чітко візуалізуються тонкі внутрішньокістозні перетинки)



Рисунок 2.16 – Малігнізована багатокамерна папілярна цистаденома. У ділянці внутрішньокістозних перетинок визначаються папілярні розростання та щільний пристінковий компонент із «вищербленістю»внутрішнього контуру капсули цистаденоми

У 44 (12,6 %) пацієнок було діагностовано анатомічні зміни маткових труб (одно- або двобічні сактосальпінкси). Ехографічно візуалізували потовщені стінки маткової труби зі сліпозамкненим ексудатом середньої ехощільності (рис. 2.17).



Рисунок 2.17 – Ехонегативний утвір із потовщеними стінками та сліпозамкненим ексудатом середньої ехощільності – сактосальпінкс

За наявності перитубарних зрощень та «спіралеподібного» перекручення маткової труби сактосальпінкс ехографічно міг імітувати багатокамерний пухлинний утвір яєчника. Близьке взаємне розміщення патологічно зміненої маткової труби яєчника з наявністю його ППУЯ утруднювало ехографічну діагностику та потребувало проведення диференціальної діагностики виявлених патологічних змін (рис. 2.18–2.20).

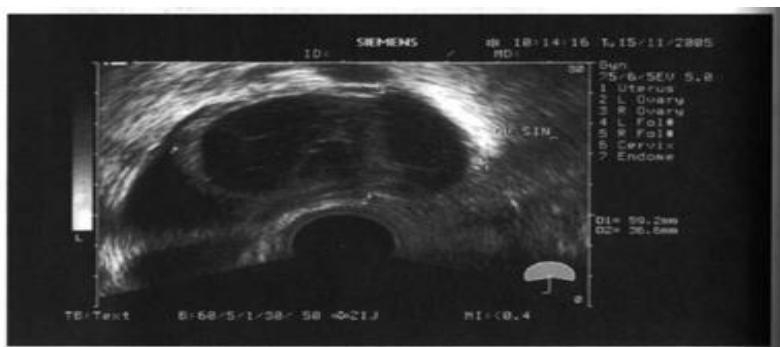


Рисунок 2.18 – Ехограма сактосальпінкса, що ехографічно імітує багатокамерне пухлиноподібне ураження яєчників

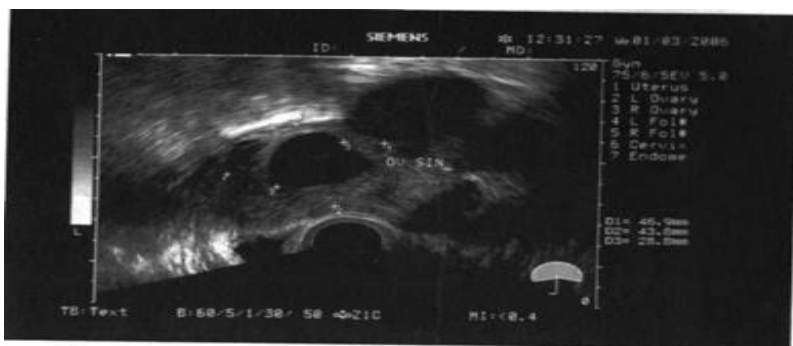


Рисунок 2.19 – Фолікулярна кіста лівого яєчника, поряд візуалізується сактосальпінкс, що інтимно прилягає

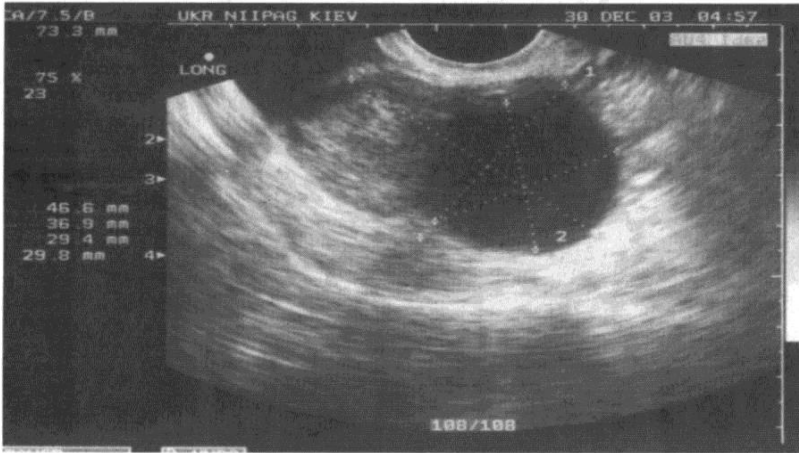


Рисунок 2.20 – Сактосальпінкс, що імітує функціональну кісту, поряд візуалізується незмінена тканина яєчника

Для верифікації патології матки та ендометрія ультразвукові дослідження органів малого таза проводили в динаміці менструального циклу: на 5–8, 12–14 та 21–25-й дні менструального циклу.

Лейоміома матки була діагностована у 17 (4,9 %) пацієнок, характеризувалася збільшенням розмірів матки, передусім довжини, деформацією контурів, наявністю в міометрії ехонегативних утворів, чіткими контурами і зниженою ехощільністю (субсерозні та інтрамурально-субсерозні вузли). Окремо чітко візуалізувались обидва яєчники (рис. 2.21, 2.22).



Рисунок 2.21 – Ехографічна картина лейоміоми матки з інтрамурально-субсерозним розміщенням лейоматозного вузла діаметром 12 мм у пацієнтки з пухлиноподібним ураженням яєчника

Множинні фіброматозні вузли були діагностовані у 8 (2,3 %) обстежених, одиничні – у 9 (2,6 %) хворих. Довжина матки цієї групи пацієнток становила $(111,2 \pm 2,4)$ мм, передньо-задній розмір – $(67,4 \pm 1,2)$ мм, поперечний розмір – $(72,1 \pm 1,8)$ мм.

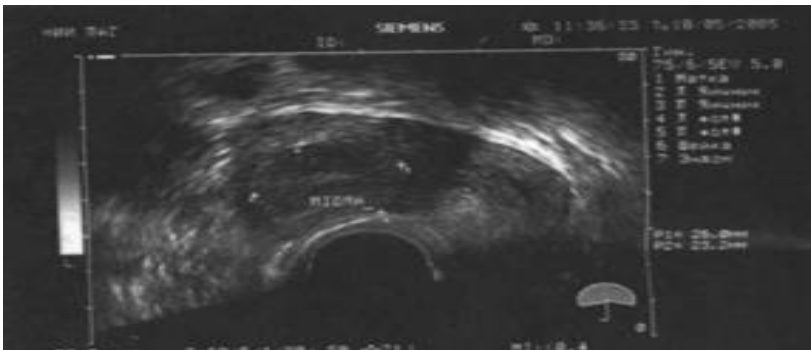


Рисунок 2.22 – Ехографічна картина лейоміоми матки із субсерозним розміщенням лейоматозного вузла розмірами 26x23 мм у пацієнтки з пухлиноподібним ураженням яєчника

Найбільш часто, у 11 (64,7 %) випадках, лейоміома матки поєднувалася з кістами жовтого тіла, у 4 (23,5 %) – з фолікулярними кістами, у решти обстежених – із поєднаними формами пухлиноподібних уражень яєчників. Ехографічними ознаками аденоміозу у 23 (6,6 %) пацієнток були: дифузні зміни міометрія за рахунок множинних ехопозитивних включень (ендометріоїдних гетеротопій та зон локального фіброзу), кулеподібного збільшення матки, переважно передньо-заднього розміру. Розміри матки в цієї групи пацієнток становили: довжина – $(68,2 \pm 1,3)$ мм, передньо-задній розмір – $(66,8 \pm 1,2)$ мм, поперечний розмір – $(65,1 \pm 1,8)$ мм. Ехографічна візуалізація неоднорідної «щільникової» структури матки була обумовлена наявністю в товщі міометрія кістозних порожнин (0,3–0,4 мм), які збільшувалися напередодні менструації.

Аденоміоз здебільшого (69,6 %) поєднувався з ЕК, у 17,4 % спостережень – із ФК, та в решти пацієнток – із поєднаними формами ППУЯ.

Ехографічними ознаками полікістозних яєчників, виявлених у 13 (3,7 %) пацієнток, були: двобічне збільшення яєчників (об'єм > 12 мм), наявність більше ніж 10 кістозних включень у паренхімі органа на тлі потовщеної мозкової речовини. Зменшення розмірів матки було діагностовано у 7 (2,0 %) випадках: довжина – $(42,0 \pm 3,4)$ мм, передньо-задній та поперечний розміри відповідно – $(32,3 \pm 2,5)$ та $(36,2 \pm 4,2)$ мм. Динамічний ехографічний моніторинг дозволив виявити в групі пацієнток із поєднаною патологією яєчників (полікістоз та фолікулярні кісти) невідповідність ендометрія (гіпоплазію) у фазі менструального циклу.

Допплерограма маткової артерії в усіх обстежених пацієнток із наявністю пухлиноподібного ураження яєчників мала вигляд двофазової кривої із систолічним та

діастолічним компонентами. За допомогою доплерометричних досліджень швидкості кровотоку в яєчниковій артерії у хворих із наявністю полікістозних яєчників виявили, що в динаміці менструального циклу не відбувалося зростання діастолічного компонента доплерометричної кривої, зберігалася відносно висока резистентність кровотоку яєчникової артерії. Допплерометричним маркером аденоміозу вважали наявність додаткового зубця А, внаслідок цього зростала тривалість півперіоду фази систоли як наслідок підвищення резистентності стінок маткової артерії, збільшення фази півсистоли, зниження систолічного тиску, що можна пояснити включенням компенсаторних механізмів для покращання кровопостачання матки.

Під час оцінювання стану ендометрія визначали кількісні (товщину) та якісні (структуру, щільність, контури) його характеристики в динаміці менструального циклу. Товщина ендометрія залежала від фази менструального циклу (від 1–2 мм після закінчення менструації до 16–20 мм перед менструацією). Для преовуляторного періоду у верхній та нижній частинах ендометрія в нормі була характерною наявність двох зон низької щільності (тришаровий ендометрій), у післяовуляторному періоді структура ендометрія поступово ставала гомогенною. Ехографічною семіотикою наявності гіперплазії ендометрія у 39 (11,1 %) хворих був надмірний приріст товщини ендометрія в динаміці спостереження (розширення порожнини матки зі збільшенням серединного М-еха) (рис. 2.33).



Рисунок 2.23 – Гіперплазія ендометрія (М-ехо – 13 мм на 7-й день менструального циклу) у пацієнтки з аденоміозом та ендометріодною кістою яєчника

Поліпи ендометрія в 11 (1,3 %) пацієнок визначалися як ехонегативні утвори на тлі ехопозитивного ендометрія, правильної форми, з чіткими контурами та однорідною структурою (рис. 2.24, 2.25).

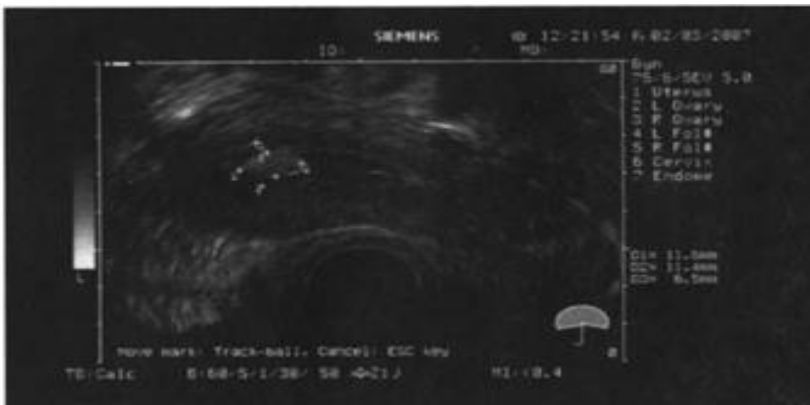


Рисунок 2.24 – Ехограма поліпа ендометрія в пацієнтки з фолікулярною кістою



Рисунок 2.25 – Гіперплазія та поліп ендометрія в пацієнтки з аденоміозом (М-ехо – 12,3 мм на 5-й день менструального циклу) та ендометріюїдною кісткою яєчника

Проведене ультразвукове обстеження органів малого таза у 162 дівчат-підлітків віком 12–18 років із пухлиноподібними ураженнями яєчників та в 196 здорових дівчат відповідного віку. На ехограмі кісти яєчників були подані як однокамерні ехонегативні утвори діаметром від 2,5 до 10 см, максимальний об'єм утвору – 102,6 см³. Середній об'єм пухлиноподібних уражень яєчників становив $(49,5 \pm 3,7)$ см. У деяких випадках поряд із кісткою візуалізувалася тканина яєчника або його частки, що, інколи, не дозволяло з упевненістю встановити яєчникове або параоваріальне походження утвору. В таблиці 2.1 наведені показники середнього об'єму яєчників в обстежених дівчат.

Таблиця 2.1 – Середній об'єм ушкодженого яєчника порівняно із середнім об'ємом яєчників здорових дівчат

Менструальний вік	Середній об'єм, см ³		
	здорові	хворі	P
До 1 року	(5,9 ± 0,2)	(9,2 ± 0,8)	< 0,05
1 рік	(7,1 ± 0,4)	(9,3 ± 0,8)	< 0,05
2 роки	(8,3 ± 0,5)	(11,7 ± 1,3)	< 0,05
3–4 роки	(8,5 ± 0,7)	(10,7 ± 1,8)	> 0,05
5 років і більше	(8,9 ± 0,8)	(7,9 ± 0,2)	> 0,05

Ми встановили, що за наявності фолікулярної кісти в одному яєчнику інший також має патологічну будову – містить велику кількість фолікулів різного діаметра, що відображається збільшенням середнього об'єму контрлатерального яєчника за умов менструального віку від менархе до 2 років включно. Крім того, у 5 хворих мало місце двобічне розміщення кіст. Під час ультразвукового дослідження матки у 25 % обстежених дівчат товщина середньої маткової структури перевищувала 10 мм (гіперплазії ендометрія), що діагностувалось як при пубертатних маткових кровотечах, так і при затримці чергової менструації.

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про високу інформативність УЗД у пацієток із пухлиноподібними ураженнями яєчників. Ехографія дає можливість достовірно оцінити стан, структуру і функціональні особливості матки та її придатків.

Ультразвуковий моніторинг у динаміці менструального циклу дає можливість діагностувати патологічні зміни ендометрія, що виникли в результаті функціональних порушень репродуктивної системи пацієнок із пухлиноподібними ураженнями яєчників.

Поряд із цим поліморфізм семіотики ехографічних ознак патологічних змін органів малого таза в обстежених пацієнок підтверджує складність визначення основного й супутніх етіологічних факторів розвитку порушень репродуктивної функції у хворих із ППУЯ та обумовлює необхідність залучення до обстеження інших методів.

2.3 Ендоскопічне оцінювання стану органів малого таза в жінок із пухлиноподібними ураженнями яєчників

Лапароскопія як метод діагностики та хірургічного лікування була проведена у 60 (17,1 %) пацієнок. Після введення відеосистеми і троакарів у черевну порожнину проводили загальний огляд органів малого таза й черевної порожнини (печінки, сальника, кишечника, апендикса). Особливу увагу звертали на стан очеревини, крижово-маткових зв'язок, позаматкового простору. Огляд органів малого таза проводили за часовою стрілкою, починаючи з матки. Ретельно з усіх боків оглядали яєчники, визначали локалізацію, ступінь ураження, наявність патологічно зміненої тканини.

Візуально фолікулярна кіста була діагностована в 17 (28,3 %) хворих і являла собою гладке, тонкостінне, рухоме, еластичне та здебільшого однокамерне новоутворення з однорідним і прозорим умістом, що локалізувалося латерально від матки. Зміна кольору вмісту кісти в 5 (8,3 %) випадках була обумовлена накопиченням в її порожнині крові та її елементів унаслідок крововиливу (рис. 2.36).

Кіста жовтого тіла мала вигляд округлого, товстостінного однокамерного новоутворення яєчника невеликих розмірів (2,5–3,5 см) і була діагностована у 8 (13,3 %) пацієток. У 5 (8,3 %) випадках виявлено крововилив у капсулу кісти, а в 2 (3,3 %) пацієток – апоплексію кісти з накопиченням крові у черевній порожнині (рис. 2.37).



Рисунок 2.36 – Фолікулярна кіста з розпластаною на яєчнику матковою трубою

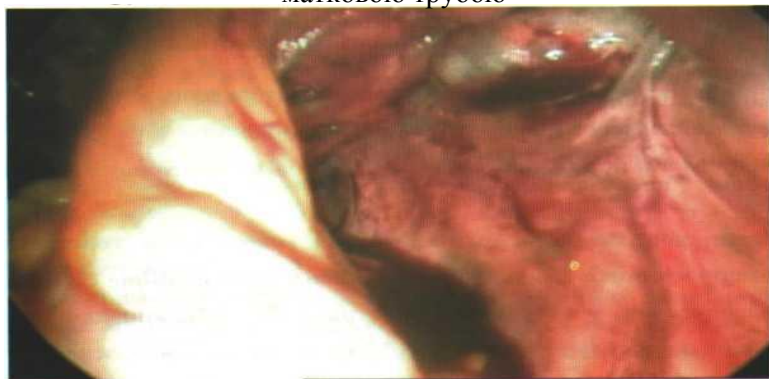


Рисунок 2.37 – Апоплексія кісти жовтого тіла, наявність крові у черевній порожнині

Макроскопічно ендометріюїдні кісти яєчників діагностовані у 24 (40,0 %) пацієток. Під час

лапароскопічного огляду кісти мали характерний вигляд: круглі або овальні утвори синюшного забарвлення, помірно- чи нерухомі з можливою латеральною та позаматковою локалізацією. Розміри цих уражень яєчників коливалися від 5 до 10 см, уміст був рідким, подібним до розтопленого шоколаду (рис. 2.38, 2.39).

Ретельний огляд яєчників, особливо ділянок проекції fossa ovarica, ретроцервікального простору, парієтальної очеревини дозволив діагностувати ендометріїдні гетеротопії малого таза різної локалізації.

Характерною ознакою для більшості ендометріїдних ППУЯ було інтимне прикріплення їх капсули до парієтальної очеревини чи заднього листка широкої зв'язки матки. У 23 (6,6 %) випадках було підтверджено наявність у пацієнок зовнішньо-внутрішнього генітального ендометріозу. У 3 (13,1 %) хворих мав місце мінімальний ступінь тяжкості генітального ендометріозу, легкий – у 10 (43,5 %) пацієнок, середній – у 8 (34,8 %) жінок, тяжкий – у 2 (8,6 %) обстежених.

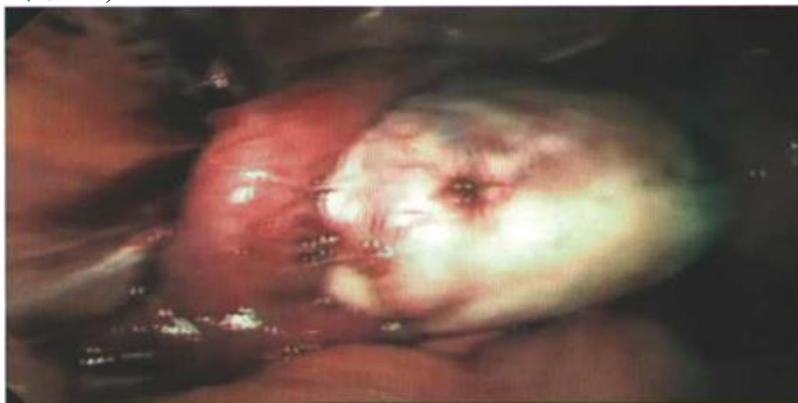


Рисунок 2.38 – Ендометріїдне пухлиноподібне ураження правого яєчника. Маткова труба припаяна до новоутворення



Рисунок 2.39 – Зовнішньовнутрішній генітальний ендометріоз аденоміоз, двобічні ендометріодні кісти яєчників

Необхідно відзначити, що в цих пацієнок відзначався візуальний поліморфізм ендометріодних гетеротопій: геморагічні вогнища, васкуляризовані вогнища, класичні ціанотичні вічка, білуваті або жовтуваті плями (рис. 2.40, 2.41).

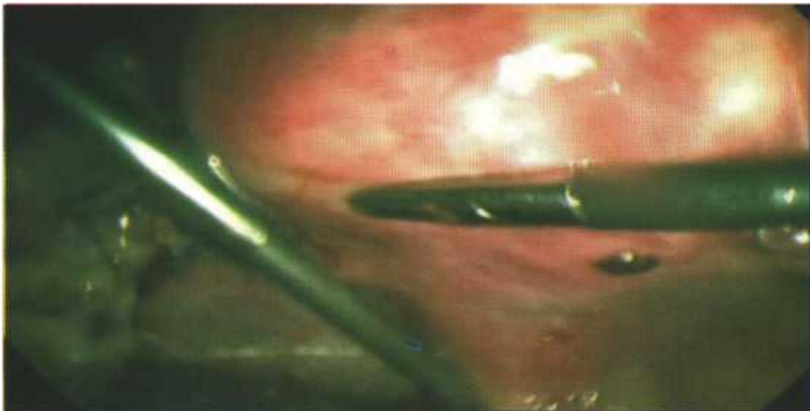


Рисунок 2.40 – Ендометріодне вічко по задній поверхні матки



Рисунок 2.41 – Візуалізуються темні «вогнища» та червоні «вогнища» парієтального ендометріозу в передньоматковому просторі, боковій стінці малого таза. Перитубарна гідатида лівої маткової труби

Візуально параоваріальну кісту діагностовано в 11 (18,3 %) випадків, що являла собою однокамерний, гладкостінний, із світлим рідинним умістом, морфологічно не пов'язаний з яєчниками утвір, що локалізується між листками широкої зв'язки матки (рис. 2.42).



Рисунок 2.42 – Параоваріальна кіста яєчника

Оцінювання стану матки при лапароскопії дозволило уточнити одержані дані під час проведення ехографічного та рентгенологічного обстежень (рис. 2.43–2.45).

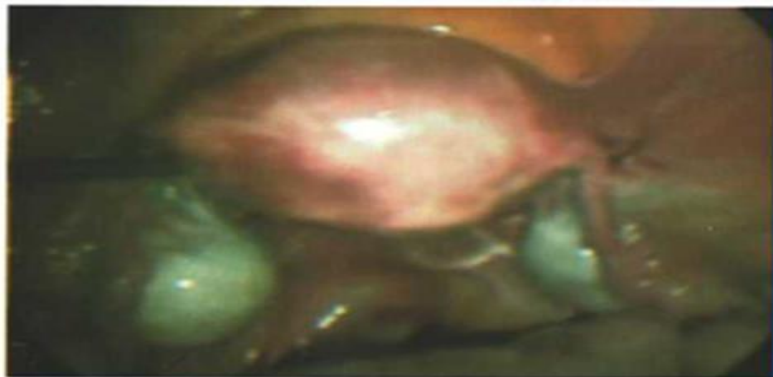


Рисунок 2.43 – Наявність субсерозного лейоматозного вузла на матці в пацієнтки з фолікулярною кістою

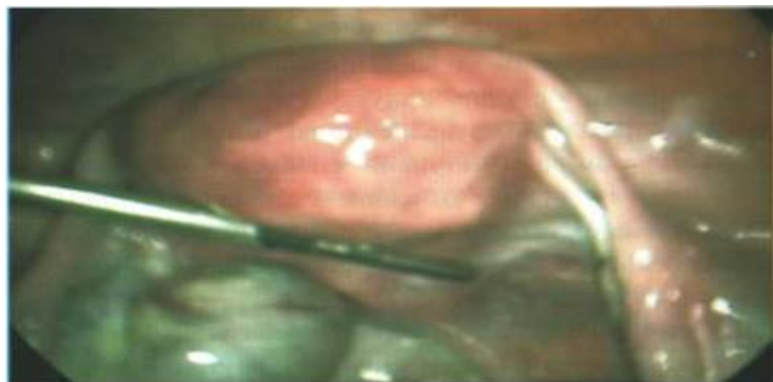


Рисунок 2.44 – Аденоміоз: поверхня матки плямиста, консистенція неоднорідна. Двобічні ендометріюїдні кісти яєчників



Рисунок 2.45 – Аденоміоз. Правобічне ендометріоїдне пухлиноподібне ураження яєчника

Лапароскопічне оцінювання анатомічного і функціонального стану маткових труб у жінок із ППУЯ проводилося за показаннями за наявності безплідності. За наявності на їх серозній поверхні множинних ендометріоїдних гетеротопій і перитубарних зрощень в 11 (18,3 %) хворих було підтверджене порушення прохідності маткових труб. (Сактосальпінкси були діагностовані у 13 (21,7 %) пацієнток (рис. 2.46).



Рисунок 2.46 – Сактосальпінкс

У решти обстежених, за даними хромогідротубації, маткові труби були прохідними. Легкий ступінь спайкового процесу був виявлений у 13 (21,7 %) хворих: візуалізувалися тонкі, неваскуляризовані прозорі спайки. Середній та помірний ступені спайкового процесу спостерігали у 40 (66,6 %) і 7 (11,7 %) жінок відповідно. Були виявлені масивні оваріально-тубарні, паріетально-оваріальні спайки в ділянці прилягання патологічно зміненого яєчника до листка широкої зв'язки та зрощення між кишечником і придатками матки.

Для уточнення стану матки, локалізації міоматозних вузлів та виключення патології ендометрія і внутрішнього ендометріозу у 106 (30,3 %) хворих було проведено рідинну гістероскопію. Показанням до її проведення в 17 (16,0 %) пацієток була наявність лейоміоми матки, у 23 (21,7 %) – аденоміозу, патології ендометрія (гіперплазія, поліп, гіпоплазія) – відповідно у 28 (26,4 %), 11 (10,4 %) та 27 (25,5 %) випадках.

У хворих з аденоміозом виявлено патогномонічний критерій цієї патології – ендометріюїдні ходи, що візуалізувалися у вигляді темно-червоних або чорних точкових утворів на фоні патологічно незміненої блідо-рожевої слизової оболонки матки. Нерівність рельєфу матки, так званий феномен «хвилеутворення», що залишився після видалення функціонального шару ендометрія, встановлено у 8 (1,9 %) пацієток.

Гіперплазія ендометрія, яку було діагностовано у 28 (26,4 %) обстежених, характеризувалася наявністю потовщеної, різної за висотою та формою складки ендометрія.

Поліпи ендометрія було діагностовано в 11 (10,4 %) випадках і під час гістероскопічного огляду порожнини матки мали вигляд утворів неправильної форми, що підвищувалися над загальним рівнем ендометрія. В усіх

обстежених обов'язковим було проведення прицільної біопсії з вишкрібанням стінок порожнини матки та подальшим патогістологічним дослідженням біоптату.

Отже, резюмуючи результати проведених досліджень, необхідно відзначити, що ультразвукове обстеження пацієнок із пухлиноподібними ураженнями яєчників є високоінформативним методом, оскільки дозволяє провести топічну діагностику, визначити характер ураження, диференціювати форму патологічного процесу та виявити супутню патологію органів малого таза. Аналіз рентгенологічних обстежень пацієнок із ППУЯ засвідчив, що метросальпінгографія (МСГ) дає чітке уявлення про стан порожнини матки і маткових труб (їх прохідність, наявність сактосальпінксів) та спайковий процес. Однак МСГ не дає інформації про анатомічний та функціональний стан яєчників, пріоритет у цьому належить УЗ-дослідженню. Гістероскопія розширює можливості підтвердження наявності супутньої патології ендометрія і отримання матеріалу для гістологічного дослідження.

Зіставлення даних різних методів обстеження в жінок із верифікованими пухлиноподібними ураженнями яєчників підтверджує наукові дані, що лапароскопічне обстеження дозволяє діагностувати початковий та мінімальний перебіг патологічного процесу органів малого таза, які є недоступними при використанні інших діагностичних методів, і має визначальне значення як у виборі діагностики, так і лікувальної тактики.

Таким чином, проведений аналіз анатомо-функціонального стану репродуктивних органів у пацієнок із ППУЯ показав, що застосування комплексного обстеження із використанням ехографічних, ендоскопічних та, за показаннями, рентгенологічних методів обстеження дає можливість не лише верифікувати

патологічне новоутворення органів малого таза й супутню патологію і визначити обсяг та метод хірургічного лікування, а й утриматися від необґрунтованих оперативних втручань на яєчниках, надаючи перевагу консервативним методам ведення цього контингенту хворих.

РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ТА ВІРУСНОГО НАВАНТАЖЕННЯ БІОЛОГІЧНИХ СЕРЕДОВИЩ ПАЦІЄНТОК ІЗ ПУХЛИНОПОДІБНИМИ УРАЖЕННЯМИ ЯЄЧНИКІВ

3.1 Мікробіоценоз статевих шляхів у жінок із пухлиноподібними ураженнями яєчників

Проведене комплексне дослідження показників мікробіоценозу статевих шляхів у 119 жінок із пухлиноподібними ураженнями яєчників (1-ша група), 30 хворих із хронічними запальними захворюваннями органів малого таза (ХЗЗОМТ) (2-га група) та 20 здорових жінок репродуктивного віку (3-тя група) (рис. 3.1).

Серед хворих із ППУЯ у 82 (68,9 %) пацієнток була виявлена наявність дво- та трикомпонентних асоціацій

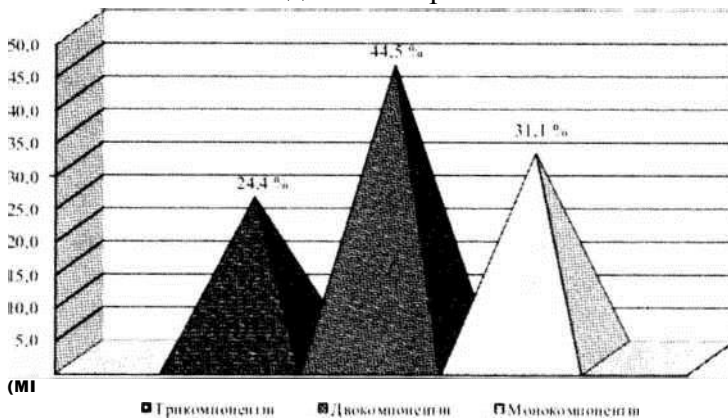


Рисунок 3.1 – Структура асоціацій мікроорганізмів статевих шляхів у хворих із пухлиноподібними ураженнями яєчників, %

умовно-патогенних мікроорганізмів.

Було проведено вивчення показників якісного

оцінювання мікробіоценозу статевих шляхів у жінок обстежених груп, дані про які узагальнені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Частота виявлення мікроорганізмів у статевих шляхах хворих із пухлиноподібними ураженнями яєчників, хронічними запальними захворюваннями органів малого таза та здорових жінок, абс. чис. (%)

Мікроорганізм	Група обстежених жінок		
	1-ша група, n = 119	2-га група, n = 30	3-тя група, n = 20
Стафілокок золотистий	7 (5,9)	4 (13,3)	Не виявлено
Стафілокок епідермальний	38 (31,9)	9 (30,0)	4 (20)
Стафілокок епідермальний	30 (25,2)	4 (13,3)	2 (10)
Стафілокок гемолітичний	18 (15,1)	3 (10,0)	1 (5)
Стрептокок зеленавий	15 (12,6)	5 (16,7)	Не виявлено
Стрептокок Р-гемолітичний	24 (20,2)*	2 (6,7)	Не виявлено
Клебсієла	4 (3,4)	3 (10,0)	Не виявлено
Кишкова паличка	20 (16,8)	6 (20,0)	1 (5)
Кишкова паличка з гемолізом	7 (5,9)	2 (6,7)	1 (5)
Коринебактерії	13 (10,9)	5 (16,7)	1 (5)
Гриби роду Кандида	40 (33,6)"	8 (26,7)°	1 (5)
Гарднерели	38 (31,9)"	7 (23,3)	2 (10)
Лактобактерії	7 (5,9)*"	7 (23,3)°	14 (70)

Примітки:

- * – Різниця між показниками в 1-й і 2-й групах обстежених достовірна.
- " – Різниця між показниками в 1-й і 3-й групах обстежених достовірна.
- ° – Різниця між показниками у 2-й і 3-й групах обстежених достовірна

Найчастіше в обстежених жінок 1-ї групи виділялися грампозитивні коки: стафілокок епідермальний, стафілокок епідермальний із гемолізом – у 30 (25,2 %) пацієток, стафілокок гемолітичний – у 18 (15,1 %) осіб, різні види стрептококів – у 39 (32,8 %) хворих.

У групі жінок із хронічними запальними захворюваннями органів малого таза зі стафілококів найчастіше висівався стафілокок епідермальний – у 9 (30,0 %) жінок; золотистий стафілокок та стафілокок епідермальний з гемолізом на відміну від хворих із ППУЯ виявлялися з однаковою частотою.

Водночас на тлі відсутності різниці в якісному складі виділеної умовно-патогенної мікрофлори в пацієток 1-ї та 2-ї груп частота виявлень представників деяких видових груп мікрофлори відрізнялася. Так, стрептокок Р-гемолітичний був виділений у 24 (20,2 %) хворих із ППУЯ, тоді як у пацієток із хронічними запальними захворюваннями органів малого таза – лише у 2 (6,7 %) випадках ($p < 0,05$). Водночас спостерігалися достовірні відмінності частоти виявлення більшості представників кожного виду мікроорганізмів між пацієтками цих двох груп.

Серед представників ентеробактерій, виділених із статевого тракту жінок обох досліджуваних груп, не було виявлено істотних відмінностей в якісних показниках: у хворих із ППУЯ – у 31 (26,1 %) пацієтки, а у хворих із ХЗЗОМТ – в 11 (36,7 %) жінок ($p > 0,05$).

Обсіменіння статевих шляхів грибами роду Кандида та гарднерелами досягало значних рівнів у хворих обох груп – близько третини пацієток із ППУЯ, у 40 (33,6 %) хворих та в 38 (31,9 %) пацієток та майже у чверті хворих із ХЗЗОМТ – відповідно у 8 (26,7 %) та в 7 (23,3 %) випадках спостережень.

Необхідно відзначити, що представники нормальної мікрофлори – лактобактерії – були виявлені лише в 7 (5,9 %) представниць 1-ї групи, що було достовірно нижче, ніж у хворих 2-ї групи – у 7 виявлені в переважній більшості осіб – у 14 (70,0 %) жінок ($p < 0,05$).

Як свідчать дані, наведені на рисунку 3.2, результати обстеження

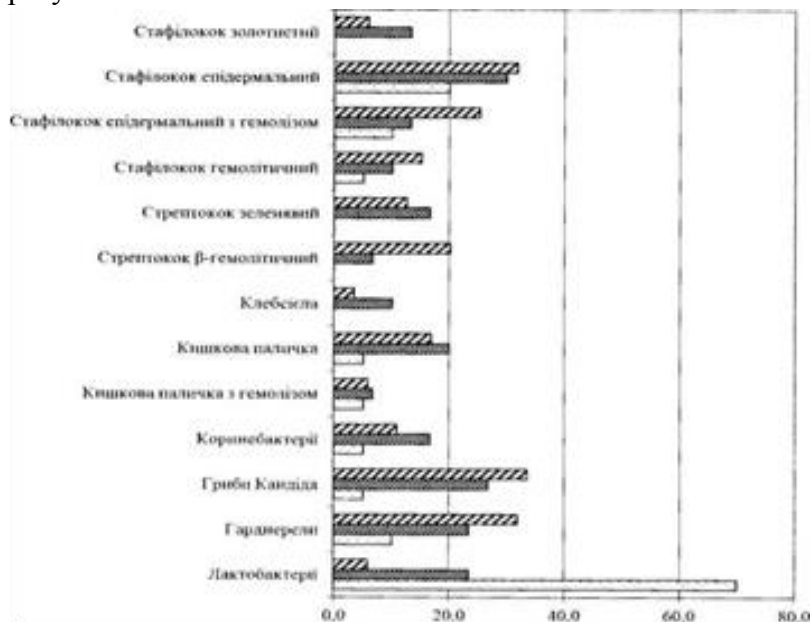


Рисунок 3.2 – Розподіл виявлених представників мікробіоценозу статевих шляхів у жінок обстежених груп, %

пацієнок із пухлиноподібними ураженнями яєчників засвідчили про істотну контамінацію статевого тракту умовно-патогенними мікроорганізмами та широкий спектр виявленої мікрофлори, до якого належали представники різних видів стафілококів, стрептококів, ентеробактерії та гриби роду Кандида.

Аналогічним за широтою діапазону виявлених

мікроорганізмів був спектр мікробіоценозу статевих шляхів і у хворих із хронічними запальними захворюваннями органів малого таза.

З метою здійснення більш поглибленого аналізу стану мікробіоценозу статевих шляхів жінок обстежених груп паралельно з визначенням якісних показників було проведено вивчення кількісного складу мікрофлори статевого тракту. В цій серії досліджень кількість обстежених хворих із пухлиноподібними ураженнями яєчників (1-ша група) становила 83 особи. Показники кількісного оцінювання мікробіоценозу статевих шляхів у жінок обстежених груп узагальнені в таблиці 3.2.

Як бачимо з наведених даних, за відсутності відмінностей в якісному складі виділеної умовно-патогенної мікрофлори в обстежених хворих 1-ї та 2-ї груп кількісні показники мали певні особливості.

Так, у хворих за наявності ППУЯ спостерігалися більш високі титри представників групи грампозитивної кокової флори: стафілокок золотистий – $(5,8 \pm 0,40)$ lg КУО/мл у хворих 1-ї групи порівняно з $(4,1 \pm 0,30)$ lg КУО/мл у пацієток 2-ї групи ($p < 0,05$); стафілокок епідермальний – $(4,2 \pm 0,30)$ lg КУО/мл у жінок із ППУЯ порівняно з $(4,0 \pm 0,20)$ lg КУО/мл у пацієток із ХЗЗОМТ ($p < 0,05$) та стафілокок гемолітичний – $(5,8 \pm 0,50)$ lg КУО/мл у хворих 1-ї групи порівняно з $(5,1 \pm 0,40)$ lg КУО/мл у пацієток 2-ї групи ($p < 0,05$).

Водночас необхідно відзначити, що для деяких видів мікроорганізмів кількісні показники мікробіоценозу статевого тракту у хворих 1-ї та 2-ї груп істотно не відрізнялися ($p > 0,05$): стафілокок епідермальний із гемолізом – $(5,3 \pm 0,50)$ lg КУО/мл у 1-й групі хворих порівняно з $(5,3 \pm 0,40)$ lg КУО/мл у 2-й групі; стрептокок зеленавий – $(4,2 \pm 0,20)$ lg КУО/мл та $(4,3 \pm 0,50)$ lg КУО/мл відповідно; стрептокок

β -гемолітичний – $(4,2 \pm 0,30)$ Іg КУО/мл у групі з ППУЯ та $(4,1 \pm 0,30)$ Іg КУО/мл у групі із ХЗЗОМТ, але всі вони перевищували діагностично значущі рівні.

Таблиця 3.2 – Показники кількісного оцінювання мікробіоценозу статевих шляхів у хворих із пухлиноподібними ураженнями яєчників, із хронічними запальними захворюваннями органів малого таза і здорових жінок, КУО/мл, $x \pm S. D.$)

Мікроорганізм	Група обстежених жінок		
	1-ша група, n = 83	2-га група, n = 30	3-тя група, n = 20
Стафілокок золотистий	$5,8 \pm 0,40$	$4,1 \pm 0,30^*$	Не виявлено
Стафілокок епідермальний	$4,2 \pm 0,30$	$4,0 \pm 0,20^*$	$3,1 \pm 0,40^{*\circ}$
Стафілокок епідермальний з гемолізом	$5,3 \pm 0,50$	$5,3 \pm 0,40$	$3,3 \pm 0,30$
Стафілокок гемолітичний	$5,8 \pm 0,50$	$5,1 \pm 0,40^*$	$2,2 \pm 0,30$
Стрептокок зеленавий	$4,2 \pm 0,20$	$4,3 \pm 0,50$	Не виявлено
Стрептокок β -гемолітичний	$4,2 \pm 0,30$	$4,1 \pm 0,30$	Не виявлено
Клебсієла	$4,2 \pm 0,30$	$4,0 \pm 0,50^*$	Не виявлено
Кишкова паличка	$4,1 \pm 0,40$	$4,6 \pm 0,30^*$	$3,4 \pm 0,40$
Кишкова паличка з гемолізом	$4,9 \pm 0,40$	$4,1 \pm 0,20^*$	$3,2 \pm 0,30$
Коринебактерії	$4,0 \pm 0,30$	$4,2 \pm 0,50^*$	$3,5 \pm 0,40''^{\circ}$
Гриби роду Кандида	$4,9 \pm 0,40$	$4,2 \pm 0,20^*$	–
Лактобактерії	$3,2 \pm 0,40$	$3,5 \pm 0,50^*$	$6,3 \pm 0,20^{*\circ}$

Примітки:

1. * – Різниця між показниками у 1-й і 2-й групах обстежених достовірна.
2. '' – Різниця між показниками у 1-й і 3-й групах обстежених достовірна.
3. \circ – Різниця між показниками у 2-й і 3-й групах обстежених достовірна

Під час аналізу показників кількісного оцінювання складу ентеробактерій були встановлені такі співвідношення між представниками окремих видів. Так, у хворих із ППУЯ спостерігалось достовірне перевищення рівня контамінації порівняно з хворими 2-ї групи, клебсієлою – $(4,2 \pm 0,30)$ Ig КУО/мл у 1-й групі порівняно з хворими 2-ї групи – $(4,0 \pm 0,50)$ Ig КУО/мл ($p < 0,05$), та кишковою паличкою з гемолізом – $(4,9 \pm 0,40)$ Ig КУО/мл порівняно з $(4,1 \pm 0,20)$ Ig КУО/мл ($p < 0,05$) відповідно і достовірно нижчий рівень відповідного показника щодо кишкової палички – $(4,1 \pm 0,40)$ Ig КУО/мл – у хворих із ППУЯ при $(4,6 \pm 0,30)$ Ig КУО/мл пацієнток із ХЗЗОМТ ($p < 0,05$).

Щодо контамінації статевого тракту грибами роду Кандида встановлено, що в пацієнток обох обстежених груп спостерігалось достовірне підвищення їх рівнів. Більш значущі показники відзначалися в групі хворих із ППУЯ – $(4,9 \pm 0,40)$ Ig КУО/мл порівняно з $(4,2 \pm 0,20)$ Ig КУО/мл пацієнток із ХЗЗОМТ ($p < 0,05$) і, тим більше, порівняно з групою здорових жінок – $(2,0 \pm 0,04)$ Ig КУО/мл ($p < 0,05$).

Концентрація представництва нормальної мікрофлори – лактобактерії – у хворих 1-ї та 2-ї груп ($(3,2 \pm 0,40)$ Ig КУО/мл та $(3,5 \pm 0,50)$ Ig КУО/мл відповідно) була істотно знижена порівняно зі здоровими жінками ($(6,3 \pm 0,20)$ Ig КУО/мл ($p < 0,05$)).

Для проведення комплексного оцінювання мікробіоценозу статевих шляхів в обстежених групах жінок були паралельно вивчені особливості представництва збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом (ПСШ) (хламідії, мікоплазми, уреоплазми, ГВІ I та II типів) (рис. 3.3).

Дослідження показали, що хламідійна інфекція траплялася з однаковою частотою як у хворих із ППУЯ,

так і за наявності лише хронічного запального процесу геніталій. Так, хламідії були висіяні у 36 із 119 (30,3 %) хворих 1-ї групи та у 9 із 30 (30,0 %) пацієнток 2-ї групи ($p > 0,05$).

Не встановлено достовірних відмінностей відсотка виявлення збудника уреплазми в пацієнток 1-ї групи (у 33 із 119, тобто у 27,7 % випадків) порівняно з аналогічним показником у жінок 2-ї групи (у 7 із 30, тобто у 23,3 % випадків) ($p > 0,05$).

Мікоплазми були виявлені в 34 жінок із 119 обстежених із ППУЯ (28,5 % випадків) та у 8 хворих із 30 пацієнток 2-ї групи (26,6 % випадків) ($p > 0,05$).

%

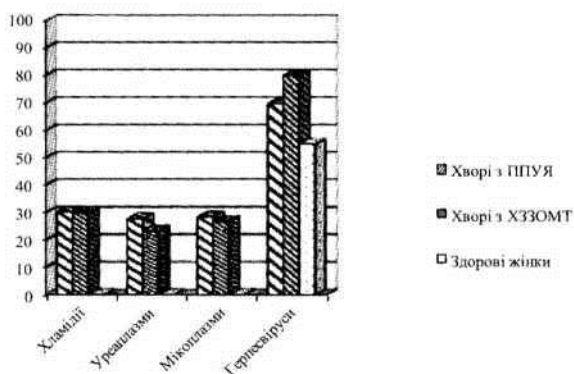


Рисунок 3.3 – Структура збудників ПСШ у хворих із пухлиноподібними ураженнями яєчників, хронічними запальними захворюваннями органів малого таза та здорових жінок, %

У групі здорових жінок ПСШ не було виявлено.

Під час проведення досліджень на наявність ГВІ 1-го (ВПГ-1) та 2-го (ВПГ-2) типів ми встановили, що інфікування цими типами вірусу виявлялось у значної кількості як хворих, так і здорових жінок (рис. 3.3, 1.4).

Так, у пацієток із ППУЯ відсоток інфікування вірусом простого герпесу досягав 21,8 % випадків, а ГГ був виявлений у 47,9 % випадків. У пацієток із ХЗЗОМТ ураження герпесом 1-го типу спостерігалось у 23,3 % випадків, а герпетична інфекція 1-го типу мала місце у 56,7 % випадків.

Привертає увагу факт високого інфікування генітальним (35,0 %) та простим (20,0 %) герпесом у жінок контрольної групи, які вважали себе здоровими, але не знали про наявність герпетичного інфікування. Одержані дані підтверджують результати досліджень як вітчизняних, так і зарубіжних авторів про достатньо високу інфікованість простим герпесом та ГГ і високу їх поширеність як серед хворих, так і серед практично здорових жінок.

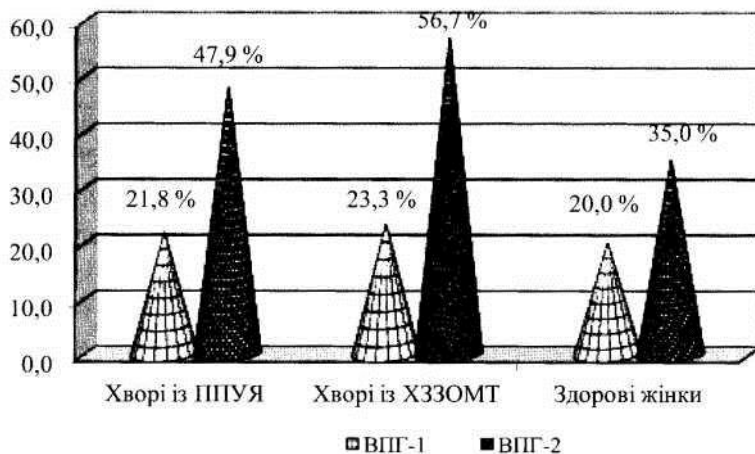


Рисунок 3.4 – Частота виявлення ВПГ-1 та ВПГ-2 у хворих із пухлиноподібними ураженнями яєчників, із хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу та здорових жінок, %

Таким чином, картина мікробіоценозу статевих шляхів пацієток із ППУЯ здебільшого не відрізнялася в якісному відношенні від біотопів статевого тракту хворих із ХЗЗОМТ та представлена умовно-патогенною мікрофлорою, за винятком стрептокока Р-гемолітичного, який висівався в більшій кількості випадків у хворих із ППУЯ – у 20,2 %, ніж у пацієток 2-ї групи – у 6,7 % випадків відповідно ($p < 0,05$).

Аналіз показників кількісного оцінювання мікробіоценозу статевих шляхів жінок обстежених груп свідчить про наявність діагностично значущого росту титрів представників умовно-патогенної мікрофлори як у пацієток із ППУЯ, так і у хворих із ХЗЗОМТ. При цьому більш високий діагностичний ріст титрів виділеної флори спостерігався в групі хворих із ППУЯ, а саме: при максимальному титрі 5,8 lg КУО/мл порівняно з 5,3 lg КУО/мл у групі з ППУЯ, що свідчить про етіологічну значущість титрів виділених мікроорганізмів у розвитку запальних процесів.

Необхідно відзначити високі рівні інфікування хворих із ППУЯ на ПСШ, а саме: хламідіоз виявлявся у 30,3 % випадків, уреapлазмоз – у 27,7 % обстежених та мікоплазмозова інфекція – у 28,5 % обстежених.

Значний рівень контамінації умовно-патогенними мікроорганізмами до діагностично значущих рівнів відбувався на тлі маніфестації проявів (бактеріального вагінозу та низького вмісту лактобактерій у незначних титрах – $(3,2 \pm 0,40)$ lg КУО/мл.

Поряд із цим порушення мікробіоценозу статевих шляхів жінок із ППУЯ супроводжуються високим рівнем інфікування як вірусом простого герпесу (у 21,8 % випадків), так і, особливо, ГГ (47,9 % випадків).

Одержані дані щодо інфікування генітальним

герпесом хворих із ППУЯ та його ролі у виникненні запальних захворювань геніталій як самостійного чинника або в асоціації з бактеріальними факторами до цього часу до кінця не з'ясовані, що дало підстави для поглибленого проведення досліджень у цьому напрямку.

Клінічні спостереження та лабораторні дані дають підставу стверджувати про важливу роль вірусно-бактеріального фактора у виникненні патологічних змін у репродуктивній системі жіночого організму, що потребує нового підходу до проведення лікувально-профілактичних заходів за умов наявності пухлиноподібних уражень яєчників.

Автори цих досліджень схильні до консервативних методів лікування даної патології і розглядають їх як пріоритетний підхід до органозбережної консервативної тактики та альтернативи оперативному лікуванню, якщо відсутні показання до хірургічного втручання.

3.2 Особливості експресії антигенів вірусу генітального герпесу в епітелії статевих шляхів та концентрації імунoglobulinів у сироватці крові у жінок із пухлиноподібними ураженнями яєчників

Дослідження на наявність маркерів генітального герпесу в епітелії піхви та цервікального каналу у хворих із пухлиноподібними ураженнями яєчників були проведені у 119 хворих (1-ша група), групу порівняння становили 30 пацієнток (2-га група) із хронічними запальними захворюваннями органів малого таза, контрольну групу – 20 здорових жінок репродуктивного віку (3-тя група). Результати дослідження з кількісного обсіменіння статевих шляхів ГГ оцінювали за ступенем експресії антигенів ВПГ-2 від «0» до «4».

Ступені експресії антигенів ВПГ-2 в епітелії піхви і цервікального каналу та їх співвідношення в біотопах в обстежених хворих та здорових жінок наведені в таблиці 3.3.

Як бачимо з поданих даних, у 57 (47,9 %) хворих із ППУЯ ступінь експресії антигенів ВПГ-2 в епітелії піхви визначався від слабопозитивного до різко позитивного. Так, слабопозитивна експресія антигенів ВПГ-2 в епітелії піхви була визначена у 33 (27,7 %) хворих, позитивна – у 17 (14,3 %) жінок та різко позитивна – у 7 (5,9 %) пацієнток.

У групі пацієнток із хронічними запальними захворюваннями органів малого таза показники ступенів експресії антигенів ВПГ-2 в епітелії піхви як у кількісному, так і в якісному відношенні не відрізнялися від аналогічних показників хворих основної групи та виявлялись у 17 (56,7 %) пацієнток ($p > 0,05$). Так, розподіл ступеня експресії антигенів ВПГ-2 в епітелії піхви цієї групи жінок був таким: слабопозитивна експресія виявлялась у 9 (30,0 %) жінок, позитивна – у 6 (20,0 %) та різко позитивна – у 2 (6,7 %) випадках, що достовірно не відрізнялося від аналогічних показників у хворих із ППУЯ ($p > 0,05$).

Таблиця 3.3 – Ступінь експресії антигенів ВПГ-2 в епітелії піхви і цервікального каналу у хворих із пухлиноподібними ураженнями яєчників, із хронічними запальними захворюваннями органів малого таза та здорових жінок

Ступінь експресії антигенів ВПГ-2 в епітелії	Група обстежених жінок					
	1-ша група, n = 119		2-га група, n = 30		3-тя група, n = 20	
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	абс. чис.	%
Піхва						
0	48	40,3	13	43,3	12	60,0
1	14	11,8	0	–	1	5,0
2	33	27,7	9	30,0	5	25,0
3	17	14,3	6	20,0	2	10,0
4	7	5,9	2	6,7	0	–
Цервікальний канал						
0	71	59,7	19	63,3	14	70,0
1	12	10,1	2	6,7	4	20,0
2	27	22,7	7	23,3	2	10,0
3	9	7,6	2	6,7	0	–
4	0	–	0	–	0	–

Примітки:

1. «0» – відсутність ознак антигенів ВПГ-2 місцево.
2. «1» – ступінь експресії антигенів ВПГ-2 сумнівний («+»).
3. «2» – ступінь експресії антигенів ВПГ-2 слабопозитивний («++»).
4. «3» – ступінь експресії антигенів ВПГ-2 позитивний («+++»).
5. «4» – ступінь експресії антигенів ВПГ-2 різко позитивний («++++»)

Під час аналізу відповідних показників у здорових жінок ми встановили досить високий рівень їх інфікування генітальним герпесом (35,0 %), при цьому доведено, що у 25 % жінок ступінь експресії антигенів вірусу був слабопозитивним, а в 10 % пацієнок – позитивним без

різко позитивного, що підтверджує факт наявності вірусоносійства без активної запальної реакції слизових оболонок піхви ($p < 0,05$).

Аналізуючи дані щодо вірусного навантаження в епітелії цервікального каналу у хворих із ППУЯ, необхідно відзначити, що ступінь експресії антигенів ВПГ-2 визначався від слабопозитивного до позитивного у 30,3 % пацієнток, але в жодній з хворих цієї групи ступінь експресії антигенів ВПГ-2 в епітелії цервікального каналу не набував різко позитивного значення.

У пацієнток із хронічними запальними захворюваннями органів малого таза показники ступеня експресії антигенів ВПГ-2 як у кількісному, так і в якісному відношенні не відрізнялися від хворих основної групи: ступінь експресії від слабопозитивного до позитивного був відзначений у 30 % жінок, зокрема, слабопозитивний спостерігався у 23,3 % пацієнток, позитивний – у 6,7 % хворих. У жінок цієї групи також не було відзначено різко позитивного ступеня експресії антигенів ВПГ-2. Отже, результати досліджень свідчать, що позитивний та слабопозитивний ступені експресії антигенів ВПГ-2 у жінок 1-ї та 2-ї груп в епітелії цервікального каналу достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$).

У групі здорових жінок лише у 10,0 % осіб був виявлений слабопозитивний ступінь експресії антигенів ВПГ-2 в епітелії цервікального каналу.

Таким чином, аналізуючи одержані дані, можна зробити висновок, що бактеріально-вірусне інфікування відіграє тригерну роль у виникненні патологічних змін органів-мішеней репродуктивної системи, а можливо, є пусковим патогенетичним механізмом у виникненні пухлиноподібних уражень яєчників.

Особливості вираженості збігу ступеня експресії антигенів ВПГ-2 в обох біотопах (піхва та цервікальний

канал) виявилися показовими у випадку поєднання різних рівнів показника – слабкопозитивного («++»), позитивного («+++») та різко позитивного («++++») – в єдиний позитивний; сумнівного («+») або негативного («0») ступенів вираженості – в єдиний негативний ступінь вираженості експресії антигенів, що наведено в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4 – Особливості збігу експресії антигенів ВПГ-2 в епітелії піхви та цервікального каналу в жінок обстежених груп залежно від ступеня його вираженості

Ступінь вираженості експресії антигенів ВПГ-2 в епітелії	Група обстежених жінок					
	1-ша група, n = 119		2-га група, n = 30		3-тя група, n = 20	
	абс. чис.	%	абс. чис.	%	абс. чис.	%
Піхва						
Позитивний	57	47,9	17	56,7	7	35,0
Негативний	62	52,1	13	43,3	13	65,0
Цервікальний канал						
Позитивний	36	30,3	9	30,0	2	10,0*
Негативний	83	69,7	21	70,0	18	90,0*
Вираженість збігу ступеня експресії антигенів ВПГ-2 в обох біотопах						
Позитивного	29	24,4	9	30,0	2	10,0
Негативного	55	46,2	13	43,3	13	65,0
Відсутність збігу	35	29,4	8	26,7	5	25,0

Примітки:

1. Позитивний – рівні показника позитивні («++», «+++», «++++»).
2. Негативний – рівні показника негативні або сумнівні («0», «+»).
3. * – Різниця між показниками в 1-й і 3-й групах обстежених достовірна ($p < 0,05$)

Як свідчать дані, наведені в таблиці 3.4, у хворих із ППУЯ спостерігався збіг позитивних результатів проявів вірусного навантаження в обох біотопах (епітелій піхви та цервікального каналу) у 24,4 % пацієток, у хворих із ХЗЗОМТ – у 30,0 % осіб, а в здорових жінок – у 10,0 % осіб, ($p > 0,05$).

Вираженість збігу негативного ступеня експресії антигенів ВПГ-2 відзначено у 55 (46,2 %) хворих основної групи, у 13 (43,3 %) пацієток групи порівняння та в 13 (65,0 %) здорових жінок ($p > 0,05$).

Вищезазначений спосіб ранжування ступеня вираженості експресії антигенів ВПГ-2 дозволив виявити деякі особливості (рис. 3.5), які свідчать, що відсоток відсутності збігу ступенів експресії антигенів ВПГ-2 у двох різних біотопах репродуктивної системи досить великий та коливається від 25,0 до 29,4 %. Так, відсутність збігу ступенів експресії антигенів ВПГ-2 в обох біотопах виявлена у 29,4 % хворих із ППУЯ, у 26,7 % пацієток – із ХЗЗОМТ та у 25,0 % осіб – у групі здорових жінок ($p > 0,05$). Установлений факт свідчить про необхідність обов'язкового обстеження жінок на наявність герпесовірусного інфікування в обох біотопах, оскільки відсоток відсутності збігу ступенів експресії антигенів ВПГ-2 в обох біотопах спостерігається від майже третини до чверті випадків.

Ураховуючи особливості динаміки перебігу генітальної герпесовірусної інфекції, а саме первинне інфікування вхідних воріт (нижні відділи статевого тракту) з подальшим висхідним шляхом поширення та подальшим підключенням системи імунного захисту, спочатку – місцевого, а в подальшому – його гуморальної ланки, вбачалося доцільним проаналізувати динаміку змін співвідношень досліджених показників: рівнів концентрацій IgM-АТ та IgG-АТ до ВПГ-2 у сироватці крові порівняно зі ступенем експресії ВПГ-2 місцево (епітелій піхви та цервікального каналу) у жінок із ППУЯ. Одержані результати подані в таблиці 3.5.

Як бачимо з наведених у таблиці 3.5 даних, у 24 (20,2 %) хворих із 119 обстежених прояви ступеня експресії антигенів ВПГ-2 місцево (епітелій піхви) були різко позитивними.

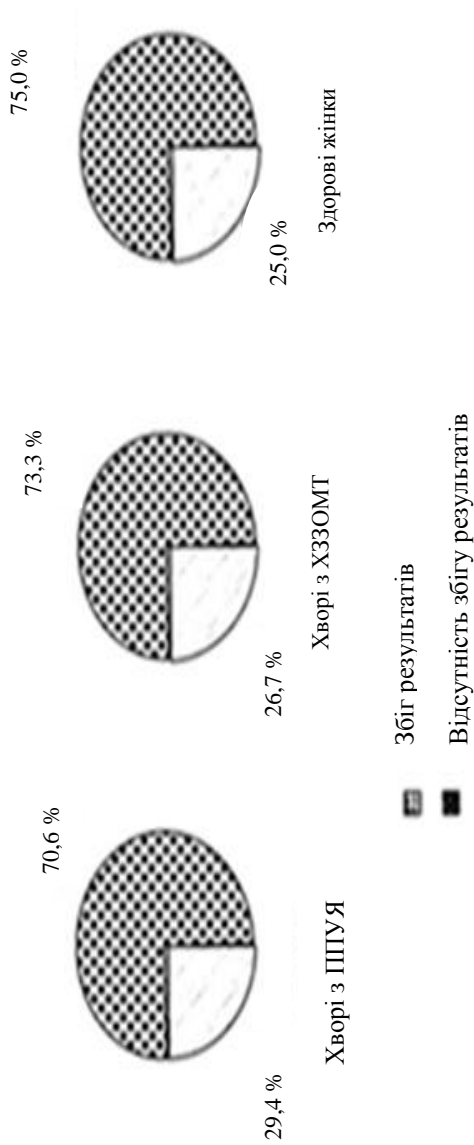


Рисунок 3.5 – Вираженість ступенів експресії ВПП -2 в епітелії піхви та цервікального каналу у хворих із пухлинноподібними ураженнями яєчників, хронічними запальними захворюваннями органів малого таза та здорових жінок

Таблиця 3.5 – Співвідношення рівнів концентрацій IgM-AT та IgG-AT до ВПГ-2 у сироватці крові порівняно зі ступенем експресії антигенів ВПГ-2 місцево у хворих із ППУЯ, n = 119

Ступінь експресії антигенів ВПГ-2 в епітелії	Рівень концентрації антитіл у сироватці крові	Кількість хворих			
		IgM-AT до ВПГ-2		IgG-AT до ВПГ-2	
		абс. чис.	%	абс. чис.	%
Піхва					
III («++++», «++++»), n = 24	1 (< 10 ум. од.)	6	25,0	9	37,5
	2 (11–20 ум. од.)	12	50,0	4	16,7*
	3 (> 21 ум. од.)	6	25,0	11	45,8
II («+++»), n = 33	1 (< 10 ум. од.)	20	60,6	12	36,4*
	2 (11–20 ум. од.)	11	33,3	5	15,1*
	3 (> 21 ум. од.)	2	6,1	16	48,5*
I («0», «+»), n = 62	1 (< 10 ум. од.)	43	69,4	32	51,6*
	2 (11–20 ум. од.)	18	29,0	16	25,8
	3 (> 21 ум. од.)	1	1,6	14	22,6*
Цервікальний канал					
III («++++», «++++»), n = 9	1 (< 10 ум. од.)	1	11,1	4	44,(4)
	2 (11–20 ум. од.)	7	77,8	1	11,1*
	3 (> 21 ум. од.)	1	11,1	4	44,(4)
II («+++»), n = 27	1 (< 10 ум. од.)	7	25,9	10	37,0
	2 (11–20 ум. од.)	15	55,6	6	22,3*
	3 (> 21 ум. од.)	5	18,5	11	40,7*
I («0», «+»), n = 83	1 (< 10 ум. од.)	61	73,5	39	47,0*
	2 (11–20 ум. од.)	19	22,9	18	21,7
	3 (> 21 ум. од.)	3	3,6	26	31,3*

Примітки:

- III («++++», «++++») – Різко позитивний ступінь експресії антигенів ВПГ-2.
- II («+++») – Слабопозитивний ступінь експресії антигенів ВПГ-2.
- I («0», «+») – Негативний ступінь експресії антигенів ВПГ-2.
- 1 (< 10 ум. од.) – Від’ємні рівні концентрацій IgM-AT та IgG-AT до ВПГ-2 у сироватці крові.
- 2 (11–20 ум. од.) – Слабопозитивні рівні концентрацій IgM- та IgG-AT до ВПГ-2 у сироватці крові.
- 3 (> 21 ум. од.) – Різко позитивні рівні концентрацій IgM-AT та IgG-AT до ВПГ-2 у сироватці крові.
- * – Відмінність між відносною кількістю хворих (%) та ідентичним діапазоном концентрацій IgM-AT і IgG-AT

За наявності різко позитивного ступеня експресії антигенів ВПГ-2 в епітелії піхви, сироватці крові спостерігалися позитивні рівні концентрацій IgM-АТ в 1 (75,0 %) хворого та позитивні значення показника IgG-АТ – у 15 (62,5 %) пацієнток (рис. 3.6).

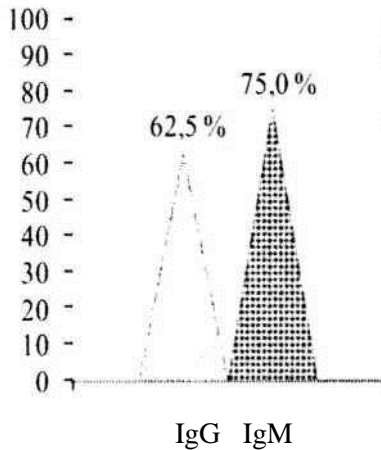


Рисунок 3.6 – Відсоток позитивних рівнів концентрацій IgG-АТ та IgM-АТ у сироватці крові хворих із ППУЯ за наявності позитивних значень («++++», «+++») експресії антигенів ВПГ-2 в епітелії піхви, %

У решти хворих не було відзначено гуморальної відповіді організму (появи IgM-АТ) внаслідок проникнення антигенів (ВПГ-2), тобто інфікування організму вірусом ГГ. Одночасна наявність високих значень цих показників (ступеня експресії антигенів ВПГ-2 місцево та рівнів концентрацій антитіл до нього в сироватці крові) свідчить про наявність гострого вірусного процесу. У 33 (27,7 %) хворих із 119, які мали ППУЯ, прояви експресії антигенів ВПГ-2 місцево (епітелій піхви) були слабопозитивними.

При цьому в сироватці крові цієї групи пацієнток позитивні рівні концентрацій IgM-АТ спостерігались у 13 (39,4 %) хворих: у третини з яких – 11 (33,3 %) осіб – рівні концентрацій IgM-АТ перебували в діапазоні

слабопозитивних рівнів (11–20 ум. од.), і лише у двох (6,1 %) хворих рівні концентрацій IgM-АТ були різко позитивними (> 21 ум. од.). Таким чином, у переважної більшості хворих цієї групи – 20 (60,6 %) пацієток – встановлено від’ємні значення концентрацій IgM-АТ.

Позитивні значення показника IgG-АТ до ВПГ-2 у жінок даної групи виявлено у 21 (63,6 %) хворої: у 16 (48,5 %) пацієток відзначався різко позитивний рівень концентрацій цих імуноглобулінів, у 5 (15,1 %) осіб цей показник був у межах слабопозитивних рівнів концентрацій IgG-АТ до ВПГ-2. У 12 (36,4 %) хворих виявлено від’ємні рівні концентрацій IgG-АТ.

Таким чином, у більшості хворих цієї групи зазначені співвідношення позитивних та від’ємних рівнів концентрацій були такими: IgM-АТ до ВПГ-2 у сироватці крові, негативні – у 60,6 % хворих, та IgG-АТ-позитивні – у 63,6 % пацієток при слабопозитивному ступені експресії цього вірусу місцево (епітелій піхви), що може бути свідченням наявності хронічної герпесовірусної інфекції в організмі жінки за відсутності проведення лікування.

У 62 (52,1 %) пацієток із ППУЯ маркери експресії ВПГ-2 в епітелії піхви були відсутніми, причому в більшості хворих цієї групи – у 43 (69,4 %) осіб – були відзначені від’ємні рівні концентрацій (< 10 ум. од.) IgM-АТ. У решти хворих розподіл рівнів концентрацій цього імуноглобуліну виявився таким: слабопозитивні рівні концентрацій (11–20 ум. од.) IgM- АТ були виявлені у 18 (29,0 %) хворих цієї групи, а різко позитивний рівень концентрації (21 ум. од.) цього імуноглобуліну за відсутності експресії ВПГ 2 в епітелії піхви був виявлений лише в одній хворій (1,6 %).

У зазначеній групі пацієток (62 хворих із

відсутністю прояву експресії ВПГ-2 в епітелії піхви) позитивні рівні IgG-АТ до ВПГ-2 були виявлені в 30 (48,4 %) осіб: різко позитивні рівні концентрацій (> 21 ум. од.) цього імуноглобуліну визначалися в 14 (22,6 %) пацієток, а слабопозитивні – у 16 (25,8 %) хворих. Від’ємні рівні концентрацій IgG-АТ до ВПГ-2 було встановлено у 32 (51,6 %) пацієток.

Вищенаведені дані свідчать, що у хворих із ППУЯ на тлі негативного ступеня експресії антигенів ВПГ-2 в епітелії піхви (у 62 хворих із 119) в сироватці крові спостерігалися слабопозитивні (29,0 %) і навіть різко позитивні (1,6 %) рівні концентрацій IgM-АТ, що свідчить про недостатню інформативність негативних результатів досліджень на ВПГ-2 лише в епітелії піхви.

Таким чином, під час аналізу герпесовірусного інфікування у 119 жінок із ППУЯ встановлено, що у 20,2 % хворих відзначалися високий ступінь інфікування зовнішніх статевих органів та високі рівні концентрацій IgM-АТ (75,0 %) та IgG-АТ (62,5 %) до ВПГ-2 у сироватці крові, що свідчило про гостру стадію герпесовірусного інфікування; у 27,7 % хворих установа слабопозитивна експресія ВПГ-2 в епітелії піхви на тлі помірних (33,3 %) та від’ємних (60,6 %) рівнів концентрацій IgM-АТ та різко позитивних рівнів концентрацій IgG-АТ у 48,5 % хворих, що характерно для хронічної форми перебігу ГВ1.

Аналіз результатів зіставлення показників рівнів концентрацій IgM-АТ та IgG-АТ до ВПГ-2 у сироватці крові порівняно зі ступенем експресії ВПГ-2 місцево (в епітелії цервікального каналу) у жінок із ППУЯ подано в таблиці 3.5. Так, у 9 (7,6 %) хворих із 119 обстежених прояви експресії антигенів ВПГ-2 в епітелії цервікального каналу були різко позитивними, при цьому у 8 із 9 (88,9 %) пацієток рівні концентрацій IgM-АТ були позитивними

(різко позитивні значення в однієї пацієнтки (11,1 %) та слабкопозитивні – у 7 (77,8 %) осіб. Паралельно з цим рівні концентрацій IgG-АТ до ВПГ-2 у жінок цієї групи були розподілені таким чином: у (55,6 %) хворих відзначено позитивні значення показника, а саме у (44,4 %) пацієнток виявлено > 21 ум. од., в однієї (11,1 %) жінки – в діапазоні від 11 до 20 ум. од. (рис. 3.7).

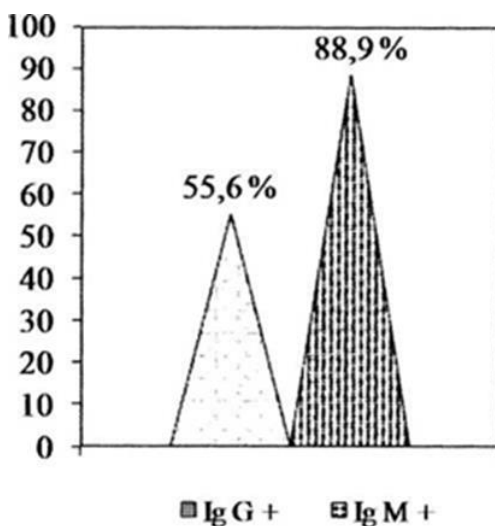


Рисунок 3.7 – Відсоток позитивних рівнів концентрацій IgG-АТ та IgM-АТ у сироватці крові хворих із ППУЯ за наявності позитивних значень («++++», «+++») експресії антигенів ВПГ-2 в епітелії цервікального каналу, %

Щодо жінок цієї групи від’ємні рівні концентрацій досліджених імуноглобулінів IgM-АТ < 10 ум. од. були визначені в однієї жінки (11,1 %), а від’ємні рівні IgG-АТ спостерігались у 4 (44,4 %) хворих.

У 27 (22,7 %) хворих із ППУЯ був виявлений слабкопозитивний ступінь експресії антигенів ВПГ-2 в епітелії цервікального каналу. При цьому в сироватці крові більшої частини пацієнток цієї групи – у 20 (74,1 %) жінок

– було виявлено позитивні рівні концентрацій IgM-AT: у 15 (55,6 %) осіб виявлено слабопозитивні значення та у 5 (18,5 %) хворих – різко позитивні значення. Від’ємні рівні концентрацій IgM-AT було відзначено у 7 (25,9 %) пацієнток.

Щодо рівнів концентрацій IgG-AT у сироватці крові у даної когорти хворих було виявлено, що позитивні значення відзначались у 17 (63,0 %) пацієнток, а саме: в 6 (22,3 %) осіб – слабопозитивні значення та в 11 (40,7 %) хворих – різко позитивні значення показника. У 10 (37,0 %) пацієнток цієї групи були від’ємні рівні концентрацій IgG-AT. Зазначені співвідношення рівнів концентрацій IgG-AT до ВПГ-2 при слабопозитивній експресії місцево (епітелій цервікального каналу) повторюють спрямованість та вираженість аналогічного показника при слабопозитивній експресії вірусу в епітелії піхви.

У 83 (69,7 %) жінок із ППУЯ, які мали негативний ступінь експресії антигенів ВПГ-2 в епітелії цервікального каналу, розподіл рівнів концентрацій IgM-AT до ВПГ-2 у сироватці крові свідчить, що в більшості пацієнток цієї групи – у 61 (73,5 %) – вони перебували в діапазоні < 10 ум. од., що оцінюється як негативний результат щодо наявності зазначених антитіл у сироватці крові. Щодо виявлення негативних рівнів концентрацій IgG-AT до ВПГ-2 у цієї групи хворих, вони були виявлені у 39 (47,0 %) жінок. При цьому позитивні значення концентрацій IgM-AT та IgG-AT були розподілені таким чином: сумарно позитивні рівні IgM-AT діагностовано зокрема, у 19 (22,9 %) хворих – слабопозитивні та у 3 (3,6 %) пацієнток – різко позитивні. Сумарно позитивні рівні концентрацій IgG-AT було визначено у 44 (53,0 %) хворих: з яких слабопозитивні – у 18 (21,7 %) осіб та різко позитивні – у 26 (31,3 %) пацієнток.

Таким чином, під час аналізу розподілу різних рівнів концентрацій обох класів досліджених

імуноглобулінів (IgM-AT та IgG-AT) за відсутності антигенів ВПГ-2 в епітелії цервікального каналу в жінок із ППУЯ – у 83 (69,7 %) пацієток – можна зробити висновок, що в кожній четвертій жінки (26,5 %) в крові було виявлено підвищений рівень концентрації IgM-AT (вище від 11 ум. од.) та в більшій половині – у 44 (53,0 %) пацієток – позитивні рівні концентрацій IgG-AT. Одержані результати досліджень свідчать, що в переважній більшості хворих при негативному ступені експресії антигенів ВПГ-2 в епітелії цервікального каналу (69,7 %) мали місце позитивні значення рівнів концентрацій IgM-AT та IgG-AT, що може свідчити на даному етапі вірусного інфікування про закінчення ерадикації ВПГ-2 з місця вхідних воріт та завершальну стадію первинного гострого процесу або реінфікування на тлі хронічної вірусної персистувальної інфекції.

Під час порівняння результатів дослідження накопичення антигенів ВПГ-2 в епітелії піхви та цервікального каналу з рівнями концентрацій імуноглобулінів крові ми встановили, що позитивні рівні концентрацій IgM-AT у хворих із різко позитивними проявами експресії антигенів ВПГ-2 в епітелії піхви – у 24 (20,2 %) пацієток – спостерігались у 18 (75,0 %) з них, а при різко позитивних проявах експресії антигенів ВПГ-2 в епітелії цервікального каналу – у 9 (7,6 %) пацієток – спостерігались у 8 (88,9 %) з них ($p > 0,05$), позитивні рівні концентрацій IgG-AT у сироватці крові пацієток із різко позитивними проявами ВПГ-2 в епітелії піхви спостерігались у 15 (62,5 %) з них, а в сироватці крові пацієток з аналогічними проявами ВПГ-2 в епітелії цервікального каналу – у 5 (55,6 %) з них ($p > 0,05$). Таким чином, у хворих із ППУЯ за наявності різко позитивного ступеня експресії ВПГ-2 місцево (епітелій піхви цервікального каналу) у більшості хворих спостерігались

односпрямовані відповіді гуморальної ланки імунного гомеостазу з підвищенням рівнів концентрацій обох класів імуноглобулінів (IgM-АТ та IgG-АТ). Це свідчило про наявність у даної когорти пацієнок гострої форми вірусної інфекції, що могла розвинутися завдяки первинному інфікуванню або реактивації вірусу після тривалого прихованого періоду.

Під час аналізу даних, одержаних при порівнянні результатів дослідження з накопичення слабопозитивних ступенів експресії антигенів ВПГ-2 в епітелії піхви та цервікального каналу з рівнями концентрацій імуноглобулінів крові, нашу увагу привернув той факт, що позитивні рівні концентрацій IgM-АТ у хворих із слабопозитивними проявами експресії антигенів ВПГ-2 в епітелії піхви спостерігались у 13 із 33 (39,4 %) жінок, а при слабопозитивних проявах експресії антигенів ВПГ-2 в епітелії цервікального каналу – у 20 із 27 (74,1 %) обстежених ($p < 0,05$); позитивні рівні концентрацій IgG-АТ у сироватці крові пацієнок із слабопозитивними проявами ВПГ-2 в епітелії піхви спостерігались у 21 із 33 (63,6 %) хворих, а в сироватці крові пацієнок із такими самими проявами ВПГ-2 в епітелії цервікального каналу – в 17 із 27 (63,0 %) жінок, що не відрізнялося ($p > 0,05$).

Враховуючи вищевикладені особливості співвідношень різних класів імуноглобулінів у хворих із ППУЯ за наявності слабопозитивного ступеня експресії ВПГ-2 місцево (епітелій піхви та цервікального каналу), можна зробити припущення про зв'язок детальної локалізації в епітелії статевих шляхів вірусних антигенів та рівнів концентрацій IgM-АТ (при виявленні антигенів ВПГ-2 в епітелії цервікального каналу в обстежених жінок маркери гострого вірусного процесу виявлялися в їх сироватці крові вдвічі частіше, ніж при аналогічному ступені експресії в епітелії піхви). Щодо значень IgG-АТ у

хворих із слабопозитивними проявами експресії ВПГ-2 місцево (в обох біотопах), їх позитивні рівні концентрацій виявлялись у переважної більшості хворих обох груп і були маркерами серопозитивності цієї когорти жінок, що розвинулася внаслідок різноманітного за клінічними проявами первинного інфікування в анамнезі.

Дослідження щодо порівняння результатів при негативному ступені експресії антигенів ВПГ-2 в обох відділах статевого тракту з рівнями концентрацій імуноглобулінів крові показали, що позитивні рівні концентрацій IgM-АТ у хворих без діагностованих проявів наявності антигенів ВПГ-2 в епітелії піхви спостерігались у 19 із 62 (30,6 %) жінок, а при аналогічних проявах експресії антигенів ВПГ-2 в епітелії цервікального каналу – у 22 із 83 (26,5 %) обстежених ($p > 0,05$). Позитивні рівні концентрацій IgG-АТ у сироватці крові пацієток із негативними ступенями експресії ВПГ-2 в епітелії піхви спостерігались у 30 із 62 (48,4 %) хворих, а в сироватці крові пацієток із такими проявами ВПГ-2 в епітелії цервікального каналу – у 44 із 83 (53,0 %) жінок ($p > 0,05$). Тому, провівши аналіз співвідношень рівнів концентрацій обох класів досліджених імуноглобулінів у пацієток із ППУЯ з відсутністю діагностованих проявів експресії ВПГ-2 місцево, можна стверджувати про наявність у сироватці крові маркерів гострого вірусного процесу в кожній четвертій хворої, що диктує необхідність проведення досліджень на наявність IgM-АТ до ВПГ-2 у сироватці крові при негативних ступенях експресії антигенів в епітелії піхви та цервікального каналу.

Проведений детальний аналіз даних свідчить про можливість розбіжності результатів дослідження місцево (лише з одного відділу статевого тракту – епітелію піхви або цервікального каналу) показників ступеня експресії антигенів ВПГ-2 та рівнів концентрацій імуноглобулінів у

сироватці крові, що диктує необхідність проведення обов'язкового обстеження на наявність вірусологічного навантаження в різних біологічних середовищах із метою одержання об'єктивної інформації щодо наявності вірусного інфікування ВПГ-2 органів репродуктивної системи.

Таким чином, аналіз співвідношення рівнів концентрацій IgM-АТ та IgG-АТ до ВПГ-2 у сироватці крові порівняно зі ступенем експресії ВПГ-2 місцево (епітелій піхви, цервікального каналу) дозволяє дати об'єктивну оцінку стадійності перебігу герпесовірусного інфікування, можливого зв'язку з характером попереднього лікування, а також проаналізувати можливу роль герпесовірусного інфікування жінки щодо виникнення порушень нормального функціонування органів репродуктивної системи.

Таким чином, для встановлення інфікування вірусом герпесу необхідно обстежувати жінок на наявність антигену вірусу в епітелії піхви та цервікального каналу, а для встановлення стадії захворювання – визначати рівні концентрацій імуноглобулінів класів М та G у сироватці крові.

Лише проведення такого комплексного обстеження дає можливість оцінити ступінь вірусного навантаження та активність запального процесу.

Як свідчать проведені дослідження, у жінок репродуктивного віку пухлиноподібні ураження яєчників проходять на фоні інфікування генітальним герпесом у значної кількості з них, при цьому у 20,2 % пацієток діагностована гостра стадія, а у 27,7 % випадків – хронічний перебіг захворювання.

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що бактеріально-вірусне навантаження є невід'ємною ланкою в патогенетичних механізмах розвитку пухлиноподібних

уражень яєчників. У зв'язку з цим потрібно замислитися над необхідністю перегляду тактики їх лікування, а саме усвідомленої відмови від негайного хірургічного втручання, дуже поширеного в практичній медицині, на користь доцільності проведення консервативної антибактеріальної та противірусної терапії як першого етапу лікування таких хворих.

3.3 Ступінь експресії антигенів вірусу генітального герпесу в капсулах пухлиноподібних уражень яєчників та кореляційні зв'язки з вірусним навантаженням в органах-мішенях

Проведено вірусологічне дослідження з метою виявлення антигенів ВПГ-2 у тканині капсул пухлиноподібних уражень яєчників та проаналізовано особливості співвідношення досліджених маркерів ВПГ-2 (антигени місцево та IgM-АТ і IgG-АТ у сироватці крові) залежно від ступеня експресії антигенів ВПГ-2 в операційному матеріалі.

У 44 хворих із пухлиноподібними ураженнями яєчників було здійснене планове хірургічне втручання з приводу трубно-перитонеальної безплідності за наявності пухлиноподібних уражень яєчників, результати якого підтверджено морфологічно. До операції сироватка крові усіх прооперованих жінок була досліджена на наявність маркера СА-125 і було встановлено, що в жодному випадку його рівень не виходив за межі лабораторних референтних значень (35 од.).

Ми проаналізували результати дослідження у 23 хворих, в яких виявлено антигени ВПГ-2 у тканині капсули кісти (1-ша група) та у 21 пацієнтки – без ознак вірусного ураження тканини капсули кісти (2-га група).

Тканини капсул ППУЯ у хворих 1-ї групи, уражені вірусом генітального герпесу, під час проведення імунофлуоресцентного аналізу мали такі особливості

(рис. 3.8).

На рисунку 3.8 (мікрофотографія) наведено випадок високого ступеня накопичення антигенів ВПГ-2 («++++») у тканині капсули кісти жовтого тіла яєчника з позитивними значеннями IgG-АТ та IgM-АТ у сироватці крові та слабовираженою експресією антигенів ВПГ-2 в епітелії статевого тракту, що є проявом відповіді на активну стадію герпесовірусного процесу.

На рисунку 3.9 візуалізується випадок дифузного активного накопичення антигенів вірусу ГГ («++++») на зрізі тканини капсули фолікулярної кісти яєчника із високим рівнем концентрації IgG-АТ та негативним значенням IgM-АТ у сироватці крові на тлі сумнівної експресії антигенів ВПГ-2 в епітелії статевих шляхів, що може бути трактовано як тривала персистенція вірусу ГГ в організмі пацієнтки з ураженням віддалених органів-мішеней (яєчники).

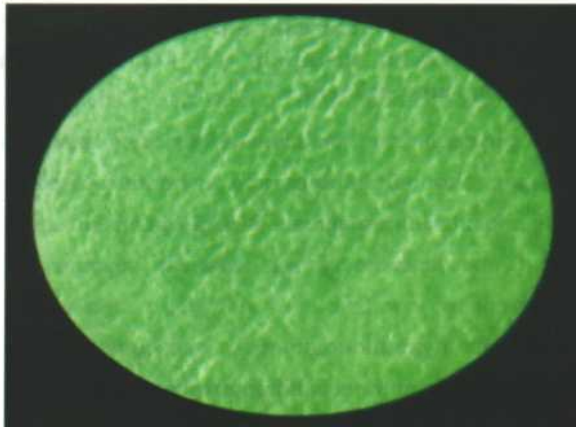
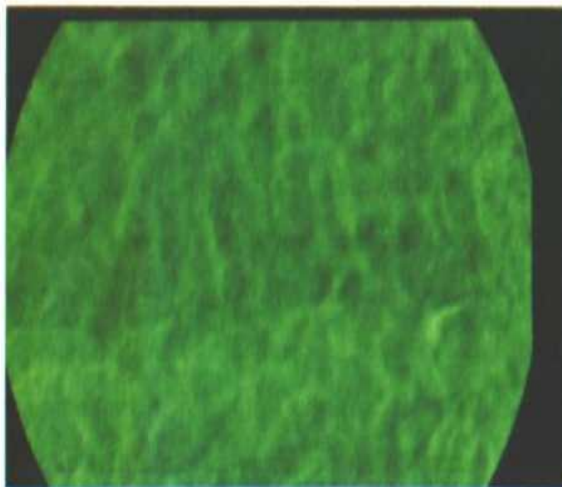


Рисунок 3.8 – Специфічна люмінесценція антигенів вірусу генітального герпесу в капсулі кісти жовтого тіла яєчника.

Прямий метод Кунса. Мікрофотографія. Об. *90. Ок. *5.
(Пацієнтка Б., історія хвороби № 375)¹

Рі
ге:
І



рису
ніка.
*5.

На рисунку 3.10 (мікрофотографія) наведений випадок активного накопичення конгломератів антигенів ВПГ-2 («++++») на зрізі тканини капсули фолікулярної кісти яєчника з високим рівнем концентрації IgG-АТ та негативними значеннями IgM-АТ у сироватці крові на тлі відсутності герпесвірусного інфікування статевого тракту, що може бути проявом довготривалого хронічного запального процесу геніталій.

На рисунку 3.11 (мікрофотографія) наведено випадок поширення герпетичного ураження в тканині капсули фолікулярної кісти яєчника, видаленої в межах здорової тканини. У ділянках, що мають зелене забарвлення, відбулася реакція зв'язування антигенів ВПГ-2 та мічених специфічних моноклональних антитіл до ВПГ-2, але частина тканини капсули кісти ще залишається неураженою ВПГ-2 (червоний колір) у хворої із високими рівнями концентрацій IgG- та IgM-АТ у сироватці крові та позитивною експресією антигенів ВПГ-2 у клітинах

епітелію піхви за негативної експресії в епітелії цервікального каналу, що може свідчити про активний вірусний процес.

В усіх хворих під час дослідження ступенів експресії антигенів ВПГ-2 у зскрібках із слизової піхви виявлено наявність маркерів ВПГ-2 у діапазоні від «+++» до рівня «0». Середні значення цього показника для кожної групи прооперованих хворих були такими: середне значення експресії антигенів ВПГ-2 становило $(1,87 \pm 0,21)$ у хворих 1-ї групи порівняно з $(0,95 \pm 0,24)$ у жінок 2-ї групи, що свідчить про достовірну різницю між цими показниками ($p < 0,05$). Тобто у хворих, в яких у тканині ППУЯ визначались антигени ВПГ-2, рівень експресії антигенів вірусу в епітелії піхви був достовірно вищим

Щодо діапазону ступенів експресії антигенів ВПГ-2 у зскрібках зі слизової цервікального каналу, в пацієток 1-ї групи він коливався від «+++» до рівня «0» за середнього значення $(1,17 \pm 0,23)$.

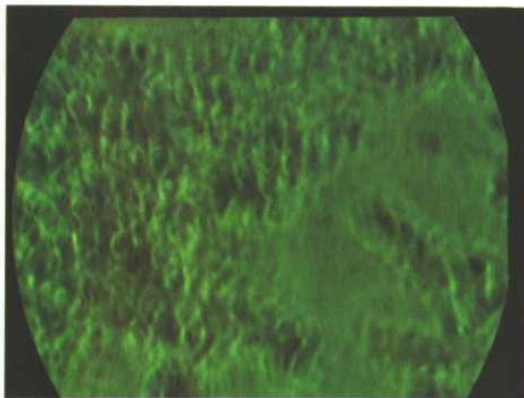


Рисунок 3.10 – Специфічна люмінесценція антигенів вірусу генітального герпесу в капсулі фолікулярної кісти яєчника.

Прямий метод Кунса. Мікрофотографія. Об. *90. Ок. *5.

(Пацієнтка І-ко, історія хвороби № 1024)

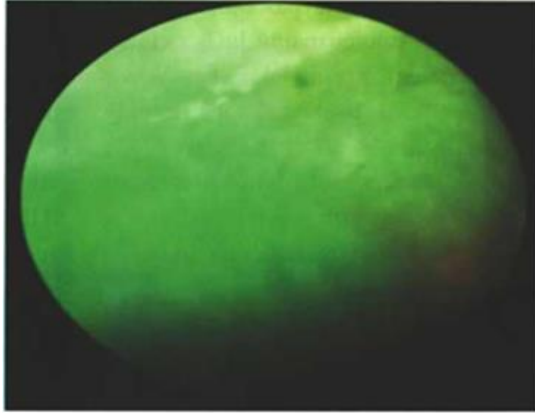


Рисунок 3.11 – Специфічна люмінесценція антигенів ВПГ-2 в капсулі фолікулярної кісти яєчника. Непрямий метод Кунса в модифікації з моноклональними антитілами до ВПГ-2.

Мікрофотографія. Об. *90. Ок. *5.
(Пацієнтка К., історія хвороби № 211)

У хворих 2-ї групи, без наявності антигенів ВПГ-2 в тканині капсул ППУЯ, спостерігався менший діапазон рівнів експресії антигенів ВПГ-2: від рівня «++» до «0», при середньому значенні $(0,38 \pm 0,18)$. Результати дослідження свідчать про аналогічну закономірність ступеня експресії антигенів ВПГ-2 в епітелії цервікального каналу, який був статистично більш високий за наявності маркерів ВПГ-2 в операційному матеріалі ($p < 0,05$).

Дані щодо ступеня експресії антигенів ВПГ-2 місцево (клітини епітелію піхви та цервікального каналу) на тлі наявності або відсутності антигенів ВПГ-2 в операційному матеріалі (тканина капсули ППУЯ), подані в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 – Ступінь експресії антигенів ВПГ-2 місцево за наявності або відсутності маркерів ВПГ-2 в операційному матеріалі

Ступінь експресії антигенів ВПГ-2 місцево	1-ша група, n = 23		2-га група, n = 21	
	абс. чис.	%	абс. чис.	%
Піхва				
Позитивний («+++»)	6	26,1	3	14,3
Слабопозитивний («++»)	12	52,2	3	14,3*
Сумнівний («+»)	1	4,3	5	23,8*
Відсутність ознак («0»)	4	17,4	10	47,6*
Цервікальний канал				
Позитивний («+++»)	3	13,0	0	–
Слабопозитивний («++»)	7	30,4	4	19,0
Сумнівний («+»)	4	17,4	0	–
Відсутність ознак («0»)	9	39,2	17	81,0*

*Різниця між показниками залежно від наявності або відсутності маркерів ВПГ-2 в операційному матеріалі достовірна

Як бачимо з поданих у таблиці 3.6 даних, позитивні значення ступеня експресії антигенів ВПГ-2 («+++») місцево (у клітинах епітелії піхви) були виявлені в 6 (26,1 %) хворих 1-ї групи та в 3 (14,3 % пацієток 2-ї групи, в яких антигени ВПГ-2 були відсутні в операційному матеріалі.

Аналізуючи слабопозитивні значення ступенів експресії ВПГ-2 («++»), у клітинах слизової піхви встановлено збіг за наявності антигенів ВПГ-2 в тканині капсули ППУЯ у 12 (52,2 %) випадках, у той час як у хворих 2-ї групи виявлено слабопозитивний ступінь експресії антигенів ВПГ-2 у клітинах слизової піхви лише у трьох (14,3 %) жінок, ($p < 0,05$).

У пацієток за наявності антигенів ВПГ-2 у тканині капсули ППУЯ відсутність ознак антигенів у клітинах слизової піхви було діагностовано лише у 4 (17,4 %)

обстежених, у той час як за відсутності маркерів ВПГ-2 в операційному матеріалі ознаки антигенів у клітинах епітелію піхви були відсутні в достовірно більшій кількості випадків – у 10 (47,6 %) пацієток ($p < 0,05$). При сумнівних значеннях показників антигенів ВПГ-2 («+») в клітинах епітелію піхви хворих обох груп спостерігалось аналогічне співвідношення: у 1-й групі – в однієї (4,3 %) хворої порівняно 5 (23,8 %) осіб – в 2-й групі ($p < 0,05$).

Таким чином, підсумовуючи результати проведених досліджень щодо збігу інфікування вірусом ГГ клітин епітелію піхви і наявності антигенів у тканині капсул ППУЯ, ми встановили, що збіг відзначався у 18 хворих із 23, що становило 78,3 %. У той самий час у хворих 2-ї групи, у яких антигени ВПГ-2 в тканині кісти не були виявлені, інфікування ВПГ-2 клітин епітелію піхви, тобто місцево, спостерігалось лише у 6 (28,6 %) пацієток, тобто у достовірно меншій кількості випадків, ($p < 0,05$).

Одержані дані дозволяють стверджувати, що у переважної більшості хворих із ППУЯ (у 78,3 %) за наявності інфікування епітелію піхви вірусом ГГ виникає пошкодження верхніх відділів статевих органів репродуктивної системи, що свідчить про значну роль герпесвірусного інфікування як етіологічного чинника у виникненні запальних процесів геніталій, на тлі яких розвиваються ППУЯ.

Ми проаналізували ступені експресії антигенів ВПГ-2 у клітинах епітелію цервікального каналу у хворих за наявності антигенів ВПГ-2 в операційному матеріалі та без нього. У групі хворих із позитивною експресією ВПГ-2 в тканині капсул ППУЯ місцево позитивний ступінь експреси вірусних антигенів було виявлено у трьох (13,1 %) пацієток та в 7 (30,4 %) хворих експресія була слабопозитивною, тобто у 43,5 % випадків спостерігався збіг наявності антигенів як у тканині капсул ППУЯ, так і в

клітинах епітелію цервікального каналу.

У хворих 2-ї групи без наявності антигенів ВПГ-2 у тканині капсул ППУЯ відзначалися слабопозитивні ступені експресії ВПГ-2 в клітинах епітелію цервікального каналу лише у 4 (19,0 %) осіб.

Сумнівний ступінь експресії антигенів ВПГ-2 («+») в клітинах епітелію цервікального каналу був виявлений у 4 (17,4 %) жінок 1-ї групи (за наявності маркерів ВПГ-2 в операційному матеріалі), тоді як у хворих 2-ї групи – взагалі не спостерігався.

Особливу увагу привернув той факт, що наявність антигенів ВПГ-2 у тканині капсули ППУЯ спостерігалась у 9 (39,1 %) хворих 1-ї групи за відсутності проявів герпесвірусного інфікування («0») в клітинах епітелію цервікального каналу. В той час як за відсутності герпесвірусного інфікування тканини капсули ППУЯ в епітелії цервікального каналу відзначалася також відсутність антигенів ВПГ-2 у 17 (81,0 %) випадків, ($p < 0,05$).

Узагальнюючи дані, подані в таблиці 3.6, щодо співвідношення ступеня експресії антигенів ВПГ-2 місцево (клітини епітелію піхви або цервікального каналу) за наявності або відсутності маркерів-ВПГ-2 в операційному матеріалі (тканина капсули ППУЯ), можна констатувати таке. Збіг наявності антигенів ВПГ-2 в тканині капсули ППУЯ з позитивними ступенями експресії антигенів ВПГ-2 (позитивний та слабопозитивний) у статевому тракті спостерігався у значному відсотку випадків: у клітинах епітелію цервікального каналу – в 43,5 % хворих, у клітинах епітелію піхви – у 78,3 % пацієнток.

Таким чином, наші дослідження свідчать про достатньо високий відсоток збігу між інфікуванням зовнішніх статевих органів, особливо піхви, та наявністю

позитивної експресії антигенів ВПГ-2 в тканині капсул кіст яєчників (рис. 3.12).

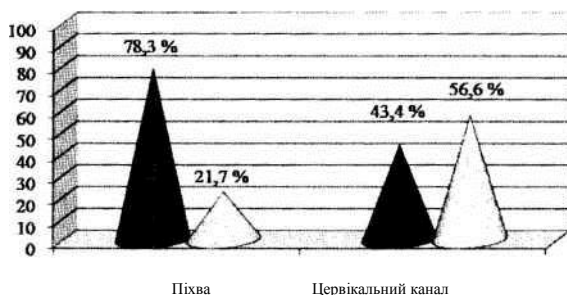


Рисунок 3.12 – Ступінь експресії антигенів ВПГ-2 у статевому тракті за наявності маркерів ВПГ-2 в операційному матеріалі (%)

За відсутності ознак вірусного ушкодження у тканині капсул ППУЯ відзначалось істотне зниження інфікування нижніх відділів статевого тракту (рис. 3.13).



Рисунок 3.13 – Ступінь експресії антигенів ВПГ-2 у статевому тракті за відсутності маркерів ВПГ-2 в операційному матеріалі (%)

При цьому відсоток збігу за відсутності ознак інфікування цервікального каналу спостерігався в 81,0% випадків, а піхви – у 71,4% пацієнток. Але необхідно відзначити, що в 19% хворих 2-ї групи відзначався

слабопозитивний ступінь експресії ВПГ-2 у клітинах епітелію цервікального каналу та позитивний або слабопозитивний ступінь експресії ВПГ-2 у 28,6 % випадків у клітинах епітелію піхви, в той час як у тканині капсул ППУЯ цих жінок антигени ВПГ-2 не визначались.

Одержані дані становлять інтерес із наукової точки зору, оскільки у групі хворих із наявністю маркерів ВПГ-2 в тканині капсул ППУЯ, збіг за зшивними ступенями експресії ВПГ-2 у клітинах слизової піхви спостерігався у 78,3 % випадків, а відсутність збігу визначалась у 21,7 % ($p < 0,05$) хворих. Щодо позитивної експресії антигенів ВПГ-2 у клітинах епітелію цервікального каналу, збіг з інфікуванням ВПГ-2 операційного матеріалу спостерігався лише у 43,5 % випадків, за відсутності збігу – в 56,5 % ($p > 0,05$) випадків.

Таким чином, аналізуючи відсоток збігу позитивних результатів в ураженій ВПГ-2 тканині капсули ППУЯ та інфікуванням герпесвірусом різних відділів статевого тракту (клітини слизової піхви та цервікального каналу), можна зробити висновок, що позитивна експресія антигенів ВПГ-2 в епітелії піхви може бути скринінговим маркером вірусного інфікування в місці входних воріт. Але з огляду на відсутність збігу позитивних результатів (наявність маркерів ВПГ-2 в тканині капсул ППУЯ та негативна його експресія в епітелії піхви) у кожній п'ятій пацієнтки, вважається необхідним проведення типоспецифічного вірусологічного обстеження обох відділів статевого тракту (піхви та цервікального каналу).

Таким чином, можна зробити висновок, що для скринінгової діагностики метод ІФА є достатньо інформативним, що свідчить про активність герпесвірусного навантаження кожного з нижніх відділів статевого тракту.

Відомо, що об'єктивним показником динаміки перебігу інфекційного вірусного процесу може бути співвідношення рівнів концентрацій IgM- та IgG-АТ до вірусних антигенів у сироватці крові. Враховуючи вищезазначене, ми проаналізували особливості концентрацій IgM- та IgG-АТ до ВПГ-2 у сироватці крові жінок із ППУЯ на тлі наявності або відсутності антигенів ВПГ-2 в операційному матеріалі (тканина капсули ППУЯ).

Ми встановили, що рівні концентрації IgG-АТ до ВПГ-2 в сироватці крові пацієток за наявності антигенів ВПГ-2 в операційному матеріалі (1-ша група) коливалися в діапазоні від 2 до 71 ум. од., а в сироватці крові хворих без наявності маркерів ВПГ-2 в операційному матеріалі (1-ша група) показник коливався в межах від 1 до 91 ум. од. Середні значення показника для кожної із двох зазначених груп становили: $(25,39 \pm 3,611)$ ум.од. – у жінок 1-ї групи та $(15,19 \pm 4,28)$ ум. од. – у жінок 2-ї групи, тобто спостерігалася виражена тенденція до більш високого рівня концентрації IgG-АТ до ВПГ-2 у сироватці крові пацієток на тлі наявності антигенів ВПГ-2 в операційному матеріалі.

Діапазон концентрацій IgM-АТ до ВПГ-2 у сироватці крові пацієток 1-ї групи коливався від 1 до 29 ум. од., маючи середнє значення $(9,78 \pm 1,46)$ ум. од. У хворих 2-ї групи спостерігався менший діапазон концентрації зазначених антитіл: від 2 до 20 ум. од., при середньому значенні $(7,43 \pm 1,08)$ ум. од., тобто спостерігалася відсутність відмінностей рівнів IgM-АТ до ВПГ-2 у прооперованих жінок обох груп ($p > 0,05$).

Ураховуючи встановлену тенденцію до підвищення концентрації IgG-АТ до ВПГ-2 у сироватці крові пацієток на тлі наявності антигенів ВПГ-2 в операційному матеріалі, вважалось доцільним проаналізувати особливості співвідношення зазначеного показника у

хворих 1-ї та 2-ї груп шляхом ранжування концентрацій IgG- та IgM-АТ до ВПГ-2 за такими рівнями: до < 10 ум. од. – негативні; 11–20 ум. од. – слабопозитивні; > 21 ум. од. – різко позитивні.

Одержані результати щодо концентрацій IgG- та IgM-АТ до ВПГ-2 у сироватці крові на тлі наявності або відсутності антигенів ВПГ-2 в операційному матеріалі подані у таблиці 3.7.

Аналізуючи різко позитивні рівні концентрацій IgG-АТ у сироватці крові, виявлено збіг із наявністю антигенів ВПГ-2 в тканині капсули видаленого ППУЯ у 12 (52,2 %) хворих, тоді як у хворих 2-ї групи – лише 5 (23,8 %) випадках ($p < 0,05$). Не було виявлено достовірних відмінностей між відсотком слабопозитивних рівнів показника IgG-АТ у хворих 1-ї та 2-ї груп: у 5 (21,7 %) порівняно з 3 (14,3 %) ($p > 0,05$).

Таблиця 3.7 – Рівні концентрацій IgG- та IgM-АТ до ВПГ-2 у сироватці крові на тлі наявності або відсутності маркерів ВПГ-2 в операційному матеріалі

Рівень концентрацій антитіл до ВПГ-2 у сироватці крові	1-ша група, n = 23		2-га група, n = 21	
	абс. чис.	%	абс. чис.	%
IgG-АТ				
Різко позитивні, > 21 ум. од.	12	52,2	5	23,8*
Слабопозитивні, 11–20 ум. од.	5	21,7	3	14,3
Негативні, < 10 ум. од.	6	26,1	13	61,9*
IgM-АТ				
Різко позитивні, > 21 ум. од.	1	4,3	0	–
Слабопозитивні, 11–20 ум. од.	10	43,5	5	23,8
Негативні, < 10 ум. од.	12	52,2	16	76,2

*Різниця між показниками залежно від наявності або відсутності маркерів ВПГ-2 в операційному матеріалі достовірна

За наявності антигенів ВПГ-2 в тканині капсули

ППУЯ негативні рівні показника концентрації IgG-АТ спостерігалися у сироватці крові лише у 6 (26,1 %) хворих 1-ї групи, тоді як у пацієток 2-ї групи – у 13 (61,9 %) випадках ($p < 0,05$). Водночас відзначені особливості відмінностей показників рівнів концентрацій IgG-АТ у пацієток двох груп. А саме у хворих із наявністю антигенів ВПГ-2 в тканині капсули ППУЯ на рівні концентрацій даного імуноглобуліну вище ніж 11 ум. од. (позитивні) були виявлені у 73,9 % хворих, тоді як в групі пацієток за відсутності герпесвірусного інфікування операційного матеріалу цей показник становив 38,1 % ($p < 0,05$), (рис. 3.14, 3.15).

Аналіз особливостей співвідношень рівнів концентрації IgM-АТ у сироватці крові хворих залежно від наявності або відсутності антигенів ВПГ-2 в операційному матеріалі засвідчив, що у хворих за наявності антигенів у тканині капсули ППУЯ рівень концентрацій IgM-АТ визначався в межах позитивних значень у 47,8 % випадків,



Рисунок 3.14 – Рівні концентрацій IgM- та IgG-АТ до ВПГ-2 в сироватці крові за наявності маркерів ВПГ-2 в операційному матеріалі (%)



Рисунок 3.15 – Рівні концентрацій ІgМ- та ІgС-АТ до ВПГ-2 в сироватці крові за відсутності маркерів ВПГ-2 в операційному матеріалі (%)

у той час як у хворих за відсутності антигенів ВПГ-2 в операційному матеріалі не відзначено високих рівнів концентрацій ІgМ-АТ (більше ніж 21 ум. од.) у жодної хворої, але слабопозитивні рівні концентрацій даного імуноглобуліну були відзначені у 23,8 % випадків.

Результати проведених досліджень свідчать про те, що за наявності в капсулах пухлиноподібних уражень яєчників антигенів ВПГ-2 позитивні рівні концентрацій ІgМ-АТ визначаються майже в кожній другій хворій (в 11 із 23), в той час як за відсутності і герпесвірусного інфікування тканини капсули ППУЯ рівні концентрацій ІgМ-АТ у сироватці крові негативні у 76,2 % випадків. При цьому при порівнянні показників рівнів концентрацій ІgМ-АТ не встановлено достовірної різниці між ними за наявності або відсутності антигенів ВПГ-2 у тканині капсули ППУЯ.

Для виявлення можливого існування взаємозв'язку між дослідженими показниками (рівнями концентрацій ІgМ- та ІgG-АТ до ВПГ-2 у сироватці крові, ступенями експресії антигенів ВПГ-2 місцево на тлі наявності або відсутності маркерів ВПГ-2 в операційному матеріалі) ми

здійснили ранжування рівнів досліджених показників з урахуванням ступенів їх доказовості: при оцінюванні рівнів концентрацій IgM- та IgG-АТ негативними розглядалися показники < 10 ум. од., а позитивними – > 11 ум. од.; при оцінюванні ступеня експресії антигенів ВПГ-2 місцево (клітини епітелію цервікального каналу, піхви) як позитивні розглядалися рівні показника («++», «+++», «++++»), а як негативні – («0»; «+»). Зазначені матеріали узагальнені в таблиці 3.8.

Таким чином, аналіз рівнів концентрацій IgM- та IgG-АТ, специфічних до ВПГ-2 у сироватці крові, та ступінь експресії антигенів ВПГ-2 місцево на тлі наявності або відсутності маркерів ВПГ-2 у тканині капсул ППУЯ у хворих із запальними захворюваннями геніталій, дозволив встановити ряд закономірностей. Так, ми встановили, що за наявності маркерів ВПГ-2 в тканині капсул ППУЯ мали місце позитивні значення експресії антигенів ВПГ-2 у клітині слизової піхви у 78,3 % випадків та високі рівні концентрацій IgG (> 11 ум. од.) у 73,9 % хворих, що є статистично достовірними показниками ($p < 0,05$). Встановлені зв'язки між частотою визначених позитивних значень у клітинах епітелію піхви, наявністю антигенів ВПГ-2 в тканині капсули ППУЯ та високі рівні IgG-АТ у сироватці крові свідчать про системність патологічного вірусного ураження, що дає нам підставу стверджувати, що визначення специфічних IgG-АТ методом ІФА є високоінформативним.

Таблиця 3.8 – Концентрації IgG- та IgM-АТ до ВПГ-2 у сироватці крові та ступінь експресії антигенів ВПГ-2 місцево на тлі наявності або відсутності маркерів ВПГ-2 у тканинах капсул ППУЯ

Показник, їх рівень	1-ша група, n = 23		2-га група, n = 21	
	абс. чис.	%	абс. чис.	%
Сироватка крові				
IgG, > 11 ум. од.	17	73,9	8	38,1*
Ig G, < 10 ум. од.	6	26,1	13	61,9*
Сироватка крові				
IgM, > 11 ум. од.	11	47,8	5	23,8
IgM, < 10 ум. од.	12	52,2	16	76,2
Цервікальний канал				
Антигени ВПГ-2, («++», «+++», «++++»)	10	43,5	4	19,0
Антигени ВПГ-2, («0»; «+»)	13	56,5	17	81,0
Піхва				
Антигени ВПГ-2, («++», «+++», «++++»)	18	78,3	6	28,6*
Антигени ВПГ-2, («0»; «+»)	5	21,7	15	71,4*

*Різниця між показниками у 1-й та 2-й групах достовірна при $p < 0,05$

Щодо рівнів концентрацій IgM-АТ до ВПГ-2 в сироватці крові та ступеня експресії ВПГ-2 місцево за наявності антигенів в операційному матеріалі у хворих із запальними захворюваннями геніталій та ППУЯ, ми встановили, що за наявності антигенів у тканині капсул ППУЯ високі рівні IgM-АТ визначалися лише у 47,8 %, в той час як маркери експресії вірусу в зовнішніх статевих органах були визначені у 78,3 % випадків. За відсутності маркерів ВПГ-2 у тканині капсул ППУЯ у 28,6 % хворих було виявлено позитивні ступені експресії антигенів ВПГ-2 у клітинах епітелію піхви та у 23,8 % випадків –

високі рівні концентрацій IgM-АТ до ВПГ-2, тобто визначення наявності інфікування зовнішніх статевих органів супроводжується лише у 23,8 % випадків наявністю IgM-АТ.

Таким чином, необхідно відзначити, що відповідь організму на проникнення збудника генітального герпесу не завжди є одностайною, але наявність інфікування епітелію піхви у 78,3 % збігається з наявністю антигенів у тканині капсул ППУЯ, що підтверджує необхідність обов'язкового визначення антигенів ВПГ-2 у нижніх відділах статевого тракту, при цьому високі рівні концентрацій IgG-АТ у сироватці крові мають прогностичне значення в комплексному підході щодо визначення системності ураження, що проявляється морфологічними змінами органів-мішеней, до яких належать яєчники, та розвитком у них пухлиноподібних уражень.

Незначний відсоток відсутності збігу позитивної експресії антигенів ВПГ-2 у нижніх відділах статевого тракту за наявності герпетичної інфекції в тканині капсули ППУЯ диктує доцільність комплексного обстеження максимальної кількості біотопів, що необхідно для верифікації діагнозу, правильного трактування одержаних даних для призначення адекватної терапії.

Наявність герпетичної інфекції в тканині капсул кіст уражених яєчників свідчить про роль вірусно-бактеріального фактора у виникненні порушень анатомо-функціонального стану яєчників із формуванням пухлиноподібних уражень. Одержані дані свідчать, що наявність експресії антигенів ВПГ-2 у зовнішніх статевих шляхах може бути наслідком ураження будь-якого органа репродуктивної системи, зокрема яєчників.

Для проведення більш глибокого аналізу характеру взаємозв'язку між різними показниками

вірусологічного навантаження хворих із ППУЯ в різних біологічних середовищах та для визначення можливих скринінгових маркерів було застосовано додатковий метод статистичного оброблення інформації.

Для реалізації поставленого завдання ми провели кореляційний аналіз за Пірсоном, що дозволив виявити ступінь тісності зв'язку між деякими показниками (рівні концентрацій імуноглобулінів різних класів порівняно зі ступенем експресії антигенів у клітині слизової піхви та цервікального каналу) в групі пацієток із наявністю антигенів ВПГ-2 в тканині капсули ППУЯ.

На першому етапі було оброблено дані щодо когорти хворих (17 із 23 пацієток), у яких спостерігалися високі рівні концентрацій IgG-A1 до ВПГ-2 (> 11 ум. од.) у сироватці крові (табл. 3.6), незалежно від наявних рівнів концентрацій IgM-AT. Установлено, що між показником рівня концентрації IgG-AT у сироватці крові та ступенем експресії антигенів ВПГ-2 у клітинах епітелію цервікального каналу існує пряма помірна тісність зв'язку ($r = +0,33$), тоді як зі ступенем експресії антигенів ВПГ-2 у клітинах слизової піхви не виявлено значущого кореляційного зв'язку ($r = -0,23$).

На наступному етапі проведення кореляційного аналізу було оброблено дані щодо 11 хворих із 23, у яких спостерігалися високі рівні концентрацій IgM-AT до ВПГ-2 (> 11 ум. од.) у сироватці крові (табл. 3.6), незалежно від наявних рівнів концентрацій IgG-AT. Виявлено існування зворотного помірної зв'язку між показником рівня концентрації IgM-AT у сироватці крові та ступенем експресії антигенів ВПГ-2 у клітинах епітелію піхви ($r = -0,32$), у той час як із вираженістю експресії антигенів ВПГ-2 у клітинах епітелію цервікального каналу кореляційний зв'язок відсутній ($r = +0,06$).

У подальшому ми проаналізували співвідношення аналогічних показників у групі пацієток з активною стадією герпесвірусної інфекції (8 жінок із позитивними рівнями концентрацій IgM- та IgG-АТ до ВПГ-2 у сироватці крові). Встановлено існування прямої помірної тісності ризику між позитивними рівнями концентрацій IgG-АТ та ступенем експресії антигенів ВПГ-2 у клітинах епітелію цервікального каналу ($r = +0,63$), за відсутності істотної тісності зв'язку між рівнем даного імуноглобуліну в сироватці крові та ступенем експресії антигенів ВПГ-2 у клітинах слизової піхви ($r = -0,09$).

У цієї групи хворих було визначено співвідношення між позитивними рівнями концентрацій IgM-АТ у сироватці крові та ступенем експресії антигенів ВПГ-2 в статевому тракті. Встановлено наявність позитивної помірної тісності зв'язку між рівнем даного імуноглобуліну та ступенем експресії антигенів ВПГ-2 як у клітинах епітелію піхви ($r = 10,36$), так і у слизовій цервікального каналу ($r = +0,50$).

Проведений кореляційний аналіз дозволив дійти висновку щодо існування переважно помірною та слабкого ступеня тісності зв'язку (7 із 8 порівнюваних рядів показників) між позитивними рівнями концентрацій IgM- та IgG-АТ до ВПГ-2 у сироватці крові та ступенем експресії антигенів ВПГ-2 в різних відділах статевих шляхів. Саме цей факт є свідченням відсутності єдиного об'єктивного маркера, що може бути використаний для скринінгового оцінювання етапності та поширеності генітальної герпесвірусної інфекції у хворих із ППУЯ.

Установлений факт є проявом пантропізму ВПГ-2, що обумовлює можливість ураження різних відділів статевого тракту та органів репродуктивної системи (органів-мішеней) і обґрунтовує необхідність дослідження

максимально доступної кількості біотопів для об'єктивної верифікації етапності перебігу герпесвірусної інфекції у кожної конкретної хворої з метою розроблення індивідуального алгоритму ефективного лікування.

3.4 Морфологічні, гістохімічні та ультраструктурні особливості пухлиноподібних уражень яєчників на фоні інфікування генітальним герпесом

Для поглибленого вивчення можливої ролі антигенів вірусу І генітального герпесу у виникненні морфологічних змін клітин стійкої капсули пухлиноподібних уражень яєчників ми дослідили операційний матеріал (капсули фолікулярних кіст та кіст жовтого тіла) хворих.

Залежно від наявності або відсутності герпесвірусного ураження тканини капсул кіст пацієнтки були поділені на дві групи. До 1-ї групи (основна) увійшли хворі з наявністю маркерів вірусу генітального герпесу в тканині капсули пухлиноподібних уражень яєчників (підтверджено вірусологічно); до 2-ї групи (група порівняння) – пацієнтки без ознак інфікування тканини капсули вірусом генітального герпесу.

Аналізуючи розподіл різних форм ППУЯ встановлено, що в матеріалі від жінок 1-ї групи переважну більшість склали фолікулярні кісти яєчників, які були виявлені у 87 % випадків, тоді як кісти жовтого тіла становили лише 13 %.

Під час проведення гістологічного дослідження тканини фолікулярних кіст яєчників було виявлено ряд змін, характерних для даної патології (рис. 3.17).

Так, частина стінок ФКЯ була вистелена щільно розміщеними округлими гранульозними клітинами, а

також лютеїновими веретеноподібними клітинами внутрішньої теки.

Під час проведення досліджень операційного матеріалу від пацієток 1-ї групи в частині матеріалу відзначався різний ступінь пресорної гіпо- та атрофії клітин, вираженість якого залежить від давності кісти, і є маркером так званих «старих кіст» яєчників. Також серед матеріалу від хворих із герпесвірусним інфікуванням капсули ППУЯ були виявлені ділянки фіброзної та гіалінізованої сполучної тканини (такі зміни спостерігалися в більшій кількості випадків) (рис. 3.18).

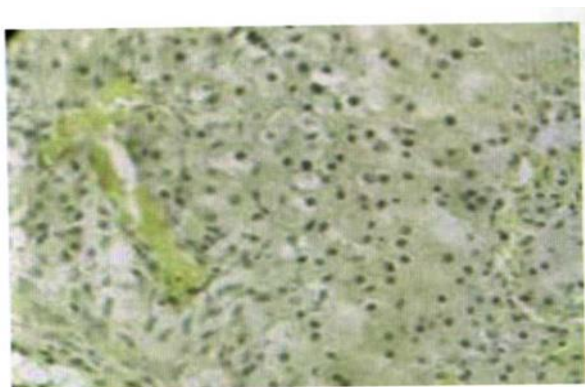


Рисунок 3.17 – Тканина капсули фолікулярної кісти яєчника, інфікована ВПГ-2 («++++»). Гранульозні й лютеїнові клітини вистилають стінку кісти. Забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном. Мікрофотографія. Об. *10. Ок. *10. (Пацієтка І., історія хвороби № 1024)

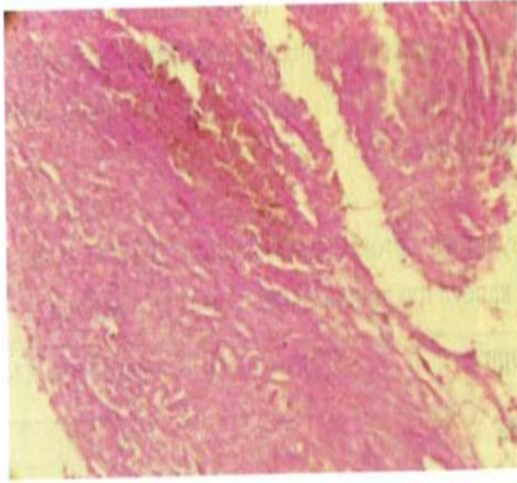


Рисунок 3.18 – Тканина капсули фолікулярної кісти яєчника, інфікована ВПГ-2 («++++»). Вогнище фіброзної тканини з фокусами крововиливів. PAS-реакція. Мікрофотографія. Об. *20. Ок. *10. (Пацієнтка Г., історія хвороби № 984)

У невеликій кількості випадків серед матеріалу від жінок 1-ї групи траплялися ФКЯ з вогнищами фіброзу і гіалінозу самої стінки кісти, патологічними змінами судин – вогнищами фіброзу стін судин (рис. 3.19) та проліферації судин (рис. 3.20).

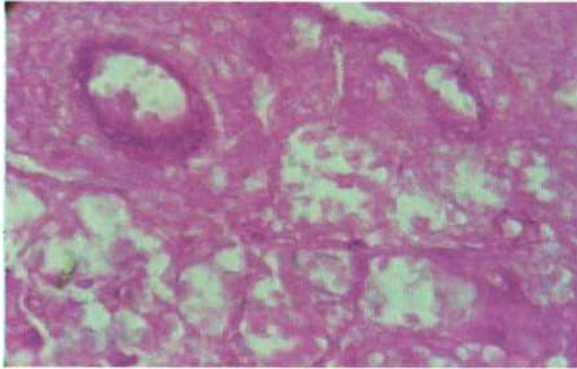


Рисунок 3.19 – Тканина капсули фолікулярної кісти яєчника, інфікована ВПГ-2 («++++»). У стінці кісти вогнища фіброзу судин. PAS-реакція. Мікрофотографія. Об. *40. Ок. *10.
(Пацієнтка В., історія хвороби № 601)

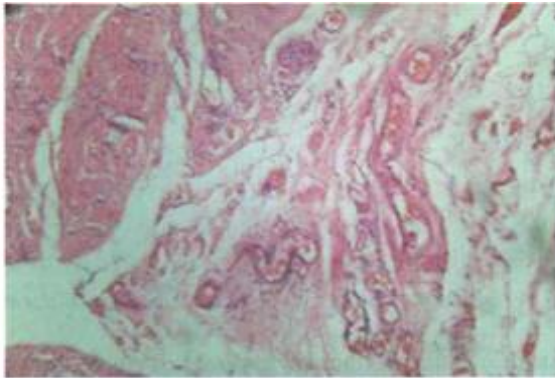


Рисунок 3.20 – Тканина капсули фолікулярної кісти яєчника, інфікована ВПГ-2 («++++»). Наявність окремих судинних проліфератів. PAS-реакція. Мікрофотографія. Об. *40. Ок. *10

Під час проведення гістохімічного дослідження ДНК за Фельгеном на матеріалі від хворих із наявністю інфікування стінок капсули ППУЯ вірусом генітального герпесу відзначалася позитивна реакція в ядрах клітин

стінок фолікулярних кіст у 5–10 %, тоді як у групі порівняння цей показник становив 20–30 % відповідно (табл. 3.7).

Таблиця 3.7 – Результати гістохімічної реакції на ДНК за Фельгеном у тканині капсул пухлиноподібних уражень яєчників

Група	Кількість ДНК позитивних ядер, %
1-ша група	5–10
2-га група	20–30

Також виражена гістохімічна реакція на ДНК за Фельгеном відзначалась і в ядрах ендотеліальних клітин судин венозного типу (рис. 3.23), що підтверджується даними морфометричних досліджень ДНК (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 – Результати гістохімічної реакції на ДНК за Фельгеном у вогнищах запальної інфільтрації в тканині капсул ППУЯ

Група хворих	Апоптозний індекс
1-ша група	5–10
2-га група	20–25

Особливо виражена реакція виявлена у поліморфних ядрах «великих» розмірів із вогнищами мітозів та вакуольної дистрофії (рис. 3.21, 3.22).

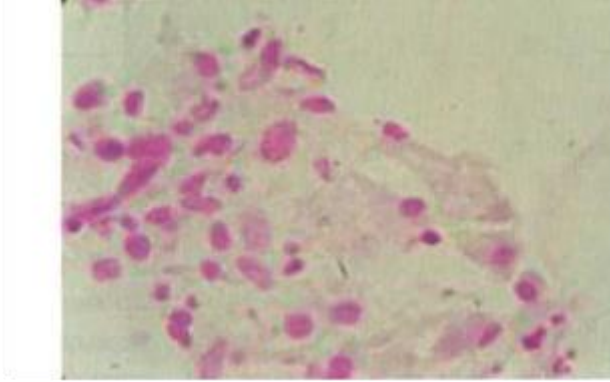


Рисунок 3.21 – Тканина капсули фолікулярної кісти яєчника, інфікована ВПГ-2 («++++»). Виражена реакція в поліморфних ядрах із вогнищами мітозів і вакуольної дистрофії. Гістохімічна реакція на ДНК за Фельгеном. Мікрофотографія. Об. *40. Ок. *10. (Пацієнтка В., історія хвороби № 601)

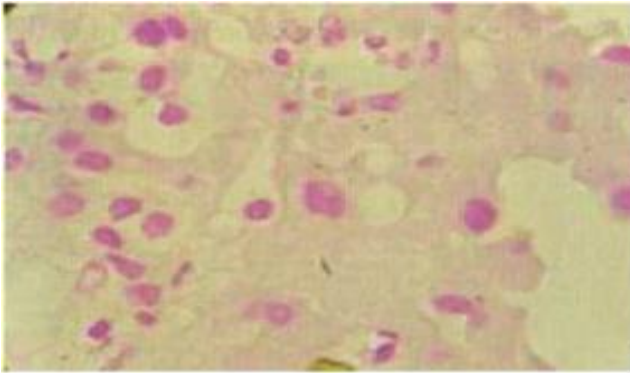


Рисунок 3.22 – Тканина капсули фолікулярної кісти яєчника, інфікована ВПГ-2 («++++»). Виражена реакція в поліморфних ядрах із вогнищами мітозів і вакуольної дистрофії. Гістохімічна реакція на ДНК за Фельгеном. Мікрофотографія. Об. *40.Ок. *10

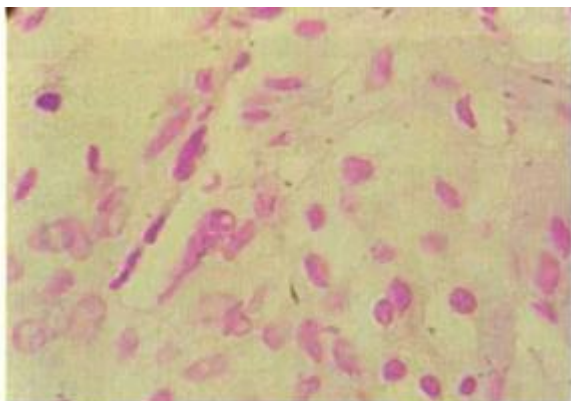


Рисунок 3.23 – Тканина капсули фолікулярної кісти яєчника, інфікована ВПГ-2 («++++»). Виражена реакція на ДНК в ендотеліальних клітинах судин венозного типу (капілярів, венул). Гістохімічна реакція на ДНК за Фельгеном. Мікрофотографія. Об.*40. Ок.*10. (Пацієнтка М., історія хвороби № 581)

Під час проведенні поглибленого морфометричного аналізу показників апоптозного індексу в клітинах капсул ППУЯ обох обстежених груп хворих вдалося виявити деякі особливості (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 – Показники апоптозного індексу в тканині капсул пухлиноподібних уражень яєчників, %

Група хворих	Лімфоцити	Нейтрофіли
1-ша група	5–10	2–3
2-га група	1–3	–

Так, у хворих із наявністю маркерів вірусу генітального герпесу в тканині капсули ППУЯ було відзначено апоптозний індекс на рівні 5–10 %, у той час якщо в клітинах капсули ППУЯ, які не інфіковані вірусом, цей показник був у межах 20–25 %.

Проведені дослідження ультраструктурних особливостей ендотеліальних структур стінки ППУЯ в матеріалах хворих основної групи виявили виражені зміни клітинних органел, особливо ядерних. Була виявлена наявність фестончастих ядер (рис. 3.24) з електроннощільним ядерцем, або з вираженим набуханням ядра (рис. 3.25).

Також у досліджених матеріалах від хворих основної групи, на відміну від групи порівняння, була виявлена велика кількість апоптозних клітин із нікнозом ядер, початком його фрагментації в епітелії залоз, ендотелії судин (рис. 3.26, 3.27).

Проведені ультраструктурні дослідження дозволили виявити явища деструкції як цитоплазми (рис. 3.28), так і ядер клітин тканини ППУЯ (рис. 3.29), уражених вірусом генітального герпесу.

Під час ультраструктурного дослідження відзначається насамперед пошкодження ядер клітин епітелію кіст з їх поліморфізмом, збільшення розмірів, наявність мітозів, дистрофії з вакуолізацією, зменшення апоптозного індексу, що характерне для вірусного пошкодження клітин.

Таким чином, підсумовуючи дані, одержані в результаті проведення досліджень операційного матеріалу від хворих із наявністю ураження тканини кісти яєчника вірусом генітального герпесу порівняно з операційним матеріалом від пацієнток із відсутністю герпесвірусного інфікування, виявлені маркери пошкодження кістозних структур при вірусному інфікуванні (ВПГ-2), які на гістологічному рівні виражаються у вигляді збільшення кількості пресорних гіпотрофій, наявності судин із фіброзом стінки.

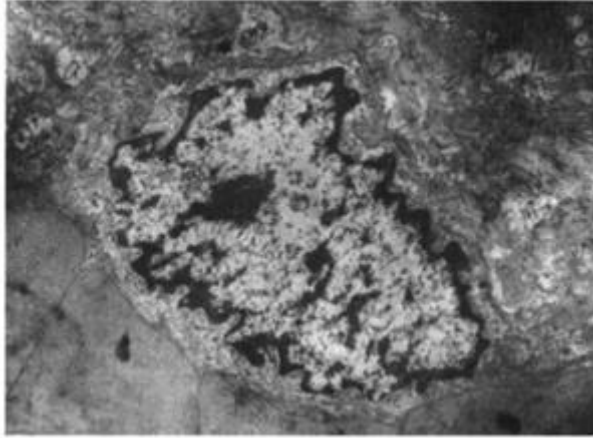


Рисунок 3.24 – Тканина капсули кісти жовтого тіла, інфікована ВПГ-2 («++++»). Ядро фестончастої форми з електроннощільним ядрцем. Електроннограма. Зб. 10 000.
(Пацієнтка П., історія хвороби № 790)

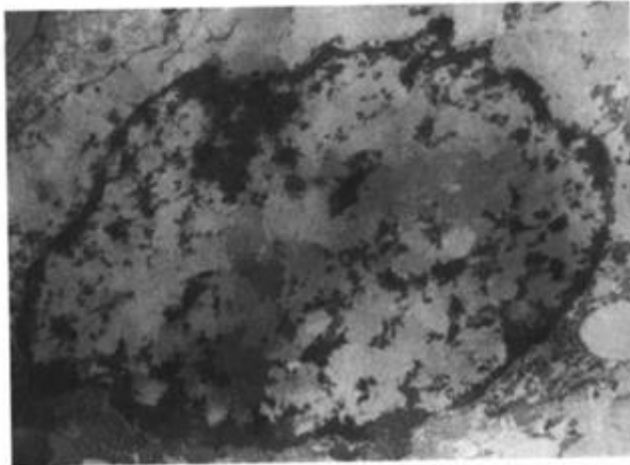


Рисунок 3.25 – Тканина капсули кісти жовтого тіла, інфікована ВПГ-2 («++++»). Набухання ядра. Електроннограма. Зб. 10 000.
(Пацієнтка К., історія хвороби № 130)

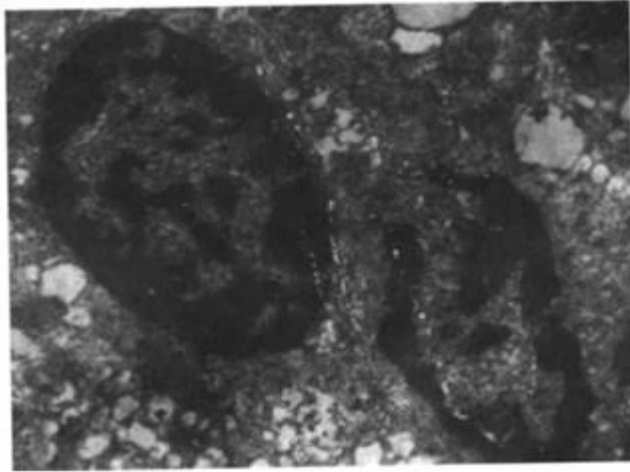


Рисунок 3.26 – Тканина капсули фолікулярної кісти яєчника, інфікована ВПГ-2 («++++»). Пікноз ядер. Електроннограма. Зб. 10 000. (Пацієнтка М., історія хвороби № 581)

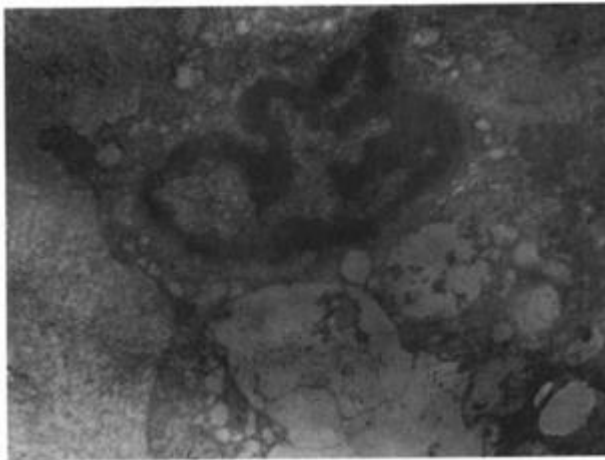


Рисунок 3.27 – Тканина капсули фолікулярної кісти яєчника, інфікована ВПГ-2 («++++»). Початкові прояви апоптозу епітеліальних клітин. Електроннограма. Зб. 10 000. (Пацієнтка Д., історія хвороби № 66)

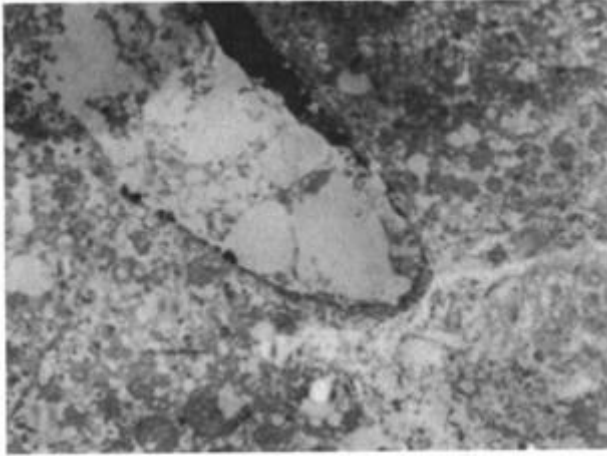


Рисунок 3.28 – Тканина капсули кісти жовтого тіла, інфікована («+++»). Вогнище деструкції цитоплазми епітелію з наявністю мієліноподібних структур. Електронорама. Зб. 12 000. (Пацієнтка П., історія хвороби № 790)

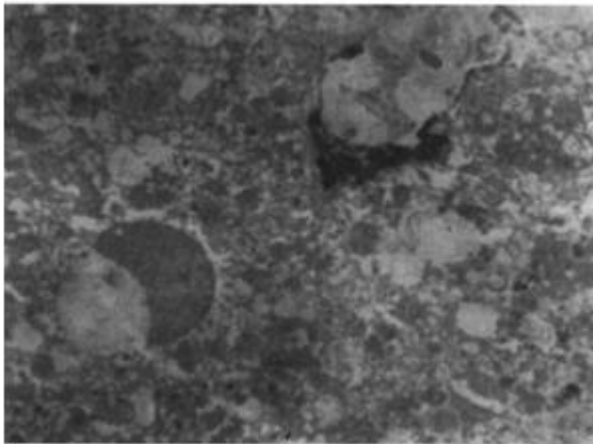


Рисунок 3.29 – Тканина капсули кісти жовтого тіла, інфікована ВПГ-2. Деструкція ядра клітини епітелію з вогнищем осміофілії. Електронорама. Зб. 12 000. (Пацієнтка К., історія хвороби № 130)

Зважаючи на вищевикладені дослідження, встановлено, що верифікація наявності антигенів вірусу генітального герпесу в тканинах пухлиноподібних уражень яєчників і характерні ультраструктурні ушкодження ядер клітин епітелію кіст з їх поліморфізмом, збільшенням розмірів, наявністю мітозів, дистрофії з вакуолізацією, зменшення апоптозного індексу та імуногістохімічні (збільшення кількості пресорних гіпотрофій, наявність судин із фіброзом стінки) зміни свідчать про наявність ураження цих кістозних структур вірусного походження та про наявність захворювання.

РОЗДІЛ 4 ІМУНОЛОГІЧНИЙ СТАТУС У ЖІНОК ІЗ ПУХЛИНОПОДІБНИМИ УРАЖЕННЯМИ ЯЄЧНИКІВ

З метою вивчення стану імунної системи у жінок із пухлиноподібними ураженнями яєчників ми комплексно обстежили 70 пацієток цією патологією. Групу порівняння становили жінки із запальними процесам геніталій, групу контролю – здорові жінки. Хворі були поділені за групами так: жінки з фолікулярними кістами ($n = 28$) – 1-ша група; пацієтки з ендометріодними кістами ($n = 22$) – 2-га група; жінки з кістами жовтого тіла ($n = 20$) – 3-тя група. На цьому етапі роботи об'єктом дослідження були сироватка крові і цервікальний слиз.

Результати моніторингу концентрації рецепторів ФНП (рФНП-Р55 рФНП-Р75) у сироватці крові подані в таблиці 4.1. Одержані дані свідчать, що концентрація рФНП-Р55 в усіх групах пацієток не відрізнялася від групи порівняння та групи контролю ($p > 0,05$).

Достовірно нижчі концентрації рФНП-Р75 були виявлені у пацієток ЕК – $(4,90 \pm 0,3)$ нг/мл та КЖТ – $(5,07 \pm 0,2)$ нг/мл порівняно з групою пацієток контролю $(5,80 \pm 0,2)$ нг/мл ($p < 0,05$).

Це узгоджується з даними літератури, що свідчать про те, що антиапоптична дія ФНП-а при взаємодії зі своїми розчинними рецепторами рФНП-Р55 та рФНП-Р75 може бути пов'язана з індукцією внутрішніх цитоплазматичних молекул, які взаємодіють з ними, та утримують рецептори в мономерній неактивній формі [48].

Однією з ключових біологічних функцій ФНП-а є його участь у регуляції апоптозу, а основним рецептором,

що опосередковує апоптоз клітин-мішеней, є його розчинні рецептори типу рФНП-Р55 та рФНП-Р75 [48].

Проапоптотичний сигнал з рФНП-Р75 є пов'язаним із взаємодією з рФНП-Р55 в механізмах проведення апоптотичного сигналу, оскільки перебіг процесів апоптозу залежить не лише від наявності та активації проапоптотичних чи антиапоптотичних рецепторів, а й від балансу внутрішньоклітинних посередників відповідних сигналів за рахунок дублюючих, перекривних ефектів, взаємодією в каскадах єдиного ланцюга.

Одержані дані з визначення концентрації ЕСФР у пацієнток із ППУЯ подані в таблиці 4.1. Як свідчать ці дані, найвищі рівні концентрації ЕСФР були діагностовані у пацієнток з ЕК та КЖТ – $(173,67 \pm 15,3)$ та $(142,0 \pm 7,2)$ пг/мл відповідно ($p < 0,05$).

Відомо, що регуляція неоваскуляризації є динамічним процесом тонкої взаємодії інгібіторів та активаторів неоангіогенезу, що забезпечує ріст капілярної сітки як у фізіологічних процесах (ріст, селекція фолікулів, формування, функціонування жовтого тіла), так і при прогресуванні патологічних новоутворень яєчників [61].

В обстежених пацієнток із ППУЯ пригнічення процесів апоптозу (зниження концентрація рФНП-Р75 у групах пацієнток з ЕК та КЖТ) супроводжувалося посиленням процесів ангіогенезу, неадекватною васкуляризацією (експресія рівнів концентрації ЕСФР), що клінічно проявлялося ростом патологічних новоутворень яєчників, а за даними гормонального моніторингу підвищенням концентрації ЛГ у сироватці крові даного контингенту пацієнток із 2–3-го дня менструального циклу.

Аналізуючи одержані дані у пацієнток із ФК, необхідно відзначити, що в цій групі хворих середні

показники концентрації рФН11-Р75 та ЕСФР були найнижчими – $(5,90 \pm 1,4)$ та $(59,75 \pm 11,2)$ пг/мл порівняно з відповідними показниками в інших груп пацієнок із ППУЯ.

Дані, одержані внаслідок досліджень, свідчать про наявність порушень процесів апоптозу за умов наявності ЕК та КЖТ і узгоджуються з даними про роль ЕСФР як паракринного регулятора впливу статевих стероїдів на ангиогенез в яєчниках.

Імуноферментний аналіз сироватки крові пацієнок із ППУЯ дозволив визначити показники відсотка вмісту антифосфоліпідних антитіл в обстежених (рис. 4.1)

Таблиця 4.1 – Концентрація рФНП-Р55, рФНП-Р75, ЕСФР у пацієнок із пухлиноподібними ураженнями яєчників

Група обстежених	n	Значення показника		
		рФНП-Р55 (нг/мл)	рФНП-Р75 (нг/мл)	ЕСФР (пг/мл)
ФК (1)	00	$1,76 \pm 0,2$	$5,90 \pm 1,4$	$59,75 \pm 11,2$
ЕК (2)	20	$1,54 \pm 0,5$	$4,90 \pm 0,3$	$173,67 \pm 15,3$
КЖТ (3)	20	$1,483 \pm 2,1$	$5,07 \pm 0,2$	$142,0 \pm 7,2$
Група порівняння (4)	20	$1,78 \pm 0,4$	$5,27 \pm 0,3$	$69,11 \pm 2,3$
Контрольна група (5)	21	$1,64 \pm 0,2$	$5,80 \pm 0,2$	$92,01 \pm 0,2$
Р			$P_{2-5} < 0,05$ $P_{3-5} < 0,05$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$ $P_{2-4} < 0,05$ $P_{2-5} < 0,05$ $P_{3-4} < 0,05$ $P_{3-5} < 0,05$

Серед пацієнок із пухлиноподібними ураженнями яєчників АФА були діагностовані лише в групі хворих з ендометріюїдними кістами яєчників. Виявлено відносно високий відсоток позитивності до кардіоліпіну та фосфодитилсерину (CL – 40,0 %, PS – 30,0 %). Найвищий рівень позитивності антифосфоліпідних антитіл зафіксовано до кардіоліпіну, який є найбільш репродуктивно значущим.

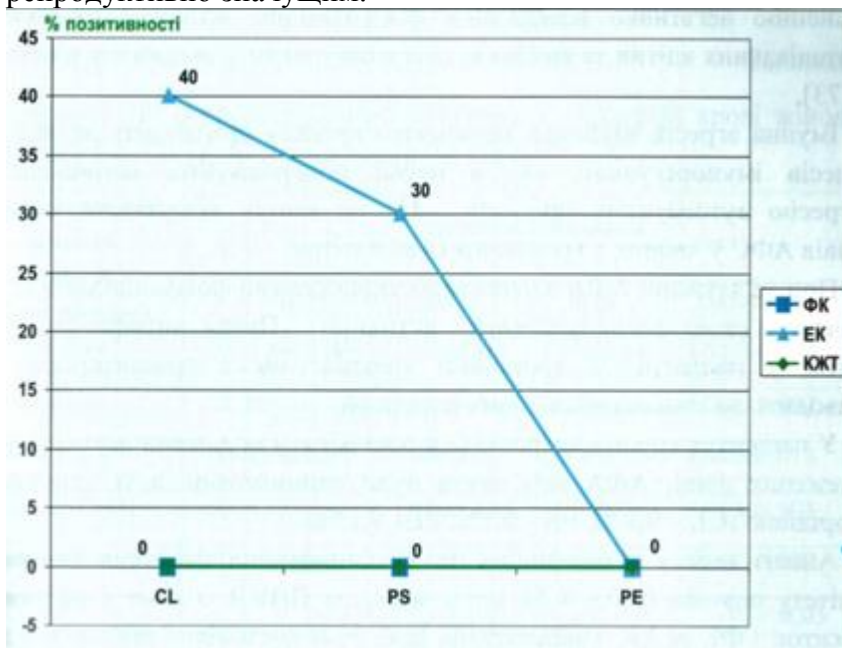


Рисунок 4.1 – Показники відсотка вмісту антифосфоліпідних антитіл у пацієнок із пухлиноподібними ураженнями яєчників

Водночас у цій групі пацієнок не виявлено АФА до фосфодитилетаноламіну, що свідчить про дискоординацію імунної відповіді організму за даною патологією, що може бути одним із факторів подальшого порушення репродуктивної функції у пацієнок із ЕК яєчників. Як свідчать подані в таблиці дані, найбільший відсоток

позитивності АФА всіх типів спостерігався у жінок групи порівняння і хронічний сальпінгіт):

CL – 45,5 %, PS – 45,5 %, PE – 36,4 %, що свідчить про тенденцію до виникнення автоімунних порушень у даного контингенту пацієнток.

Підвищення позитивності концентрації АФА може бути маркером персистенції або загострення латентної вірусної чи бактеріальної інфекції. Збудник запального процесу пошкоджує клітинні мембрани, що сприяє звільненню негативно заряджених фосфоліпідів, активації тромбоцитів ендотеліальних клітин та викликає гіперкоагулянтну активність в організмі [72, 73].

Імунна агресія збудника запального процесу призводить до активації процесів імунорегуляції, які в нормі попереджують виникнення прогресії автоімунних процесів. Про це свідчить відсутність клінічних проявів АФС у хворих із хронічним сальпінгітом.

При зв'язуванні АФА з негативно зарядженими фосфоліпідами останні втрачають свою антикоагулянтну активність. Поява антифосфоліпідних антитіл у пацієнток із хронічним сальпінгітом є транзиторною і призводить до гемостазіологічних порушень.

У пацієнток групи контролю (здорові жінки), за даними імунологічного обстеження, рівні АФА всіх типів були найнижчими, а їх структура – однорідною (CL – 9,1 %, РБ – 9,1 %, PE – 9,1 %).

Аналіз вмісту специфічних та неспецифічних факторів системного імунітету засвідчив (табл. 4.2), що у жінок із ППУЯ, а саме в обстежених пацієнток із ФК та ЕК, концентрація IgG була достовірно вищою від даних контрольної групи ($11,06 \pm 0,87$), ($10,51 \pm 0,54$) та ($9,14 \pm 0,34$) г/л відповідно ($p < 0,05$).

Під час вивчення рівня IgA встановлено, що його концентрація у хворих із ФК та КЖТ не відрізнялася від

такої у жінок груп порівняння та контрольної.

Поряд із цим зафіксовано достовірне підвищення рівня IgA у пацієток з ЕК порівняно з групою жінок із ХЗЗОМТ ($p < 0,05$).

Виявлено зниження концентрації IgM у сироватці крові жінок з ЕК до $(1,40 \pm 0,16)$ г/л, що достовірно відрізнялося від показників у жінок із КЖТ $(0,97 \pm 0,11)$ г/л та хворих із запальними процесами геніталій $(0,99 \pm 0,08)$ г/л ($p < 0,05$).

Таблиця 4.2 – Концентрація імуноглобулінів і лізоциму у сироватці крові жінок із пухлиноподібними ураженнями яєчників, г/л

Нозологічний тип ураження яєчників (група хворих)	n	Значення показника			
		IgG	IgA	IgM	лізоцим
ФК (1)	28	$1,06 \pm 0,87$	$0,67 \pm 0,16$	$0,15 \pm 0,14$	$0,022 \pm 0,004$
ЕК (2)	22	$0,51 \pm 0,54$	$0,86 \pm 0,24$	$0,40 \pm 0,16$	$0,014 \pm 0,002$
КЖТ (3)	20	$0,28 \pm 0,83$	$0,39 \pm 0,21$	$0,97 \pm 0,11$	$0,043 \pm 0,013$
ХЗЗОМТ (5)	30	$0,39 \pm 0,42$	$0,49 \pm 0,12$	$0,99 \pm 0,08$	$0,019 \pm 0,003$
Здорові жінки (6)	30	$9,5 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,1$	$1,6 \pm 0,2$	$0,018 \pm 0,002$
P		$P_{1-3} < 0,05$ $P_{1-5} < 0,05$ $P_{1-6} < 0,05$ $P_{2-5} < 0,05$ $P_{2-6} < 0,05$	$P_{2-3} < 0,05$ $P_{2-5} < 0,05$	$P_{2-3} < 0,05$ $P_{2-5} < 0,05$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$ $P_{3-5} < 0,05$ $P_{3-6} < 0,05$

Таким чином, порівняльний аналіз показників системного імунітету пацієток із пухлиноподібними ураженнями яєчників та хворих із запальними процесами геніталій показав достовірну вищу концентрацію IgA, IgG та IgM у жінок з ЕК – $(10,51 \pm 0,54)$, $(1,86 \pm 0,24)$, $(1,40 \pm 0,16)$ та $(0,99 \pm 0,08)$ г/л відповідно, а також вищу концентрацію IgG у пацієток з ФК – $(11,06 \pm 0,87)$ г/л порівняно з групою ХЗЗОМТ ($p < 0,05$). Характеризуючи вміст неспецифічного фактора захисту лізоциму (табл. 4.3),

необхідно зазначити, що його концентрація – $(0,014 \pm 0,002)$ г/л у пацієток із ЕК була нижчою порівняно з показниками у пацієток із ФК – $(0,022 \pm 0,004)$ г/л, та КЖТ – $(0,043 \pm 0,013)$ г/л ($p < 0,05$).

Таблиця 4.3 – Концентрація імуноглобулінів і лізоциму у цервікальному слизу хворих із пухлиноподібними ураженнями яєчників, г/л

Нозологічний тип ураження яєчників (група хворих)	N	Значення показника			
		IgA	IgG	IgA	лізоцим
ФК (1)	28	$0,89 \pm 0,20$	$0,61 \pm 0,15$	$0,53 \pm 0,14$	$0,018 \pm 0,004$
ЕК (2)	22	$1,87 \pm 0,40$	$0,35 \pm 0,06$	$0,90 \pm 0,21$	$0,035 \pm 0,008$
КЖТ (3)	20	$1,19 \pm 0,38$	$0,58 \pm 0,13$	$0,98 \pm 0,21$	$0,031 \pm 0,004$
ХЗЗОМТ (5)	30	$1,16 \pm 0,29$	$0,69 \pm 0,17$	$0,84 \pm 0,19$	$0,244 \pm 0,062$
Здорові жінки (6)	30	$0,62 \pm 0,12$	$0,17 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,02$	$0,17 \pm 0,03$
P		$P_{1-2} < 0,05$ $P_{2-5} < 0,05$ $P_{2-5} < 0,05$ $P_{3-6} < 0,05$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-6} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$ $P_{2-5} < 0,05$ $P_{2-6} < 0,05$ $P_{3-6} < 0,05$ $P_{5-6} < 0,05$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{1-6} < 0,05$ $P_{2-6} < 0,05$ $P_{3-6} < 0,05$ $P_{5-6} < 0,05$	$P_{1-2} < 0,05$ $P_{1-3} < 0,05$ $P_{1-5} < 0,05$ $P_{1-6} < 0,05$ $P_{2-5} < 0,05$ $P_{2-6} < 0,05$ $P_{3-5} < 0,05$ $P_{3-6} < 0,05$

Найвищий рівень лізоциму виявлено в жінок із КЖТ – $(0,043 \pm 0,013)$ г/л, що достовірно відрізнявся від концентрації в жінок інших груп ППУЯ, а також обстежених із хронічними запальними процесами геніталій

(0,019 ± 0,003) г/л та здорових жінок – (0,018 ± 0,002) г/л (p < 0,05).

Під час вивчення місцевого імунітету цервікального слизу в пацієток із пухлиноподібними ураженнями яєчників встановлено його напруження (табл. 4.3).

Як бачимо з поданих даних, відзначається достовірне підвищення рівня IgA у пацієток з ЕК яєчників до (1,87 ± 0,40) г/л порівняно з контрольними показниками ((1,16 ± 0,29) г/л та (0,62 ± 0,12) г/л), а також групою жінок із ФК – (0,89 ± 0,20) г/л (p < 0,05).

При цьому в пацієток усіх груп виявлено достовірне підвищення рівня Ig у цервікальному слизу. У хворих із ФК його концентрація склала (0,61 ± 0,15) г/л, у пацієток з ЕК яєчників – (1,35 ± 0,06) г/л, за КЖТ – (0,58 ± 0,13) г/л і у хворих із хронічним сальпінгофоритом – (0,69 ± 0,17) г/л, тоді як у жінок контрольної групи – (0,17 ± 0,02) г/л (p < 0,05).

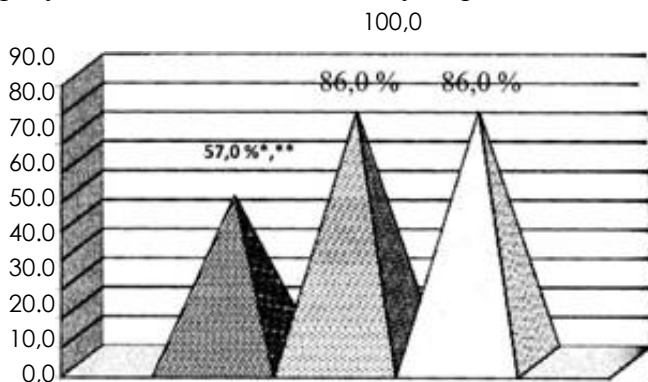
Що стосується вмісту IgA, то його концентрація також була достовірно вищою в усіх обстежених жінок. Так, у здорових пацієток рівень цього імуноглобуліну становив (0,12 ± 0,02) г/л, а в пацієток із ФК (0,53 ± 0,14) г/л, ЕК – (0,90 ± 0,21) г/л, КЖТ – (0,98 ± 0,21) г/л, за хронічного сальпінгофориту – (0,84 ± 0,19) г/л (p < 0,05).

У здорових жінок імуноглобуліни класу М в цервікальному слизу не визначалися. Під час вивчення місцевого імунітету у хворих із ППУЯ ми виявили зазначений імуноглобулін у цервікальному слизу в достатньо високих концентраціях у 2 жінок (7,1 %) з ФК, у 2 хворих (9,1 %) з ЕК та у 2 пацієток (10,0 %) із КЖТ.

Вивчення рівня лізоциму в обстежених хворих показало достовірне його зниження у хворих із ППУЯ порівняно як із групою контролю, так і групою порівняння

(табл. 4.3). Так, концентрація лізоциму в жінок ФК яєчників становила $(0,018 \pm 0,004)$ г/л, при ЕК – $(0,035 \pm 0,008)$ г/л, КЖТ – $(0,031 \pm 0,004)$ г/л, тоді як у жінок із запальними процесами геніталій – $(0,244 \pm 0,062)$ г/л, а в здорових – $(0,17 \pm 0,03)$ г/л ($p < 0,05$), при цьому найнижчий рівень встановлено у хворих із ФК порівняно з групою хворих на КЖТ та ЕК, $p < 0,05$ (рис. 4.2).

Таким чином, аналіз результатів, одержаних під час дослідження, свідчив, що клінічним проявом наявності дисбалансу системи апоптоз і зниження концентрації ФНП-а, розчинних рецепторів рФНГІ-1'55 і рФНП-Р75) та активації неоангіогенезу були поява, розвиток і прогресування патологічних новоутворень яєчників.



Примітки:

1. * – Достовірно нижче ($p < 0,05$) від показників контрольної групи.
2. ** – Достовірно нижче ($p < 0,05$) від показників групи порівняння.

Рисунок 4.2 – Розподіл частоти виявлення неспецифічного фактора місцевого імунітету – лізоциму в цервікальному слизу жінок обстежених груп, %

Антифосфоліпідні антитіла були діагностовані лише у групі хворих з ендометріюїдними кістами яєчників: відносно високий відсоток позитивності до кардіоліпіну та фосфодитилсерину (CL – 40,0 %, PS – 30,0 %) та найвищий рівень позитивності антифосфоліпідних антитіл до кардіоліпіну.

Під час дослідження сироватки крові хворих із ППУЯ встановлено певні відмінності системного імунітету у даного контингенту хворих залежно від типу яєчникового новоутворення, а саме: в пацієток з ЕК яєчників відзначався достовірно вищий рівень усіх досліджуваних імуноглобулінів IgG, IgA та IgM порівняно з групою ХЗЗОМТ та достовірно нижчий рівень лізоциму порівняно з усіма іншими групами обстежених пацієток із ППУЯ.

Окремо необхідно зазначити, що за розподілом частоти виявлення основних факторів специфічного захисту слизової оболонки цервікального каналу між групами хворих жінок ми не виявили істотних відмінностей. При цьому частота виявлення неспецифічного фактора захисту місцевого імунітету – лізоциму – була найнижчою в цервікальному слизу пацієток із пухлиноподібними ураженнями яєчників і становила 57 %, чим імовірно відрізнялася від такої у хворих із хронічними запальними процесами геніталій – 86,0 % ($p < 0,05$), та в осіб контрольної групи з аналогічною частотою виявлення – у 86,0 %.

Зважаючи на вищезазначені дані, для хворих із ППУЯ характерне послаблення місцевого захисту цервікального слизу, про що свідчить низька частота виявлення основних протиінфекційних факторів

локального імунітету.

Таким чином, підсумовуючи представлену картину стану загального імунітету в сироватці крові в групах всіх обстежених жінок, можна зробити висновок про наявність основної відмінності імунологічних показників у групі хворих із ППУЯ – достовірне підвищення рівня IgG за наявності нормальних показників концентрацій IgA та IgM. На нашу думку, цей факт є проявом наявності тривалої персистенції провокуючих агентів (у нашому випадку – антигенів ВПГ-2 на тлі хронічного бактеріального інфікування), які постійно викликають специфічну відповідь організму пацієнток, що відображає порушення імунного гомеостазу в цілому в жінок із хронічними вірусно-бактеріальними запальними процесами репродуктивної системи та змінами механізму регуляції відновлення функції порушених органів – придатків матки.

У хворих із ППУЯ, як і в групі пацієнток із ХЗЗОМТ, відзначаються достовірні зміни імунологічних показників майже всіх досліджених факторів місцевого імунітету статевого тракту, що свідчить про порушення протиінфекційного захисту на рівні цервікального каналу та піхви, що викликається наявністю тривалого, хронічно персистувального запального процесу вірусно-бактеріальної етіології.

Дослідження sIgA, яке ми провели, у комплексі з IgA, IgG, IgM лізоцимом у цервікальному слизу хворих із ППУЯ дозволяє стверджувати про певний дисбаланс між специфічними та неспецифічними факторами місцевого захисту. Так, у цервікальному слизу цих пацієнток відзначалося ймовірне підвищення порівняно з даними здорових жінок, концентрацією sIgA, IgG, IgA, появою IgM та істотне зниження концентрації лізоциму, порушує

оптимальні фізіологічні умови, що перешкоджають проникненню інфекції в порожнину матки, маткові труби, яєчники та черевну порожнину.

Підтвердженням цього є і низька частота виявлення основи протиінфекційних факторів локального імунітету, особливо IgA (43 %) лізоциму (57 %), тоді як у здорових жінок частота виявлення Ig становила 76 %, а частота виявлення лізоциму – 86 % ($p < 0,05$).

Зважаючи на результати нашого дослідження, можна зробити висновок, що внаслідок наявності хронічного запалення, деструктивних змін у тканинах і органах малого таза, вираженість порушень місцевого захисту слизових репродуктивного тракту сприяє поглибленню хронічного процесу, який має більш тривалий перебіг, із вираженими порушенням функції органів та тканин, що, можливо, призводить до розвитку пухлиноподібних уражень яєчників.

РОЗДІЛ 5

ГОРМОНАЛЬНИЙ ГОМЕОСТАЗ У ЖІНОК

РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

З ПУХЛИНОПОДІБНИМИ УРАЖЕННЯМИ

ЯЄЧНИКІВ

Обстежено 120 жінок фертильного віку з пухлиноподібними ураженнями яєчників, які були розподілені на три групи залежно від пухлиноподібного процесу. Першу групу становили 40 жінок із фолікулярними кістами яєчників, другу – 40 жінок з ендометріодними кістами яєчників, третю – 40 жінок із кістами жовтого тіла. Групу порівняння становили 20 жінок із хронічними запальними захворюваннями і геніталій. У контрольну групу увійшло 20 здорових жінок без порушень репродуктивної функції.

Дослідження гормонального гомеостазу в жінок за наявності ППУЯ та пацієток із хронічними запальними захворюваннями геніталій виявили гормональний дисбаланс в усіх групах хворих. При цьому спостерігалось порушення гіпофізарної ланки регуляції стероїдогенезу та гормональної функції яєчників (табл. 5.1). Фізіологічний ритм секреції гонадотропних гормонів, який у жінок контрольної групи характеризувався поступовим підвищенням їх концентрації в сироватці крові впродовж фолікулярної фази циклу з максимальними показниками в середині циклу, в жінок із ППУЯ та запальними захворюваннями геніталій порушувався.

Значне підвищення концентрації гонадотропних гормонів у сироватці крові жінок із ППУЯ визначалося вже починаючи з 2–3-го дня менструального циклу. Концентрація ЛГ та ФСГ залишалася стабільно високою до середини менструального циклу в усіх групах хворих (рис. 5.1).

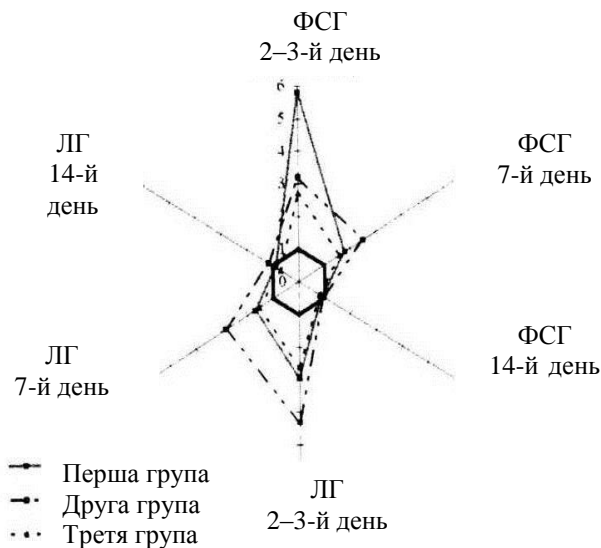


Рисунок 5.1 – Співвідношення показників гонадотропних гормонів у жінок із пухлиноподібними ураженнями яєчників у динаміці менструального циклу

У групі порівняння у жінок на 7-й день циклу концентрація гонадотропних гормонів також помірно перевищувала нормативні показники, а на 14-день – істотно не відрізнялася від показників групи контролю. Концентрація пролактину в крові у жінок із ППУЯ та пацієток із хронічними запальними захворюваннями геніталій не відрізнялася від аналогічного показника жінок контрольної групи (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Концентрація гонадотропних гормонів та пролактину в крові жінок із пухлиноподібними ураженнями яєчників у динаміці менструального циклу

Група жінок	n	Значення показника за менструальним циклом (день)						
		ФСГ, МО _л			ЛГ, МО _л			ПРЛ, нмоль/л
		2-3 день	7-й	14-й	2-3	7-й	14-й	7-й
ФК (1)	40	(16,7±2,9) [*]	(11,7±1,5) [▲]	12,5±1,4	(13,4±1,6) [▲]	(12,5±1,4) [▲]	14,7±3,9	15,4±2,6
ЕК (2)	40	(14,4±2,6) [*]	(16,5±1,2) [■]	13,5±1,6	(19,9±3,1) [■]	(20,8±4,2) [■]	19,4±3,7	12,1±1,8
КЖТ (3)	40	(12,1±0,9) [■]	10,2±2,7	11,4±1,5	(12,0±1,6) [▲]	(11,3±1,2) [▲]	(11,6±1,4) [▲]	12,4±1,8
Порівняння	20	–	(11,2±1,8) [▲]	13,0±1,6	–	(13,4±1,8) [▲]	16,9±1,6	16,1±1,9 [▲]
Контрольна	20	4,3±1,1	6,3±0,7	14,0±1,8	4,6±1,3	7,3±0,9	16,7±1,0	13,6±3,2

Примітки:

1. * - різниця достовірна відносно показників жінок контрольної групи, p<0,05;
2. ■ - різниця достовірна відносно показників жінок контрольної групи, p<0,05;
2. ▲ - різниця достовірна відносно показників жінок другої групи, p<0,05

Детальний аналіз показав, що за наявності фолікулярної кісти лише в одному спостереженні концентрація гормону перевищувала норму та досягала 44,2 нг/мл. У жінок із ЕК та КЖТ вищих за норму індивідуальних показників пролактину не було зафіксовано.

Паралельно визначалося порушення процесів стероїдогенезу яєчників (табл. 5.2, рис. 5.2). У жінок контрольної групи максимальні рівні естрадіолу в сироватці крові спостерігалися на 14-й день циклу з подальшою тенденцією до зниження в другій фазі циклу. На 21-й день менструального циклу відзначалося зростання концентрації прогестерону в сироватці крові у 6 разів порівняно з 14-м днем циклу.

Динаміка секреції естрадіолу впродовж

менструального циклу в жінок із ППУЯ певною мірою залежала від виду кісти (рис. 5.2, табл. 5.2). Так, жінок першої групи (ФК) крива секреції естрадіолу не відрізнялася від норми. У жінок із ЕК пік секреції припадав на 21-й день циклу ($0,74 \pm 0,1$) нмоль/л, при КЖТ – на 7-й день циклу ($0,61 \pm 0,17$) нмоль/л із подальшим зменшенням концентрації гормону в крові на 14-й та 21-й дні циклу. Ці зміни репрезентували порушення дозрівання доміантного фолікула: гальмування цього процесу за умов ендометріодної кісти та, навпаки, прискорення за наявності кісти жовтого тіла.

Підвищення вмісту прогестерону в крові на 21-й день менструального циклу свідчило про можливість формування жовтого тіла в жінок із ППУЯ, хоча цей процес істотно відрізнявся від такого у здорових жінок. У жінок із фолікулярними кістами рівень гормону на 21-й день циклу збільшувався лише в 2,8 раза, а з кістою жовтого тіла – в 3,5 раза порівняно з 14-м днем циклу (в жінок контрольної групи в 6 разів). Це репрезентувало певні порушення формування жовтого тіла в цього контингенту хворих.

У групі порівняння спостерігалися низькі концентрації естрадіолу в сироватці крові впродовж менструального циклу, при цьому максимальні показники цього гормону ($0,36 \pm 0,06$) нмоль/л визначалися в середині лютеїнової фази (21-й день циклу).

Таблиця 5.2 – Концентрація статевих гормонів у жінок із пухлиноподібними ураженнями яєчників у динаміці менструального циклу, ммоль/л

Група жінок	n	Значення показника за менструальним циклом (день)				
		Естрадіол			Прогестерон	
		7-й	14-й	21-й	14-й	21-й
ФК (1)	40	0,27±0,04	0,63±0,12	0,44±0,08	5,31±1,41 [*]	14,82±3,62
ЕК (2)	40	0,15±0,07	(0,32±0,06) [*]	(0,74±0,13) [*]	2,64±0,82	16,23±2,71
КЖТ(3)	40	(0,61±0,17) [*]	0,46±0,12	0,31±0,05 [*]	4,51±0,31 [*]	15,92±3,11
Порівняння	20	(0,17±0,04)	(0,24±0,07) [*]	(0,36±0,06)	(8,21±1,80) ^{**}	(9,14±1,95) [*]
Контрольна	20	0,24±0,07	0,57±0,10	0,40±0,01	2,51±0,60	15,20±1,50

Примітки:
 1. ^{*} – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи, p<0,05;
 2. – різниця достовірна відносно показників жінок першої групи, p <0,05;
 3. ^{*} – різниця достовірна відносно показників жінок другої групи, p <0,05.

На 14-й день циклу концентрація прогестерону в сироватці крові жінок із хронічними запальними захворюваннями геніталій ($8,21 \pm 1,80$) нмоль/л утричі перевищувала відповідний показник контрольної групи ($2,51 \pm 0,60$) нмоль/л і залишалася майже на тому самому рівні, на 21-й день циклу – ($9,14 \pm 1,95$) нмоль/л, при цьому не досягала показника групи контролю – ($15,20 \pm 1,50$) нмоль/л. Ці зміни також свідчать про порушення процесів дозрівання фолікула, овуляції та формування жовтого тіла в даного контингенту хворих.

Ураховуючи, що однією з частих причин порушення циклічно функції яєчників є гіперандрогенія, було проведено визначення концентрації Т, ДЕАС, 17-ОНП та коефіцієнта 17-ОНП/П у сироватці крові (табл. 5.3). Хоча середні показники концентрації тестостерону в сироватці крові жінок із ППУЯ статистично не відрізнялися від таких у контролі, її

величини наближалися до верхньої межі лабораторної норми для жінок репродуктивного віку (2,8 нмоль/л).

Проведений більш детальний аналіз засвідчив, що за умов фолікулярної кісти яєчника концентрація тестостерону, вища за верхню межу норми, мала місце у 12 (30,0 %) жінок, за наявності ендометріюїдної кісти – у 9 (22,5 %) пацієнток та кісти жовтого тіла – у 10 (25,0 %) випадків. Тобто гіперандрогенія відіграла певну роль у розвитку патологічного процесу.

У групі порівняння концентрація тестостерону в сироватці крові ($3,1 \pm 0,7$) нмоль/л мала тенденцію до підвищення щодо показників групи контролю ($1,80 \pm 0,08$) нмоль/л.

Концентрація ДЕАС у крові в усіх групах жінок із ППУЯ була дещо нижчою за показник контрольної групи (табл. 5.3). Індивідуальні показники перебували в межах лабораторних нормативів, що дозволило виключити наднирниковий генез гіперандрогенії.

Середні показники концентрації 17-ОНП в сироватці крові пацієнток із ППУЯ істотно не відрізнялися від показників контролю. Проте детальний аналіз засвідчив, що значні концентрації 17-ОНП, які перевищували верхню межу норми для лютеїнової фази циклу, мали місце у 16 (40,0 %) обстежених жінок із кістами жовтого тіла, за наявності фолікулярної кісти лише в 5 спостереженнях (12,5 %), а в пацієнток із ендометріюїдними кістами – не визначалися.

Таблиця 5.3 – Концентрація 17-ОНП, ДЕАС, тестостерону та С-пептиду в сироватці крові обстежених жінок

Група жінок	N	17-ОНП, нмоль/л	17-ОНП/П	T, нмоль/л	ДЕАС, мкмоль/л	С-пептид, нІ/мл
ФК (1)	40	3,86±0,8	0,26±0,03	2,27±0,45	1,95±0,26*	2,84±0,62*
ЕК (2)	40	2,96±0,53	0,18±0,04*	2,19±0,52	(1,56±0,21)*	0,84±0,31*
КЖТ (3)	40	4,21±1,1	0,26±0,04	2,43±0,34*	(1,24±0,21)*	1,71±0,51
Порівняння	20	-	-	3,1±0,71*	-	-
Контрольна	20	3,53±0,41	0,23±0,02	1,8±0,08	2,8±0,4	1,75±0,30

Примітка:

1. * – різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи, $p < 0,05$;
2. * – різниця достовірна відносно показників жінок першої групи, $p < 0,05$;
3. ▲ – різниця достовірна відносно показників жінок другої групи, $p < 0,05$.

Коефіцієнт співвідношення вмісту 17-ОНП/П у жінок першої та третьої груп мав тенденцію до збільшення, що свідчить про відносне накопичення 17-ОНП у жінок цих двох груп.

Збільшення вмісту 17-ОНП у крові жінок із КЖТ свідчить про наявність субклінічного дефекту ферменту 21-гідроксилази в обстежених жінок. Певною мірою це підтверджує і підвищення коефіцієнта 17-ОНП/П. Одержані дані можуть давати підставу вважати, що однією з причин порушення стероїдогенезу у жінок із ППУЯ є частковий блок 21-гідроксилази та накопичення 17-ОНП. Це може свідчити про певну роль цих змін у патогенетичних механізмах розвитку кіст жовтого тіла.

Останнім часом провідну роль у патогенезі порушень гормонального гомеостазу надають інсулінорезистентності та гіперінсулінемії. Їх дефіци або надлишок може значно змінювати функцію яєчників. Ми провели визначення концентрації С-пептиду в сироватці крові (табл. 5.3).

Хоча середні показники вмісту С-пептиду в сироватці крові жінок і ЕК та КЖТ яєчників статистично

не відрізнялися від таких у контролі, їх величини наближалися до верхньої межі лабораторної норми для жінок репродуктивного віку (3,2 нг/мл).

За умов наявності фолікулярної кісти спостерігалася тенденція до підвищення концентрації С-пептиду в сироватці крові порівняно з контролем. Детальний аналіз засвідчив, що концентрація С-пептиду, вища за верхню межу норми, мала місце в 9 (22,5 %) жінок із фолікулярними кістами, в 6 (15,0 %) – за наявності ендометріїдних кіст та лише у двох пацієнток (5,0 %) із кістами жовтого тіла.

Гормональний профіль фолікулярної рідини значно відрізнявся від показників сироватки крові (табл. 5.4). Концентрація статевих гормонів: естрадіолу, прогестерону та тестостерону значно перевищувала відповідні показники сироватки крові. При цьому кореляційного зв'язку між концентраціями статевих гормонів у сироватці крові та фолікулярній рідині не було встановлено.

Вміст 17-ОНП у фолікулярній рідині у сім разів перевищував такий у сироватці крові, а співвідношення 17-ОНП/П – удвічі. Концентрація ДЕАС у сироватці крові не відрізнялася від відповідного показника у жінок першої групи.

У 2 (10,0 %) випадках посиленню синтезу тестостерону могли сприяти досить високі концентрації ЛГ, що становили 95,9 та 287,3 МО/л (норма для сироватки крові у другій фазі циклу < 20 МО/л). В інших спостереженнях концентрація ЛГ та ФСГ відповідала показникам норми. Концентрація пролактину у фолікулярній рідині не відрізнялася від показників сироватки крові жінок першої основної групи.

Необхідно відзначити, що гормональний спектр фолікулярних кіст не є однорідним. Майже в одній третині

спостережень (30,0 %) були діагностовані особливо високі концентрації стероїдних статевих гормонів, що в десятки, а іноді й у сотні разів перевищували вміст гормонів у сироватці крові. У цих випадках зазвичай визначались і значні концентрації ЛГ.

Таблиця 5.4 – Порівняльна характеристика гормонального спектра фолікулярної рідини та сироватки крові у жінок із фолікулярними кістами

	Фолікулярна рідина	Сироватка крові	
	перша група, n = 20	перша група, n = 40	контрольна група, n = 20
1	2	3	4
ЛГ, МО/л	14,7 ± 7,8	(14,74=3,9) [†]	7,3 ± 0,9
ФСГ, МО/л	8,3 ± 1,7 [†]	(12,5=] ,4) [†]	6,3 ± 0,7
E ₂ , нмоль/л	(2,5 ± 0,47) ^{*†}	0,68 ± 0,08	0,40 ± 0,01
П, нмоль/л	(52,3 ± 12,9) ^{††}	(5,314 = 1,41) [*]	2,51 ± 0,06
17-ОНП,	(27,5 ± 10,9) ^{††}	3,86 ± 0,8	3,53 ± 0,41
17-ОНП/П	0,53 ± 0,17	0,26 ± 0,03	0,23 ± 0,02
Г, нмоль/л	(8,87ч=2,12) ^{*†}	2,27 ± 0,45	1,804 = 0,08
ДЕАС, мкмоль/л	(1,87 ± 0,37) [†]	1,95 ± 0,26	2,8 ± 0,4
ПРЛ, нг/мл	16,4 ± 3,51	15,4 ± 2,6	13,6 ± 3,2

Примітка:

[†] - різниця достовірна відносно показника жінок контрольної групи, p<0.05

^{*} - різниця достовірна відносно показників жінок першої групи, p <0,05

Не можна виключити можливість попадання високих локальних концентрацій у кровообіг та, як наслідок, зменшення концентрацій гормонів і їх попередників у фолікулярній рідині в процесі зворотнього розвитку кісти. Отже, фолікулярні кісти можуть розглядатися як активи депо статевих гормонів, наявність

якого сприяє дискоординації окремих регуляторних ланок гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. Це збігається з поглядом щодо фолікулярної рідини кістозних включень яєчників у пацієток із синдромом полікістозних яєчників, одержаної на 5–7-й день циклу при ендохірургічному втручанні.

Таким чином, одержані результати досліджень свідчать про те, що пацієток із пухлиноподібними ураженнями яєчників зміни центральних регуляторних механізмів пов'язані з порушеннями яєчникового стероїдогенезу, які є характерними для певного типу яєчникового новоутворення, і визначаються прискоренням дозрівання домінантного фолікула за наявності кіст жовтого тіла, гальмування фізіологічного процесу фолікулогенезу при ендометріюїдних кістах та збереженням секреції естрадіолу при фолікулярних кістах.

Відсутність відповідності у взаємодії гонадотропних та статевих гормонів свідчить про порушення прямого та зворотного зв'язку у функціонуванні цієї основної ланки репродуктивної системи в пацієток із даною патологією.

Вміст пролактину в сироватці крові обстежених хворих не був показовим та не залежав від типу ППУЯ. Підвищення концентрації С-пептиду було діагностовано у 9 (22,5 %) жінок із ФК та у 6 (15,0 %) – з КЖТ, що свідчить на наявність інсулінорезистентності в даного контингенту пацієток.

Гіперандрогенія як патогенетичний чинник у жінок із ППУЯ має обмежений вплив і спостерігається у 12 (30,0 %) обстежених із ФК, у 9 (22,5 %) – з ЕК та у 10 (25,0 %) – з КЖТ.

Водночас відсутність змін концентрації ДЕАС в сироватці крові щодо нормативних показників переконливо свідчить про яєчниковий генез

гіперандрогенії в обстежених пацієнток.

Підвищення рівнів 17-ОПН та коефіцієнта 17-ОПН/П у крові в частини жінок із кістами жовтого тіла свідчило наявність субклінічної ферментативної недостатності 21-гідроксилази як одного із патогенетичних чинників виникнення даної патології.

Таким чином, у хворих із пухлиноподібними ураженнями яєчників підзначається дисфункція системи «гіпофіз – яєчники», що проявилось підвищеною секрецією гонадотропних гормонів упродовж першої фази циклу без характерних пікових коливань на тлі гіперестрогенії у пацієнток з ендометріюїдними кістами та кістами жовтого тіла яєчників. Але характер цих порушень мав свої відмінності, що полягали в підвищенні секреції естрадіолу в другій фазі циклу при ендометріюїдних кістах, у той час як при кістах жовтого тіла відзначалося підвищення секреції естрадіолу на 7-й день циклу. Такі порушення секреції естрадіолу в пацієнток із різними формами ППУЯ проходили на тлі підвищеного вмісту прогестерону в лютеїнову фазу, особливо у хворих із кістами жовтого тіла. Очевидно, залежно від концентрації як естрадіолу, так і прогестерону формується той чи інший тип ураження, основою якого є різні морфологічні зміни в яєчниках. Характерним був підвищений вміст гонадотропінів при порушеннях зворотного зв'язку в разі ендометріозу та прогестерону – у разі кіст жовтого тіла. Подані дані свідчать, що з метою оптимізації корекції порушень гіпофізарно-яєчникових взаємовідношень та нормалізації гормонального гомеостазу необхідні різні підходи у виборі гормональних препаратів, фармакологічна дія яких була б спрямована відповідно до чутливості рецепторного апарату такого органа-мішені як яєчники.

РОЗДІЛ 6

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ ТА ЇХ РЕЦЕПТОРНИЙ АПАРАТ У ЖІНОК ІЗ ПУХЛИНОПОДІБНИМИ УРАЖЕННЯМИ ЯЄЧНИКІВ

Для вивчення особливостей морфофункціонального стану органів-мішеней проаналізовані результати гістологічного, цитологічного та імуногістохімічних досліджень біоптатів (капсули та вміст кіст, ендометрій, маткова труба), отриманих під час оперативного лікування 148 жінок репродуктивного віку з пухлиноподібними ураженнями яєчників. Ендометріюїдні кісти були гістологічно верифіковані у 61 (41,2 %) пацієнтки, фолікулярні кісти – у 22 (14,9 %) жінок, кісти жовтого тіла – в 11 (7,4 %) хворих та поєднанні форми пухлиноподібних уражень яєчників – у 33 (22,3 %) випадках.

Наявність хронічного оофориту з вогнищами склерозу, текаматозу, ангіоматозу, фіброзних тіл, атрезованих кістозно змінених фолікулів гістологічно підтверджено в 98 (66,2 %) хворих. Установлено відсутність I чіткої межі між потовщеною білочною оболонкою та склерозованим кірковим шаром яєчників із поодинокими примордіальними фолікулами.

Дослідження біоптатів візуально незміненої яєчничкової тканини в усіх випадках виявило морфоструктуру яєчників, характерну для жінок активного репродуктивного віку. Білочна оболонка яєчників була тонкою, збідненою на клітини, в багатоклітинній стромі кіркового шару виявлялися фолікули різного ступеня зрілості. Виявлялися фолікули після овуляції – без ооцитів, із складчастим шаром фолікулярних клітин і крововиливом у центрі, а також характерні жовті тіла та

стигми після овуляцій. У поверхневих відділах кори виявлено ознаки периоофориту: лімфо-, плазмоклітинні інфільтрати стромы, на поверхні – зони дозріваючої і грануляційної тканини та вогнища фіброзної тканини із судинами.

У контрлатеральному яєчнику виявлялися дистрофічні зміни, поверхневий склероз кіркового шару, гіперплазія стромы, дистрофічні й атрофічні зміни кістозних і атретичних фолікулів різного ступеня зрілості з гіперплазією клітин внутрішньої оболонки, відсутність жовтих тіл, що свідчить про можливість розвитку вторинної дисфункції яєчників при хронічних запальних змінах статевих органів за наявності пухлиноподібного ураження яєчників.

Під час дослідження стінки сактосальпінксів у 35 (23,6 %) пацієток появлявся хронічний сальпінгіт із гіпотрофією або атрофією складок слизової, з ектазією просвіту, фіброзом та склерозом стінки труби (рис. 6.1). Дані анамнезу хворих: значна тривалість і частота епізодів запальних захворювань органів малого таза, перенесене інфікування збудниками, що передаються статевим шляхом, підтверджують запальну етіологію виявлених патологічних морфологічних змін.

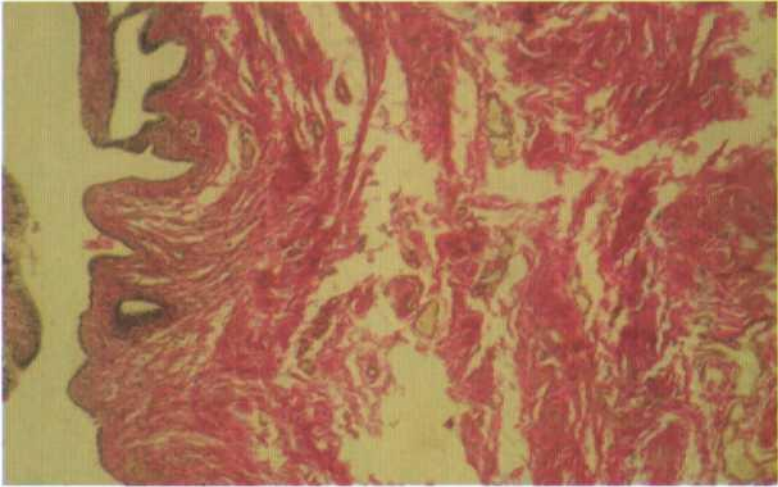


Рисунок 6.1 – Стінка сактосальпінксу пацієнтки К. із хронічним сальпінгоофоритом (історія хвороби № 1342). Гіпотрофія складок слизової оболонки, утворення замкнених порожнин, лімфоцитарна інфільтрація підслизового шару. Забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном. Ок. 10. Об. 10.

Таким чином, морфологічне дослідження біопатів придатків матки дало можливість діагностувати низку патоморфологічних, функціональних змін та уточнити особливості морфосубстрату візуально незмінених яєчників у пацієнок репродуктивного віку з пухлиноподібними ураженнями яєчників в аспекті діагностики оваріальної дисфункції, що є важливим у виборі подальшої терапії.

Здебільшого макроскопічно фолікулярні кісти являли собою однокамерні гладкостінні та тонкостінні утворення, що містили прозору рідину жовто-лимонного кольору. Оскільки ФК можуть виникати на різних стадіях фолікулогенезу, то відповідні особливості мала й їх гістологічна структура.

Гістологічно капсули ФК невеликих розмірів (до 4 см) були утворені щільно розміщеними круглими гранульозними клітинами й лютеїновими веретеноподібними клітинами внутрішньої теки, зовнішнім сполучнотканинним шаром.

Сполучнотканинний шар містив фіброзні та колагенові волокна, поодинокі кровоносні капіляри (рис. 6.2).

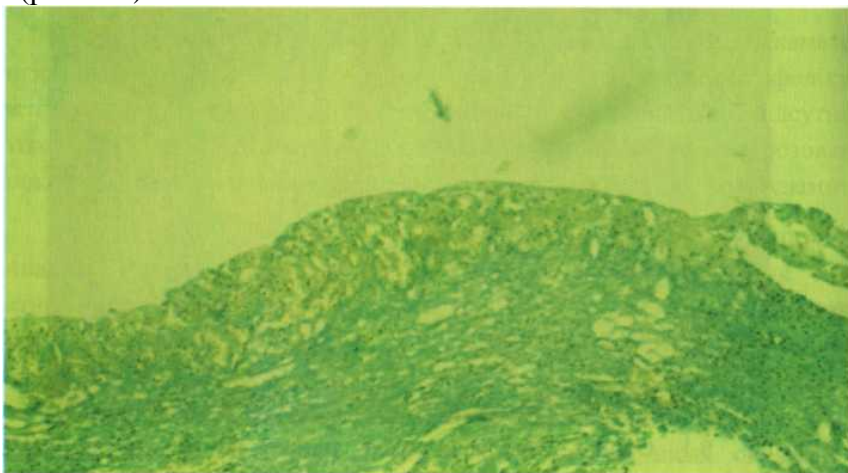


Рисунок 6.2 – Стінка фолікулярної кісти яєчника з вогнищево збереженими гранульозними клітинами, лютеїновими клітинами внутрішньої теки («молода кіста») (Пацієнтка Р., історія хвороби № 287). Забарвлювання пікрофуксином за Ван Гізоном. Ок. 10. Об. 10

Зі збільшенням розміру кісти у фолікулярному епітелії відбувалися дистрофічні зміни: він потоншувався та в ряді випадків не диференціювався. У таких випадках роль диференціального маркера такого типу ППУЯ відігравали текалютеїнові клітини (рис. 6.3).



Рисунок 6.3 – Стінка фолікулярної кісти яєчника з наявністю еритроцитів та клітин гранульози в просвіті кісти (Пацієнтка Ж., історія хвороби № 313). Забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном. Ок. 10. Об. 10 («стара кіста»)

У цитологічному вмісті аспірату ФК виявлялися клітини призматичного епітелію на фоні нейтрофілів та еритроцитів, що ще раз свідчило про наявність запальних змін (рис. 6.4).

Під час вивчення стану рецепторного апарату в епітелії стінок фолікулярної кісти яєчника було зареєстровано відсутність експресії рецепторів до естрогенів та до прогестерону або слабопозитивну непостійну експресію рецепторів до прогестерону (рис. 6.5).

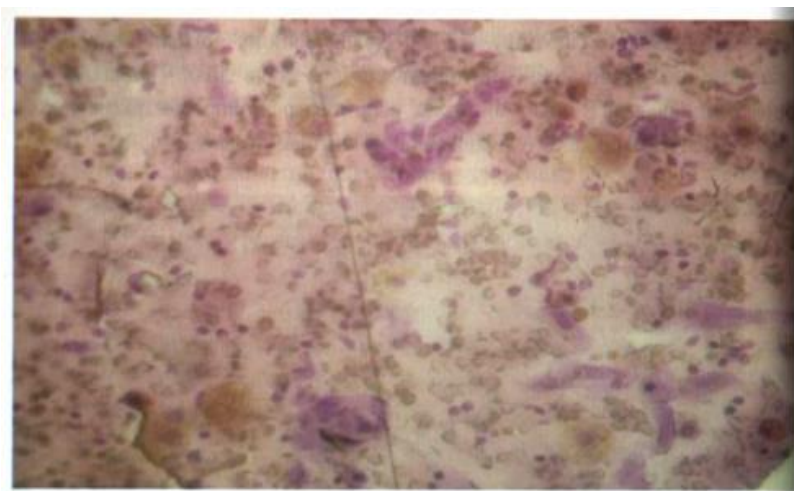


Рисунок 6.4 – Цитологія аспірату фолікулярної кісти яєчника із запальними нашаруваннями (Пацієнтка Ж., історія хвороби № 313). Візуалізуються клітини призматичного епітелію на фоні нейтрофілів та еритроцитів. Забарвлення за Романовським – Гімзою. Ок. 10. Об. 40

Під час імуногістохімічного дослідження регуляторів апоптозу в клітинах фолікулярної кісти виявлено: вогнищеву слабопозитивну експресію антиапоптотичного протеїну Bcl-2 та проапоптотичного протеїну BAX у цитоплазмі окремих клітин стінки кісти (рис. 6.6, 6.7, 6.8), що свідчило про порушення внутрішньоклітинної програми генетично контрольованого процесу загибелі клітин – апоптозу. Експресія гена, який кодує синтез протеїну p53 в клітинах цих утворів, була негативною, що засвідчувало доброякісність новоутворення.

Гістологічно стінка параоваріальної кісти складалась із двох шарів: зовнішнього – сполучнотканного, та внутрішнього – епітеліального шарів.

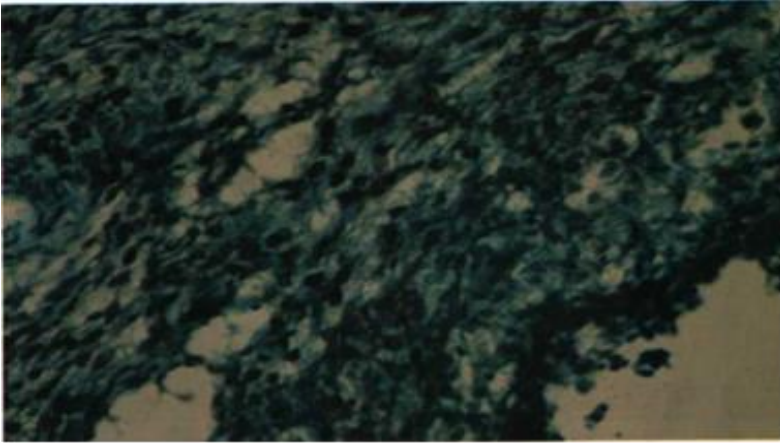


Рисунок 6.5 – Вогнищева слабопозитивна експресія рецепторів до прогестерону в ядрах клітин епітелію стінки фолікулярної кісти яєчника та висока – в ядрах клітин строми яєчника.

Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод (імуногістохімічна реакція). Мікрофотографія. Ок. 10. Об.40. («молода кіста»). (Пацієнтка Ю., історія хвороби № 973)

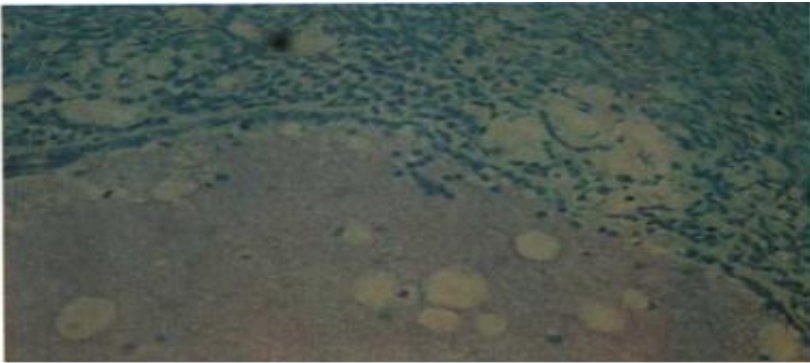


Рисунок 6.6 – Вогнищева позитивна експресія антиапоптотичного протеїну Bcl-2 в цитоплазмі окремих клітин стінки фолікулярної кісти яєчника (Пацієнтка Г., історія хвороби № 134). Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод (імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок. 10. Об. 40



Рисунок 6.7 – Відсутність експресії гена, який кодує синтез протеїну p53 в окремих клітинах стінки фолікулярної кісти яєчника (Пацієнтка Г., історія хвороби № 134). Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії гена, який кодує синтез протеїну p53. Мікрофотографія. Ок. 10. Об.40

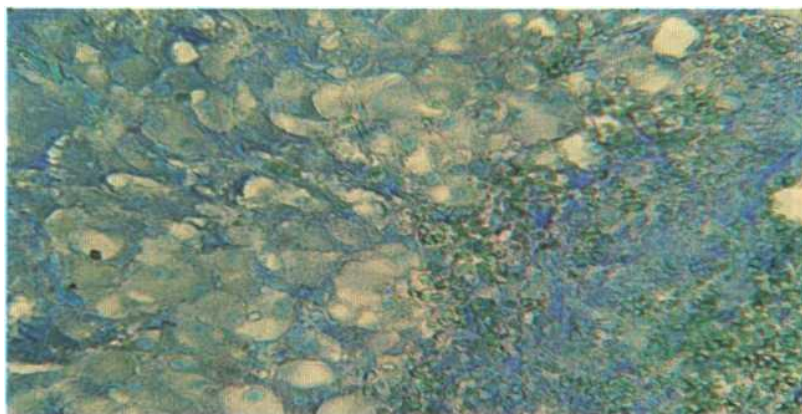


Рисунок 6.8 – Вогнищева позитивна експресія проапоптотичного протеїну BAX у структурі фолікулярної кісти яєчника (Пацієнтка Р., історія хвороби № 54). Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії проапоптотичного протеїну BAX (імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок. 10. Об.10

Внутрішній шар оболонки параоваріальної кісти був висланий однорядним циліндричним епітелієм, деякі з епітеліоцитів містили апікальні волоски.

Серед епітеліоцитів траплялися інтактні до барвників так звані хромафінні клітини, що належать до клітин APUD системи (рис. 6.9, 6.10). Під базальною мембраною епітелію стінки параоваральної кісти яєчника розміщувалися колагенові волокна з фібробластами та лімфоцитами, кровоносні капіляри.

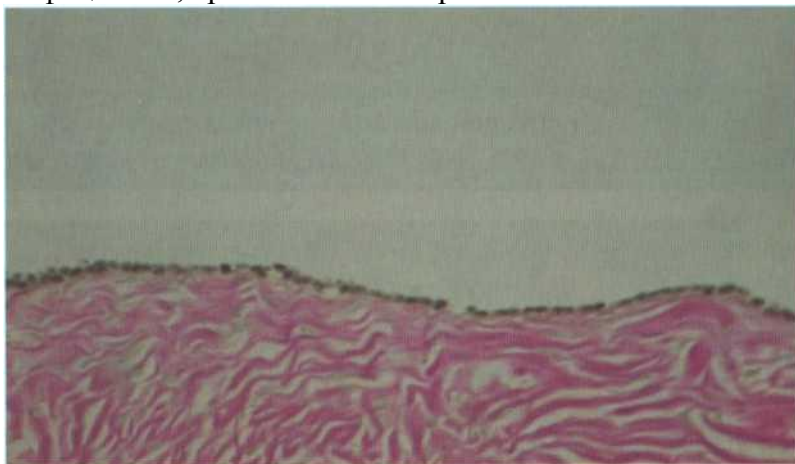


Рисунок 6.9 – Оболонка параоваріальної кісти яєчника (Пацієнтка С., історія хвороби № 27) вистелена одним шаром кубоїдального епітелію. Забарвлювання пікрофуксином за Ван Гізоном. Ок. 10. Об. 10

Під час цитологічного вивчення вмісту аспіратів параоваріальної кісти яєчника виявлена наявність поодиноких епітеліальних клітин на фоні еритроцитів (рис. 6.11).

Під час вивчення стану рецепторного апарату в епітелії стінки даного типу ППУЯ було виявлено відсутність експресії рецепторів до естрогенів та до прогестерону.

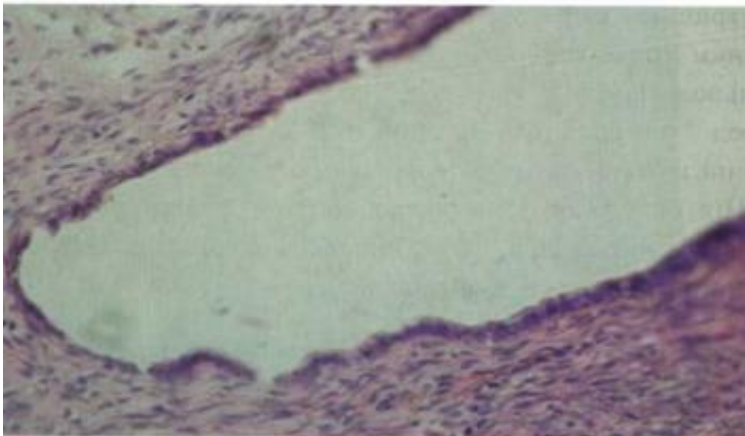


Рисунок 6.10 – Внутрішня вистілка параоваріальної кісти яєчника (Пацієнтка С., історія хвороби № 27). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Ок. 10. Об. 10

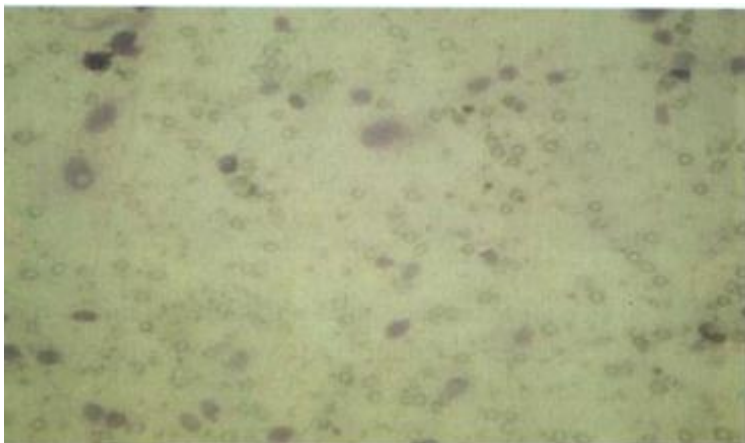


Рисунок 6.11 – Цитологія аспірату параоваріальної кісти яєчника (Пацієнтка Г., історія хвороби № 72). Візуалізуються поодинокі епітеліальні клітини на фоні еритроцитів. Забарвлення за Романовським – Гімзою. Ок. 10. Об. 40

Під час імуногістохімічного дослідження регуляторів апоптотичної активності було встановлено вогнищеву слабкопозитивну експресію антиапоптотичного протеїну Бс1-2 (рис. 6.12) та проапоптотичного протеїну ВАХ у цитоплазмі окремих клітин стінки кісти.



Рисунок 6.12 – Параоваріальна кіста яєчника (Пацієнтка Л., історія хвороби № 337). Вогнищева позитивна експресія антиапоптотичного протеїну Бс1-2 в цитоплазмі окремих клітин стінки. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод (імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія.

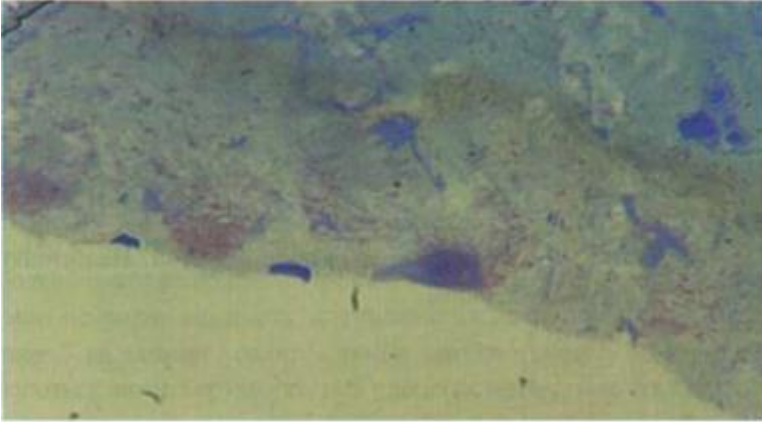


Рисунок 6.13 – Стінка параоваріальної кісти яєчника (Пацієнтка Б., історія хвороби № 418): з наявністю поодиноких хромафінних клітин. Напівтонкий зріз.
Забарвлювання толуїдиновим синім

Експресія гена, який кодує синтез протеїну p53, в клітинах цих утворів була негативною, що свідчило про доброякісність новоутворення.

Відсутність експресії рецепторів до естрогенів та до прогестерону спонукало до проведення електронно-мікроскопічного дослідження стінки параоваріальної кісти яєчника. На напівтонких зрізах (забарвлення толуїдиновим синім) було виявлено в поверхневих шарах кісти наявність поодиноких хромафінних клітин (апудоцитів) з округлим гіпохромним ядром, базофільною цитоплазмою, які були знайдені в більшості спостережень (рис. 6.13, 6.14).

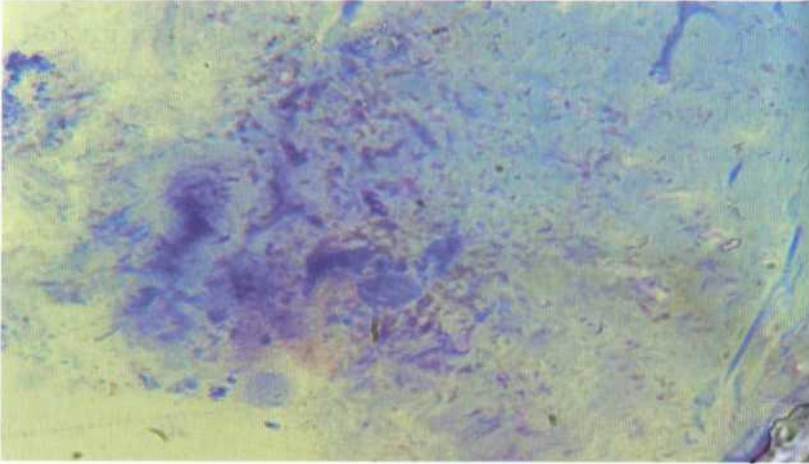


Рисунок 6.14 – Стінка параоваріальної кісти яєчника (Пацієнтка С., історія хвороби № 221): кілька великих хромафінних клітин. Напівтонкий зріз. Забарвлення толуїдиновим синім

Необхідно відзначити, що в стінці цих кіст траплялися поодинокі або групи фібробластів, що перебували на різних стадіях розвитку серед структур, що гомогенно забарвлюються (рис. 6.15).

Електронно-мікроскопічні дослідження зі збільшенням $\times 10\,000$ разів численних зрізів стінки параоваріальної кісти яєчника виявили поодинокі клітини, в яких відзначалося кілька невеликих мітохондрій із невеликою кількістю крист, дифузно розміщені рибосоми та поодинокі електронно-щільні гранули. Під час дослідження стінок капсул інших форм ППУЯ подібного роду структури не виявляли.

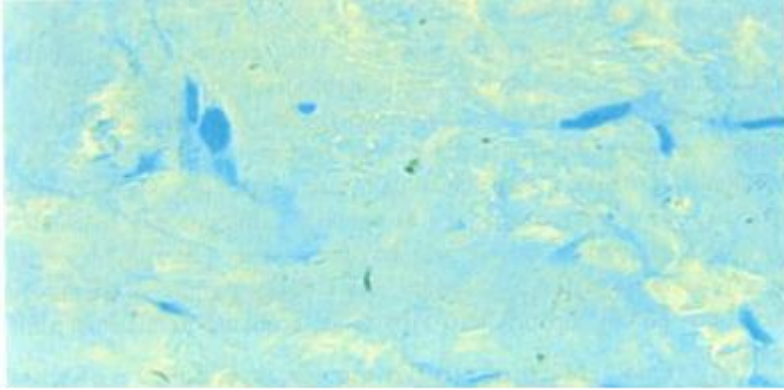


Рисунок 6.15 – Стінка параоваріальної кісти яєчника (Пацієнтка Б., історія хвороби № 728): групи фібробластів, що перебували на різних стадіях розвитку серед гомогенно зафарбованих структур. Напівтонкий зріз. Забарвлення толуїдиновим синім

Згідно із сучасними науковими даними апудоцити – це клітини, здатні декарбоксилувати різноманітні амінокислоти та перетворювати молекули в аміни або пептиди, що діють як гормони та нейромедіатори. Апудоцити регул виникають на ранніх етапах ембріогенезу, а гормони, що продукуються ними, беруть участь у процесах цито-, гісто- та органогенезу, регулюють проліферацію та диференціювання клітин, різні рівні метаболізму та інші механізми розвитку і функціонування як в ембріональному, так і в постембріональному періоді та в дорослому організмі.

Доведено, що апудогенез в значній кількості органів, як і епітеліогенез бере початок із поліпотентних ствових клітин. Апудоцити можуть розміщуватись як дифузно, так і окремими групами серед епітеліальних клітин, будь-якого органа, що обумовлює одну з їх характерних властивостей і пов'язане з функціональним

призначенням: локальною регуляцією життєдіяльності групи оточуючих клітин, пристосуванням до умов конкретного оточення.

Існують переконливі дані про можливе неопластичне переродження APUD клітин, що відбувається завдяки спадковій втраті чи мутації пухлинпригнічувального гена. Ця генетична перебудова може відбутися як на ранніх стадіях органогенезу, так і після його завершення. Останнє є особливо важливим у діагностиці ендокринно клітинних пухлин та розумінню прогнозу перебігу патологічного процесу. Принципове значення має гістогенез новоутворень, що містять апудоцити, фенотип їх клітинного складу, функціональна активність, які й обумовлюють різні підходи лікування, обсягу хірургічного втручання, особливості післяопераційного ведення.

Макроскопічно капсули кіст жовтого тіла були більш товщими порівняно з капсулами фолікулярних кіст, внутрішня їх поверхня складчаста. Вмістиме кісти – прозора рідина, яка у разі крововиливу в порожнину кісти була геморагічною. Для кіст жовтого тіла на фоні хронічних запальних процесів репродуктивних органів характерна наявність внутрішньої фіброзної вистілки, за якою локалізувалися шари гранульозотекальотейнових клітин (рис. 6.16).

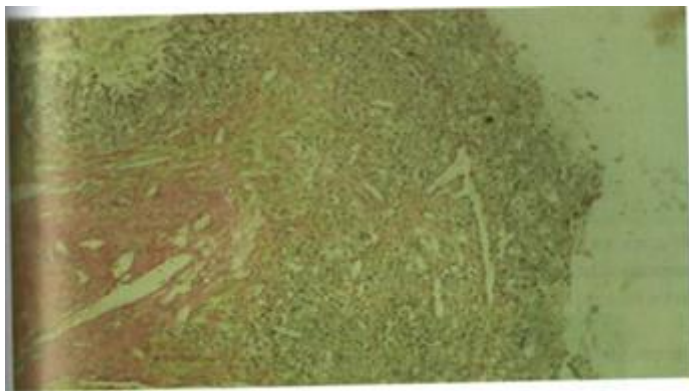


Рисунок 6.16 – Стінка кісти жовтого тіла (Пацієнтка М., історія хвороби № 713) вистелена великими лютеїновими гранульозними клітинами, які на периферії перериваються клинами менших лютеїнових клітин внутрішньої теки. Забарвлювання пікрофуксином за Ван Гізоном. Ок. 10. Об. 10

Під час вивчення цитологічного аспірату кіст жовтого тіла виявлена наявність лютеїнових клітин та клітин циліндричного епітелію (рис. 6.17).

Рецепторний апарат в епітелії стінок КЖТ характеризується варіабельністю експресії рецепторів до естрогенів (відсутність або низький вміст) та до прогестерону (від її відсутності до помірної та високої), що свідчить про різний ступінь їх гормональної чутливості (рис. 6.18).

Під час імуногістохімічного дослідження регуляторів апоптозу в клітинах кісти жовтого тіла виявлена слабопозитивна експресія антиапоптотичного протеїну.

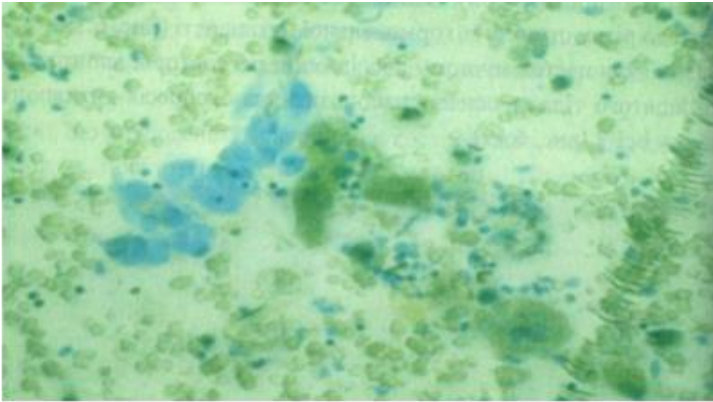


Рисунок 6.17 – Цитологія аспірату кісти жовтого тіла (Пацієнтка Н., історія хвороби № 342). Наявність лютеїнових клітин та клітин циліндричного епітелію. Забарвлення за Романовським – Гімзою. Ок. 10. Об. 40

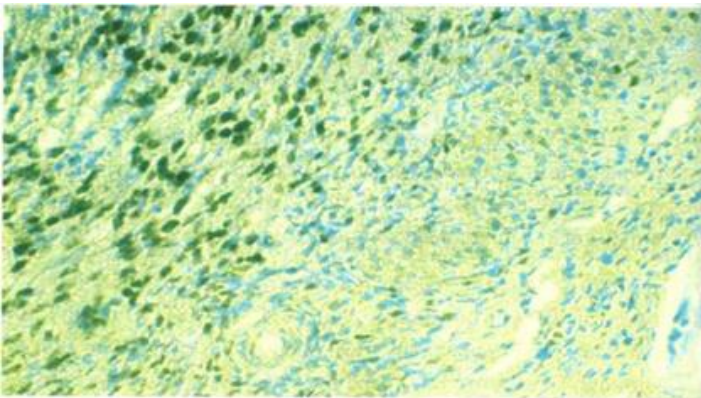


Рисунок 6.18 – Висока експресія рецепторів до прогестерону в ядрах клітин капсули кісти жовтого тіла (Пацієнтка П., історія хвороби № 548). Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії рецепторів до прогестерону (імуногістохімічна реакція). Мікрофотографія. Ок. 10. Об. 40



Рисунок 6.19 – Слабопозитивна експресія антиапоптотичного протеїну Bcl-2 в цитоплазмі окремих клітин стінки кісти жовтого тіла яєчника (Пацієнтка В., історія хвороби № 72).

Непряний стрептавідин-пероксидазний метод
(імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія.

Ок. 10. Об. 10

Поряд із цим у клітинах кіст жовтого тіла яєчників виявлена виразна експресія проапоптотичного протеїну BAX (рис. 6.20, 6.21) (від 1 до 2 балів). Експресія гена, який кодує синтез протеїну p53, у досліджуваних клітинах цих утворів була негативною.

Згідно із сучасними даними особливу роль у процесах тканинної проліферації відіграють активність та вміст матриксних металопротеїназ (ММП) – ферментів-колагеназ, які беруть участь у процесах деградації та обміну протеїнів екстрацелюлярного матриксу. Металопротеїназна активність зростає в клітинах пухлин, вираженість її експресії корелює з активністю клітинної інвазії. Встановлена участь матриксних металопротеїназ і в процесах формування жовтого тіла. У нормі регресія жовтого тіла супроводжується зростанням експресії ММП за рахунок активного функціонування лютеїнових клітин

гранульози [71, 72].

З метою вивчення участі матриксних металопротеїназ у процесах кістоутворення імуногістохімічно досліджували виразність експресії ММП 1-го типу в стромі кісти жовтого тіла яєчника. Виявлено, що імуногістохімічна експресія ММП-1 була нерівномірною та відзначалася в 45,5 % випадків у стромі кісти жовтого тіла вогнищево (0-1—>1 бал), в решти дослідженнях – її експресія була негативною (0 балів), що свідчить про порушення тканинних механізмів регуляції в жовтому тілі за наявності кісти жовтого тіла яєчника (рис. 6.22).

Особливий інтерес становлять дані гістологічної будови ендометріюїдних кіст яєчників. У тканинах цих новоутворень спостерігалася наявність цитогенної строми, а також наявність залозистих структур ендометрія. Характерною була нерівномірна інфільтрація стінки кіст лімфоцитами. Результати морфологічного дослідження видалених тканин ендометріюїдних кіст свідчили, що у 21 (34,4 %) випадку в їх стінці виявлялись переважання судинних елементів із потоншеною гладко-м'язовою стінкою в поєднанні з цитогенною стромою, представленою різномірними клітинними елементами, що трактувалось як залозисто-кістозні зміни досліджуваних тканин (рис. 6.23, 6.24).

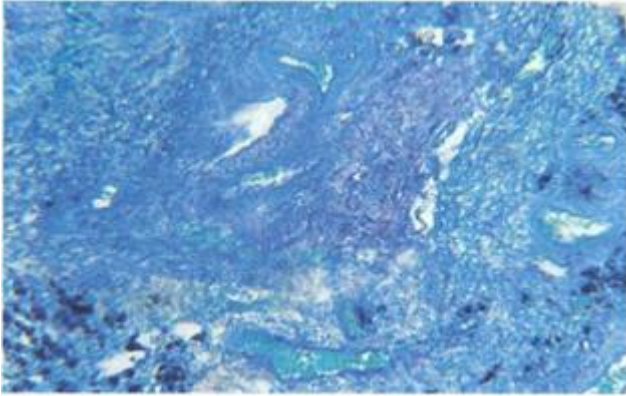


Рисунок 6.20 – Виразна експресія проапоптотичного протеїну ВАХ у клітинних структурах стінки кісти жовтого тіла яєчника (Пацієнтка Ц., історія хвороби № 122). Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод (імуногістохімічне дослідження).
Мікрофотографія. Ок. 10. Об. 10

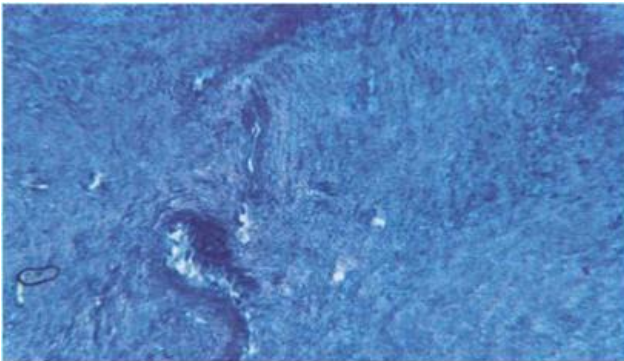


Рисунок 6.21 – Вогнищева експресія проапоптотичного протеїну ВАХ у клітинних структурах стінки кісти жовтого тіла яєчника (Пацієнтка Р., історія хвороби № 376). Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод (імуногістохімічне дослідження).
Мікрофотографія. Ок. 10. Об. 10

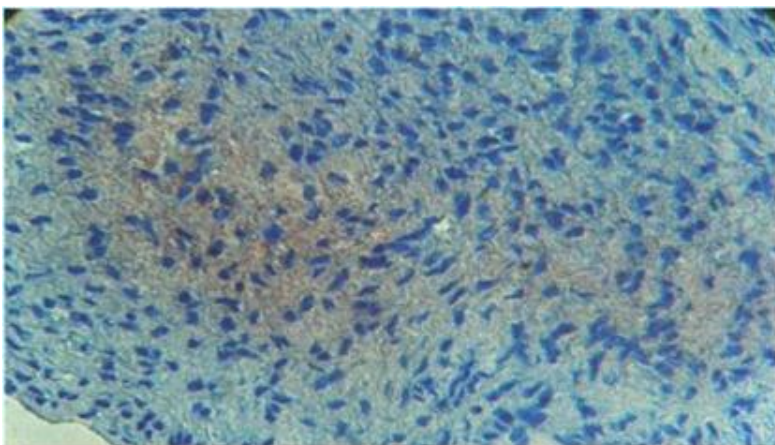


Рисунок 6.22 – Мікрофотокісти жовтого тіла яєчника. Вогнищева експресія матриксної металопротеїнази-1 у стінці кісти як маркер функціонуючого ППУЯ. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод визначення ММП-1. Ок. 10. Об. 20

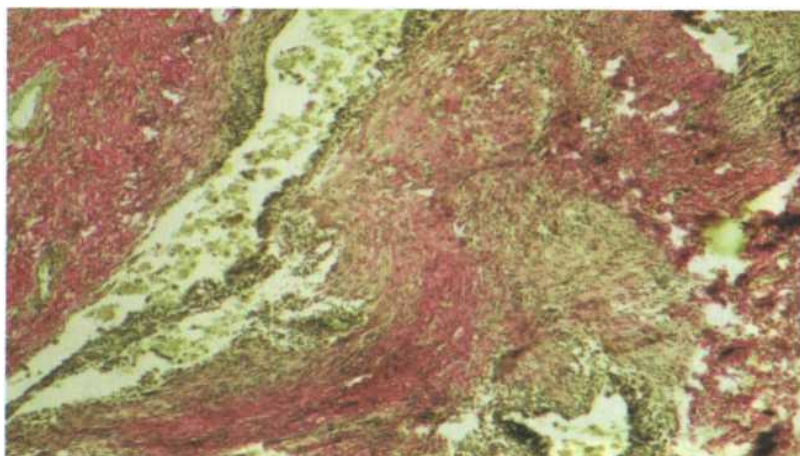


Рисунок 6.23 – Залозисто-кістозні зміни в стінці ендометріюїдної кісти (Пацієнтка Т., історія хвороби № 721). Забарвлювання пікрофуксином за Ван Гізоном. Ок. 10. Об. 10

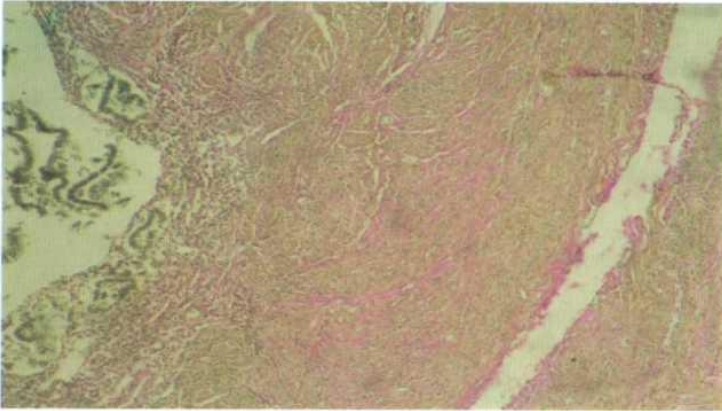


Рисунок 6.24 – Залозисто-кістозні зміни в стінці ендометріюїдної кісти (Пацієнтка Т., історія хвороби № 721).

Забарвлювання пікрофуксином за Ван Гізоном. Ок. 10. Об. 10

Під час вивчення цитологічного вмісту ендометріюїдних кіст встановлено наявність злущених клітин призматичного епітелію поверхневого шару стінки кісти (рис. 6.25).

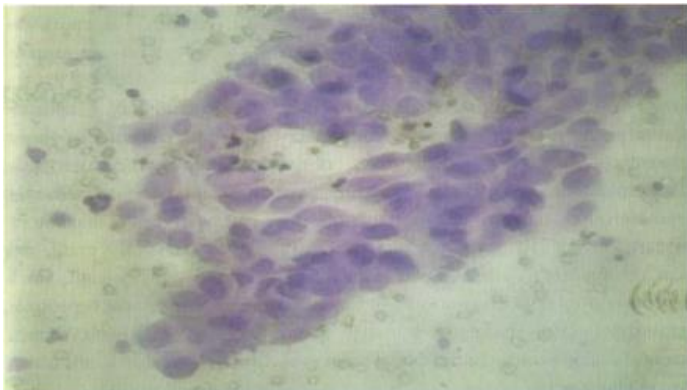


Рисунок 6.25 – Цитологія аспірату ендометріюїдної кісти (Пацієнтка П., історія хвороби. № 865). Візуалізуються клітини призматичного епітелію поверхневого шару стінки кісти.

Забарвлювання за Романовським – Гімзою. Ок. 10. Об. 40

Рецепторний апарат у стінці даного типу ППУЯ характеризувався наявністю варіабельності: від помірної до високої експресії рецепторів до естрогенів та слабопозитивної або помірної експресії рецепторів до прогестерону (рис. 6.26).

Під час імуногістохімічного дослідження регуляторів апоптозу в клітинах цього типу було виявлено: вогнищеву позитивну експресію антиапоптотичного протеїну Бс1-2 та виразну позитивну експресію проапоптотичного протеїну ВАХ у клітинах стінки цих утворів (рис. 6.27, 6.28), а також слабопозитивну експресію гена, який кодує синтез протеїну р53 в окремих клітинах стінки кісти (рис. 6.29).

У 40 (66,5 %) пацієток у структурі ендометріальних яєчникових гетеротопій превалювали склеротично-дистрофічні зміни, скудність залозистого та судинного елементів зі сформованими склеротично зміненими, потовщеними стінками, що свідчило про кістозний варіант виявлених змін (рис. 6.30, 6.31).

За результатами проведеного аналізу клінічних проявів ендометріодних кіст залежно від їх морфологічної будови встановлено, що у пацієток із вираженою симптоматикою ендометріодного ураження під час морфологічного дослідження різноманітних ділянок ендометріодних кіст діагностували ділянки з епітеліальними клітинами в різних функціональних станах, які мали подібність з епітелієм маткових залоз як стадії проліферації, так і секреції (ектопічний ендометрій). У пацієток із безсимптомним перебігом ендометріодного ураження яєчника в стінках кіст ідентифікувалися ділянки зі сплосченим, дистрофічно зміненим епітелієм, позбавленим ознак функціональності.

В ендометріодних кістах експресія матриксної

металопротеїнази (ММП-1) мала свої особливості експресії, що була виражена дифузно в стромі та вмісті кісти (0-1—>1 бал) за наявності залозисто-кістозних змін та вогнищево – при кістозних змінах структур стінки кісти (рис. 6.32, 6.33).



Рисунок 6.26 – Висока експресія рецепторів до естрогенів в ядрах клітин стінки ендометріюїдної кісти з залозисто-кістозними змінами (Пацієнтка З., історія хвороби № 591).

Непряний стрептавідин-пероксидазний метод (імуногістохімічна реакція). Мікрофотографія. Ок. 10. Об. 40



Рисунок 6.27 – Ендометріюїдна кіста яєчника (Пацієнтка Д., історія хвороби № 334). Вогнищева позитивна експресія антиапоптотичного протеїну Ьс1-2 в клітинах стінки ендометріюїдної кісти із залозисто-кістозними змінами.

Непряний стрептавідин-пероксидазний метод (імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія.

Ок. 10. Об. 40

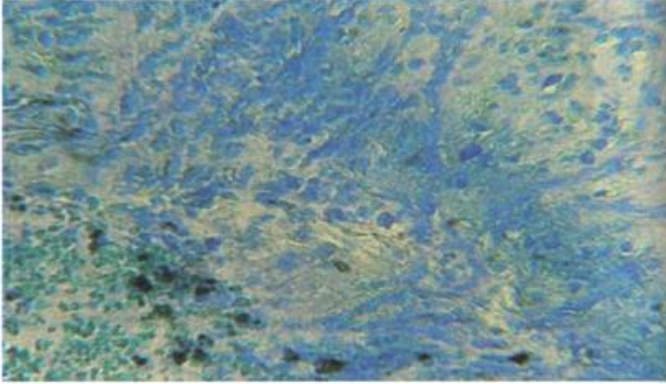


Рисунок 6.28 – Ендометріюїдна кіста яєчника (Пацієнтка Щ., історія хвороби № 742). Позитивна експресія проапоптотичного протеїну ВАХ в стромі клітин кісти з залозисто-кістозними змінами. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод (імуногістохімічне дослідження). Мікрофотографія. Ок. 10. Об. 40

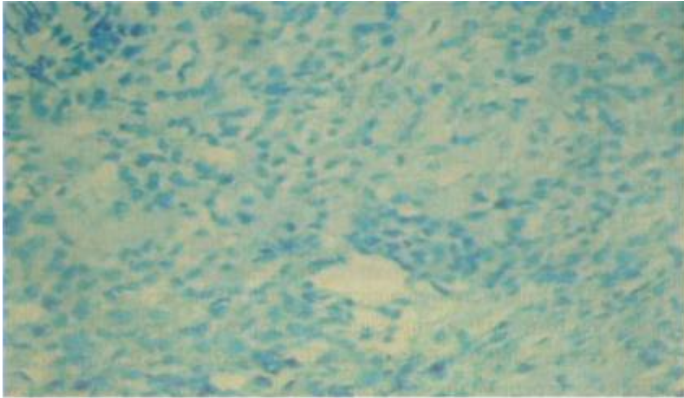


Рисунок 6.29 – Ендометріюїдна кіста яєчника (Пацієнтка Щ., історія хвороби № 742). Слабопозитивна експресія гена, який кодує синтез протеїну р53 в окремих клітинах стінки кісти із залозисто-кістозними змінами. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод виявлення експресії гена, який кодує синтез протеїну р53. Мікрофотографія. Ок. 10. Об. 40

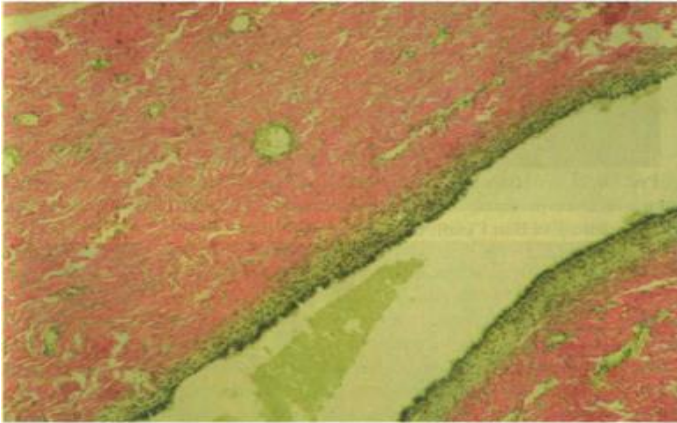


Рисунок 6.30 – Ендометріюїдна кіста зі змінами кістозного типу, наявністю псевдоксантомних клітин (Пацієнтка Ж., історія хвороби № 847). Забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном.
Ок. 10. Об. 10

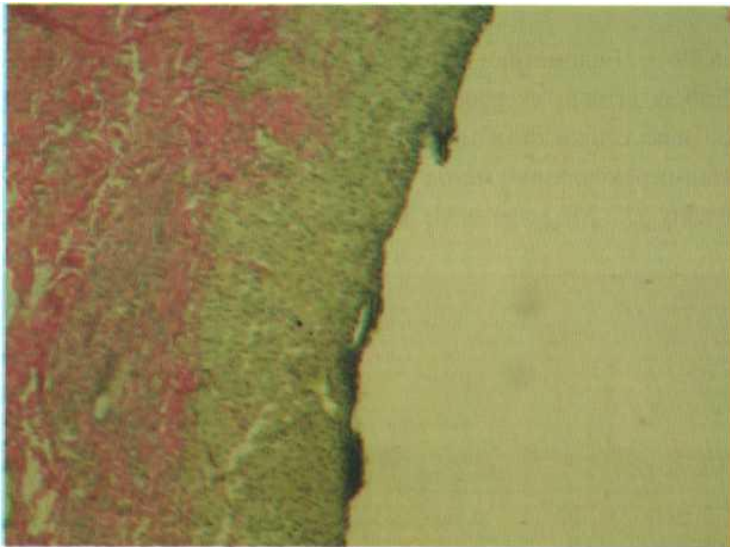


Рисунок 6.31 – Псевдоксантомні клітини під епітеліальною вистілкою стінки ендометріюїдної кісти (Пацієнтка Ж., історія хвороби № 847). Забарвлення пікрофуксином за Ван Гізоном.
Ок. 10. Об. 40

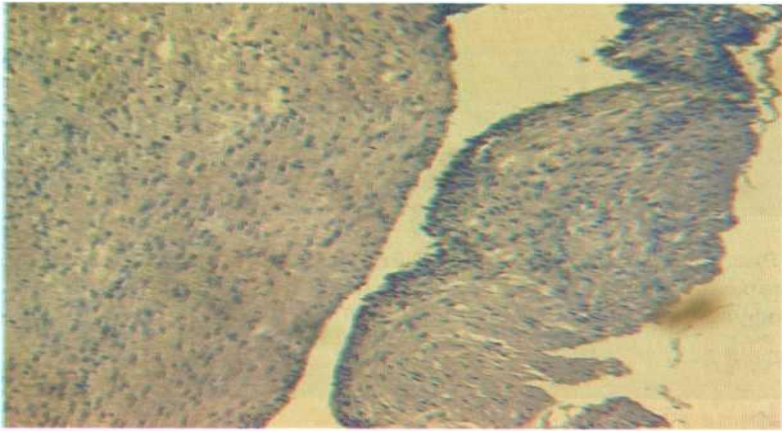


Рисунок 6.32 – Ендометріюїдна кіста яєчника із залозисто-кістозними змінами (Пацієнтка У., історія хвороби № 598). Дифузна експресія ММП-1 у стромі стінки ендометріюїдної кісти. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод визначення ММП-1. Ок. 10. Об. 20

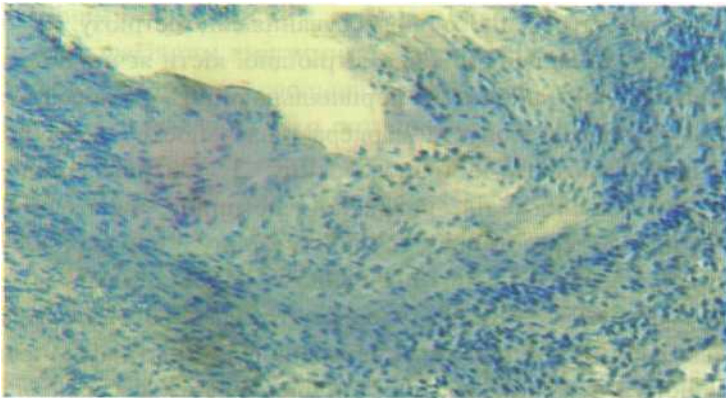


Рисунок 6.33 – Ендометріюїдна кіста яєчника з кістозними змінами (Пацієнтка Х., історія хвороби № 799). Вогнищева експресія ММП-1 у стромі стінки кісти. Непрямий стрептавідин-пероксидазний метод визначення ММП-1. Ок. 10. Об. 40.

Оскільки активність металопротеїназ пов'язана з процесами деградації клітинного матриксу та міграцією ендотеліальних клітин, основною функцією металопротеїназ у пухлинних клітинах є порушення цілісності базальної мембрани клітинних структур та полегшення клітинної інвазії, то можна зробити висновок про підвищену інвазивність осередків ектопічного ендометрія за наявності ендометріїдних кіст із залозисто-кістозними змінами, що диктує необхідність обов'язкового проведення післяопераційного протирецидивного гормонального лікування в даній категорії пацієток.

Ураховуючи те, що у пацієток з яскравими клінічними проявами в структурі ендометріїдних кіст виявлялись осередки активного ектопічного ендометрія, передопераційна підготовка цих хворих повинна включати призначення гормональної терапії з метою інгібіції секреції гонадотропінів із подальшим пригніченням секреції статевих гормонів та зниженням чутливості периферичних рецепторів до впливу гонадотропін-рилізінг гормону, що сприяє деякій стабілізації процесів клітинної проліферації та інвазивності в ектопічному ендометрії і є профілактикою виникнення генералізованого ятрогенного прогресування ендометріозу.

У 18 (29,5 %) пацієток ендометріїдної кісти яєчників поєднувалися з аденоміозом. Ми провели порівняльне оцінювання експресії рецепторів до естрогенів і прогестерону та маркера інвазивності (ММП-1) в клітинах капсули ЕК залозисто-кістозного типу й клітинах ендометрія. За результатами досліджень виявлено помірно виражену експресію рецептивності до естрогенів та прогестерону в ядрах клітин строми ендометрія у хворих із даним різновидом ППУЯ та аденоміозом, а також виражену експресію ММП-1 в ендометрії даного типу. У

вогнищевих структурах ендометріюїдної кісти виявлена відсутність або значно знижена рецептивність до естрогенів і порівняно нижча експресія маркера інвазивності (ММП-1).

Виявлені зміни свідчать про відсутність або значно знижену рецептивність до естрогенів та прогестерону в капсулах ендометріюїдних кіст і знижену рецептивність до естрогенів та прогестерону в ендометрії у хворих з даним різновидом ППУЯ й аденоміозом. Поряд із цим встановлено, що експресія ММП-1 була достатньо вираженою як в ендометрії, так і в еутопічному ендометрії.

Таким чином, дані морфологічних, цитологічних, електронно-мікроскопічних та імуногістохімічних досліджень, які ми одержали, засвідчили, що при хронічному запальному процесі в стромі яєчника формується та проліферує фіброзна тканина, потовщується білкова оболонка, що в подальшому призводить до порушення процесу овуляції, розвитку фолікула, жовтого тіла та, як наслідок, формування пухлиноподібних уражень яєчників. Мікроскопічно структура зовнішнього шару стінки як фолікулярної, так і параоваріальної кісти представлена сполучною тканиною. Внутрішній шар параоваріальних кіст є циліндричним або кубоїдальним епітелієм, а фолікулярних – гранульозними клітинами. Наявність у капсулах параоваріальних кіст «світлик» клітин, що підносяться до клітин APUD системи, свідчить на їх секреторну активність, що дає підставу відносити цю нозологічну форму ППУЯ до саморегулювальних структур.

Диференціальними ознаками між ендометріюїдними кістами та кістами жовтого тіла з геморагічним умістом є наявність в останніх лютеїнових і текалютеїнових клітин та сполучнотканинне проростання гематоми.

Превалювання судинних елементів із потоншеною гладком'язовою стінкою в поєднанні з цитогенною стромою, представленою різномірними клітинними елементами в ЕК, трактувалось як залозисто-кістозний варіант; превалювання склеротично-дистрофічних змін, скудність залозистого та судинного елементів із сформованими склеротично зміненими, потовщеними стінками свідчило про кістозний варіант патологічного процесу.

Рецепторний апарат епітелію капсул ППУЯ характеризувався варіабельністю і залежав від типу морфологічних особливостей епітелію стінки кісти: варіабельність експресії (від слідів до помірної) рецепторів до естрогенів та до прогестерону в епітелії стінки фолікулярної кісти; відсутність або сліди експресії досліджуваних рецепторів в епітелії стінки параоваріальної кісти; варіабельністю експресії рецепторів до естрогенів (від її відсутності до низької) та до прогестерону (від її низької до високої) в епітелії стінки кіст жовтого тіла (табл. 6.2).

Імуноідентифікація рецепторного апарату епітелію капсули ендометріюїдної кісти із залозисто-кістозними змінами характеризувалася варіабельністю: від помірної до високої експресії рецепторів до естрогенів та слідами або помірної експресії рецепторів до прогестерону, що свідчить про збереження його функціональної активності та рецептивності.

Імуноідентифікація рецепторного апарату до естрогенів та до прогестерону в епітелії стінок ендометріюїдних кіст із кістозними змінами показала, що він був представлений слабо позитивною експресією рецепторів або її відсутністю, що свідчило про його функціонально знижену активність.

Таблиця 6.3 – Інтенсивність експресії рецепторів до естрогенів та прогестерону епітелії пухлиноподібних уражень яєчників у жінок репродуктивного віку (% , бали)

Вид ППУЯ, кількість обстежених	Вид рецептора			
	інтенсивність RP		інтенсивність RE	
	%	бал	%	бал
ФК (22)	75–85 % дифузно в стромі		50–60 % вогнищево в стромі	
КЖТ (П)	20–25 % вогнищево в стромі	–3	–	–
ЕК (41)	60–70 % вогнищево в стромі		95 % в стінці та 90 % в стінці і навколо судин	

Під час імуногістохімічного дослідження регуляторів апоптотичної активності в клітинах ППУЯ ми виявили, що експресія гена протеїну p53 була слабкопозитивною в окремих клітинах стінки ендометріюїдних кіст, а в загальній масі ППУЯ не спостерігалася, що свідчить про їх доброякісність. Паралельно з цим відзначалася нерівномірна слабкопозитивна, іноді виразна вогнищева експресія антиапоптотичного протеїну Bcl-2, проапоптотичного протеїну Вах у клітинах стінки ураження яєчників та в біоптатах ендометрія, що свідчило про порушення регуляції в них апоптотичної активності.

Експресія металопротеїнази синхронізує із зростанням інвазивності тканин, порушенням регуляторних механізмів рецептивності до естрогенів та прогестерону, експресії анти- та проапоптотичних протеїнів Bcl-2 та Вах і є критерієм моніторингу проліферативної активності, що можна розглядати як нові аспекти розвитку

пухлиноподібних уражень яєчників.

При хронічному запальному процесі в стромі яєчника формується та проліферує фіброзна тканина, потовщується білкова оболонка, що в подальшому призводить до порушення процесу овуляції, розвитку фолікула, жовтого тіла, що є підґрунтям до формування пухлиноподібних уражень яєчників.

Установлено особливості гістологічної структури стінки ППУЯ: зовнішній шар стінки як фолікулярної кісти жовтого тіла, так параоваріальної кісти представлений сполучною тканиною; внутрішній шар – гранульозними клітинами, лютеїновими та текалютеїновими клітинами і циліндричним або кубоїдальним епітелієм відповідно. Наявність у капсулах параоваріальних кіст «світлих» клітин, що належать до клітин APUD системи, свідчить про їх секреторну активність, і відносить цю нозологічну форму ППУЯ до саморегульовальних структур. При морфологічному дослідженні біоптатів ендометріюїдних кіст верифіковано наявність епітеліальних клітин, подібних до епітелію маткових залоз як стадії проліферації, так і стадії секреції (ектопічний ендометрій); у пацієток із безсимптомним перебігом ендометріюїдного ураження яєчника в стінках кіст гістологічно ідентифіковані ділянки зі сплосченим, дистрофічно зміненим епітелієм, позбавленим ознак функціональності.

Функціональний стан пухлиноподібних уражень яєчників характеризується дисбалансом апоптотичної активності, різномірністю експресії рецепторів до естрогенів та прогестерону (від вираженої до значно зниженої або повної відсутності їх експресії), зростанням інвазивності клітинного субстрату.

Порушення рецептивності структурних елементів пухлиноподібних уражень яєчників до естрогенів та

прогестерону залежить від їх морфологічних особливостей (ступеня вираженості гіперпроліферативних чи атрофічних змін), що обумовлює різну ступінь чутливості ураження до гормональної терапії.

РОЗДІЛ 7

ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТОК

ІЗ ПУХЛИНОПОДІБНИМИ УРАЖЕННЯМИ

ЯЄЧНИКІВ

Розроблений диференційований підхід до методів лікування порушень репродуктивної функції у пацієнток із пухлиноподібними ураженнями яєчників ґрунтувався на виявленні інфекційного патогенного агента за результатами бактеріологічних та вірусологічних досліджень, даних ендоскопічних методів і стану місцевого й загального імунітету, а також моніторингу гормонального гомеостазу.

Алгоритм клінічного моніторингу пацієнток із підозрою на пухлиноподібне ураження яєчників поданий на рисунку 7.1.

За умов верифікації діагнозу та підтвердженні наявності запального процесу геніталій жінкам репродуктивного віку з пухлиноподібними ураженнями яєчників на першому етапі проводили комплексну протизапальну терапію (антибактеріальну, противірусну) з урахуванням антибіотикограми на фоні імуномодулятора циклоферону, а також антимікотичну, десенсибілізувальну, гепатопротекторну та ензимотерапію (рис. 7.2).

Ураховуючи порушення імунного гомеостазу обстежених жінок із ППУЯ та хронічний перебіг запального процесу геніталій, лікування розпочинали з імуномодулювальної терапії, що полягала у призначенні циклоферону 12,5 % – 2,0 мл внутрішньом'язово на 1, 2, 4, 6, 8-й дні лікування.

Через 48 годин від початку призначення імуномодулятора розпочинали антибактеріальну терапію. Перевагу надавали антибактеріальним препаратам

широкого спектра дії: цефалоспоринам III–IV покоління або препаратам фторхінолонового ряду, макролідам. За наявності асоціацій з анаеробною інфекцією, гарднерельозом призначали метронідазол (по 0,5 г внутрішньовенно двічі на добу) впродовж 5 днів. Для лікування та профілактики кандидозу до терапії додавали таблетований протикандидозний препарат флуконазол дозою 50 мг на добу.

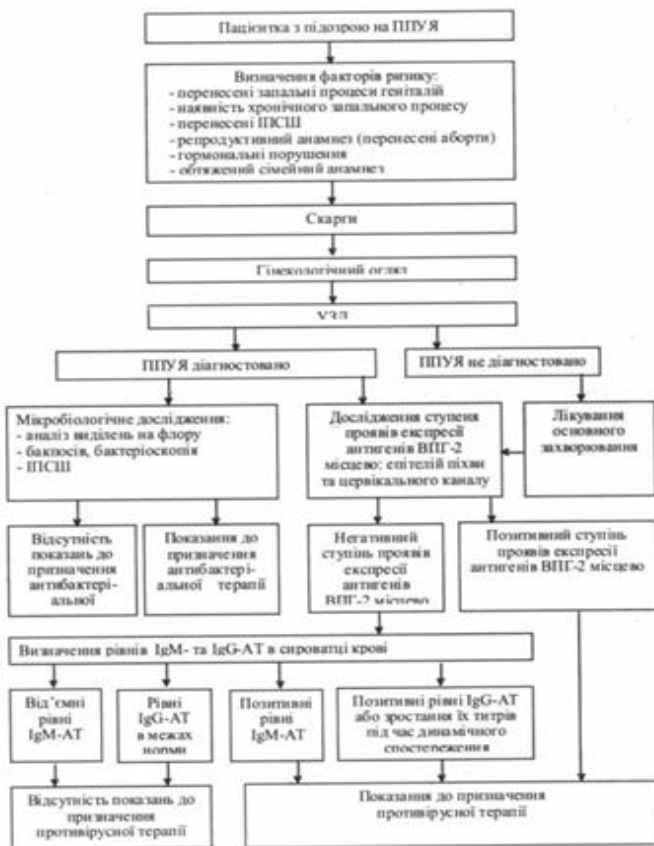


Рисунок 7.1 – Алгоритм клінічного моніторингу пацієнток із підозрою на пухлиноподібне ураження яєчників

З метою пролонгації та потенціювання дії антибіотиків, а також покращення їх нїдації у вогнищі запалення широко використовували системну ензимотерапію – комплекс гідролїтичних ферментів (Вобензим по 3 таблетки тричі на добу впродовж чотирнадцяти днів). До терапевтичних заходів також включали гепатопротектори та десенсибілізувальну терапію.

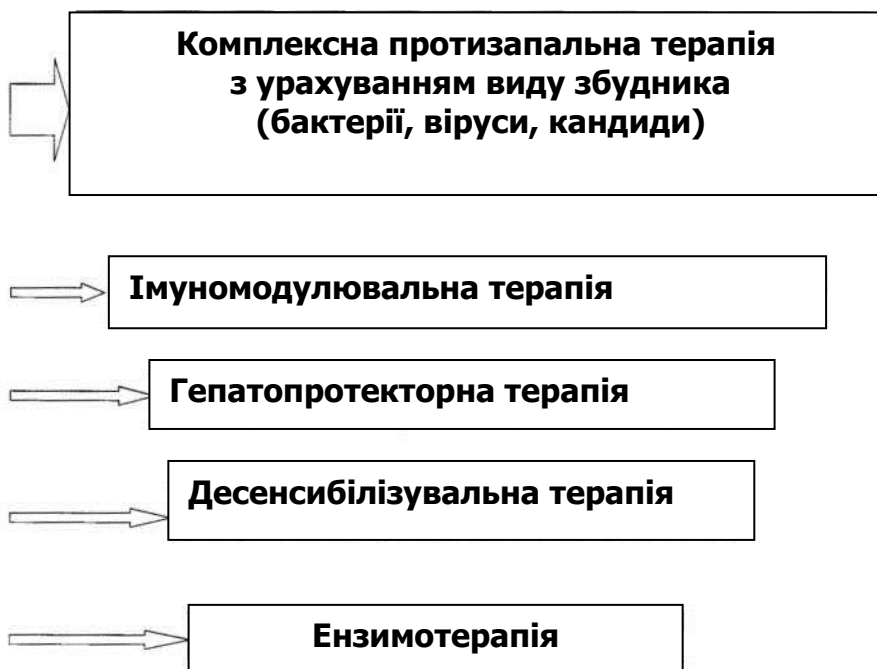


Рисунок 7.2 – Перший етап консервативної терапії пацієнток із пухлиноподібними ураженнями яєчників

За наявності больового синдрому та за відсутності протипоказань призначали нестероїдні протизапальні

препарати (диклофенак натрію, олфен, моваліс) у вигляді ректальних свічок на ніч упродовж 10 днів.

У пацієнок із верифікованим генітальним герпесом призначали противірусну терапію залежно від стадії захворювання, наявності вірусної активації.

Одночасно проводили обстеження та лікування статевого партнера, що безперечно є важливою запорукою ефективного лікування.

Елімінацію патогенів, яку оцінювали за контрольним бактеріологічним та вірусологічним обстеженням через 3–4 тижні після проведеного лікування, було діагностовано у 78,4 % пацієнок. Після проведення комплексної протизапальної терапії покращилось суб'єктивне самопочуття хворих, маніфестація клінічних симптомів патології та зафіксована позитивна динаміка об'єктивних даних: огляду, зміни анатомічного стану та функціональної спроможності органів малого таза: лабораторних та апаратних методів обстеження (ультразвукового дослідження, доплерографії, метросальпінгографії).

Ефективність першого етапу лікування жінок репродуктивного віку з ППУЯ визначалася клінічними проявами – повним або частковим регресом ураження (табл. 7.1). Як свідчать подані в таблиці дані, терапія дала позитивний ефект у 139 (73,2 %) хворих: повний регрес ППУЯ – у 98 (51,6 %) пацієнок та частковий – у 41 (21,6 %) обстежених.

Таблиця 7.1 – Ефективність першого етапу лікування пухлиноподібних уражень яєчників, n (%)

Ефективність терапії ППУЯ	ППУЯ, кількість обстежених			
	ФК (60)	КЖТ (60)	ЕК (50)	Посднані форми ППУЯ (20)
Повний регрес	42 (70,0)	56 (93,3)*	–	–
Частковий регрес	13 (21,7)	4 (6,7)*	18 (36,0)	6 (30,0)
Без ефекту	5 (8,3)	2 (3,3)*	32 (64,0)	14 (70,0)

* Різниця достовірна порівняно з ФК ($p < 0,05$)

Зокрема, повний або частковий регрес ППУЯ після проведеної терапії було діагностовано у 45 (75,0 %) пацієток із ФК, у 38 (63,3 %) обстежено з КЖТ. У 18 (36,0 %) жінок з ЕК та у 6 (30 %) пацієток із поєднаними формами ППУЯ було зафіксовано лише частковий регрес яєчникового новоутворення.

Для забезпечення повноцінного функціонування жовтого тіла призначали дидрогестерон по 10 мг двічі на добу з 16-го по 26-й день менструального циклу впродовж 3–6 місяців, що призвело до повного регресу ФК у 13 (21,7 %) пацієток та КЖТ у 4 (6,7 %) жінок.

Резюмуючи дані моніторингу стану мікробіоценозу та вірусного інфікування, імунного та гормонального гомеостазу в динаміці лікування, необхідно відзначити, що консервативне лікування ППУЯ стабілізує гормональний гомеостаз за рахунок оптимізації функціональних зв'язків гіпофізарно-яєчникової системи, а безпосередня антипроліферативна дія прогестерону опосередковано через рецепторний апарат яєчника призводить до активації ФНП-а, пригнічення ростових факторів, сповільнення та гальмування клітинної проліферації, що в кінцевому підсумку реалізує механізм апоптозу патологічно змінених клітин яєчникового новоутворення (рис. 7.3).



Рисунок 7.3 – Патогенетичне обґрунтування застосування гормональної терапії у жінок репродуктивного віку з пухлиноподібними ураженнями яєчників

При неефективності першого етапу лікування переходили до другого, який проводили диференційовано з використанням одного з гормональних препаратів (естроген-гестогенних контрацептивів, препаратів прогестогенового ряду, АгРГ) (рис. 7.4).

У пацієнток із фолікулярними кістами для лікування та попередження розвитку функціональних кіст у майбутньому використовували сучасний низькодозований монофазний препарат із вмістом 30 мкг

етинілестрадіолу і 3 мг дроспіренону, який спричинює пригнічення овуляції, тобто патогенетично перешкоджає розвитку функціональних кіст. Естрогенний компонент препарату сприяє збільшенню рецепторів як до естрогенів, так і до прогестерону, тим самим підвищує чутливість до гормональної терапії та має менший проліферативний вплив, ніж ендogenous естроген. Прогестин дроспіренон характеризується гарною переносністю, антиандрогенними та антиминералокортикоїдними ефектами, низькою антигонадотропною активністю, переважно периферичним механізмом дії, майже не впливає на метаболізм ліпідів. Препарат призначали в циклічному режимі.

У пацієток із кістами жовтого тіла з терапевтичною метою та профілактикою подальшого можливого рецидиву застосовували гестагени з 16-го по 25-й день менструального циклу впродовж 3–6 місяців. Вибір препарату залежав від репродуктивних намірів пацієнтки. Призначали: норетистерон ацетат по 5–10 мг на добу з 16-го дня циклу впродовж 10 днів або дидрогестерон із добовою дозою 20 мг із 16-го по 25-й день менструального циклу. Курс лікування тривав 3–6 місяців.

Для лікування ендометріїдних уражень яєчників використовували низькодозований КОК, який містить 30 мкг етинілестрадіолу і 2 мг дієногесту, препарату, що має гестагенну та антиандрогенну дію. За своїми характерними біологічними впливами дієногест подібний до ендogenous прогестерону. Рекомендовано довготривале лікування (до того часу, доки потрібна контрацепція).

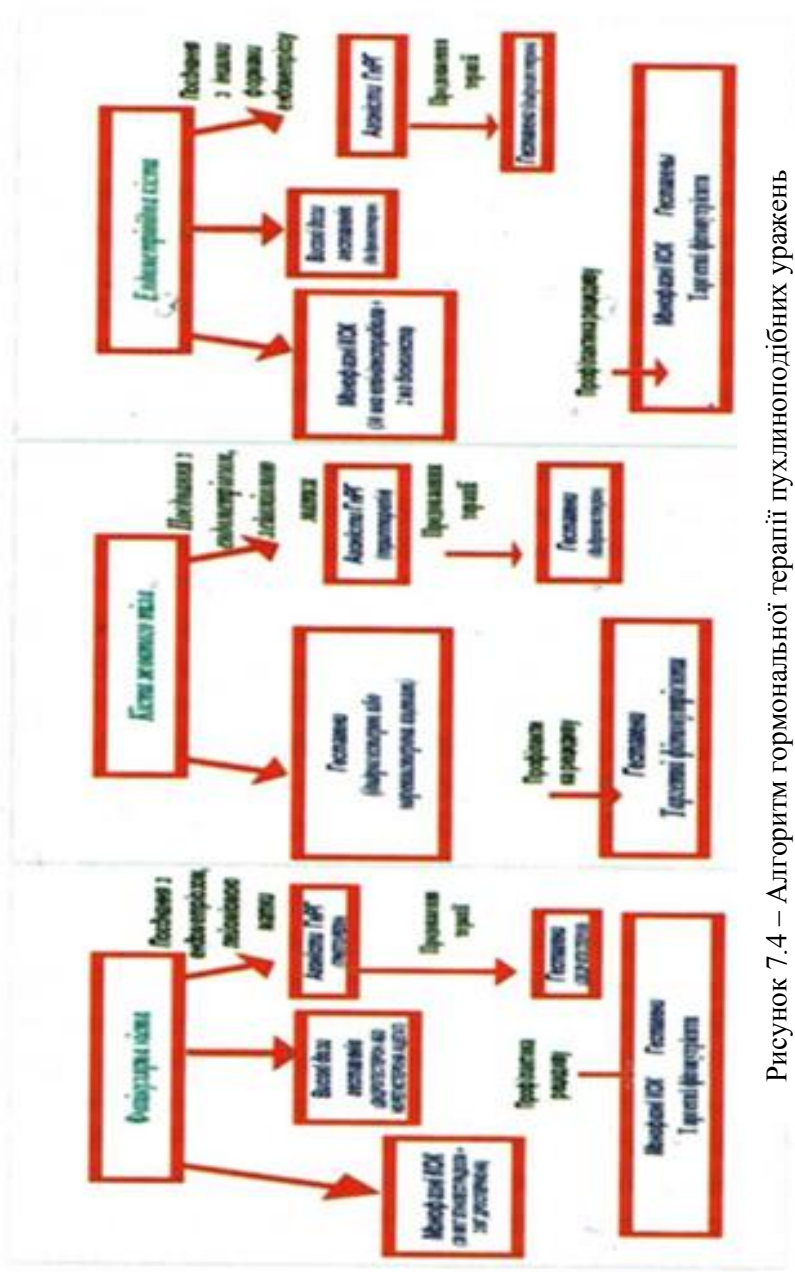


Рисунок 7.4 – Алгоритм гормональної терапії пухлинноподібних уражень яєчників

У клінічній практиці КОК широко використовується для лікування як ендометріозу, так і болювого синдрому в жінок із підозрою на ендометріоз. Це є практичними перевагами КОК, включаючи контрацептивний захист, безпечність тривалого застосування та забезпечення контролю менструального циклу. Більш доцільним є безперервне приймання КОК. Однак необхідно наголосити, що призначення КОК підліткам із тазовим болем без підтвердження ендометріозу може сприяти ще більшому відстроченню часу діагностування захворювання. Також поки що недостатньо даних і щодо можливого впливу естрогенового компоненту у складі КОК на перебіг захворювання, оскільки існує припущення щодо потенційної стимуляції розвитку та прогресування захворювання під впливом екзогенних естрогенів, оскільки відомо, що ендометріоз є естрогенозалежним процесом.

Останніми роками згідно із сучасними міжнародними та національними протоколами для лікування жінок із ендометріозом (зокрема з ендометріюїдними кістами) як медикаментозна терапія першої лінії набув широкого використання препарат, що містить прогестаген – дієногест. Цей препарат має потужну антипроліферативну дію, спрямовану на ендометрій, а також антиангіогенний, протизапальний та імуномодулювальний ефекти. До переваг цього прогестину відносять особливий механізм блокади овуляції, спрямований на апоптоз гранульозних клітин зростаючого фолікула, слабкий центральний ефект (інгібування рівня фолікулостимулювального та лютеїнізувального гормонів) і помірне зниження продукції естрадіолу, рівень якого знаходиться в межах терапевтичного вікна, що дозволяє уникнути розвитку симптомів естрогенного дефіциту при

збереженні вираженого антипроліферативного ефекту. Його щоденна доза 2 мг упродовж 65 тижнів забезпечує прогресуюче зменшення інтенсивності больових проявів захворювання, покращання якості життя пацієнок та відсутність у них клінічної симптоматики ще впродовж 6 місяців після припинення лікування.

Якщо в окремих випадках існує необхідність хірургічного втручання, то післяопераційна профілактика рецидивів – важливий етап менеджменту пацієнок з ендометріозом, оскільки попри доведену ефективність хірургічного лікування існує ризик виникнення рецидивів ендометріїдних вогнищ і больового синдрому.

Під час лікування симптомів, що виникли повторно після первинної операції у зв'язку з болем, асоційованим з ендометріозом, рівень радикальності використовуваних підходів варіює від мінімального (консервативна медикаментозна терапія, малоінвазивне хірургічне лікування рецидивів) до максимального (гістеректомія, овариєктомія).

Гормональна терапія може зберегти позитивний ефект хірургічного лікування впродовж тривалого часу та мінімізувати ризик виникнення рецидивів болю й ендометріїдних вогнищ. Для вторинної профілактики повторного виникнення ендометріозу й асоційованого з ним болю рекомендовано проводити тривалу гормональну терапію (> 6 місяців). Ключову роль у призначенні післяопераційного медикаментозного лікування відіграє хірург: саме він визначає його стратегію на перші 6 місяців після операції при узгодженні з лікарем амбулаторної ланки.

Згідно з уніфікованим клінічним протоколом «Тактика ведення пацієнок із генітальним ендометріозом», затвердженим Наказом МОЗ України

№ 319 від 06.04.2016, лікування ендометріозу повинне тривати до менопаузи або до настання бажаної вагітності.

При значних анатомічних порушеннях органів малого таза (величина кіст > 5 см, виражений спайковий процес та поєднання ППУЯ з лейоміомою або аденоміозом матки) препаратами вибору були АгРГ, зокрема трипторелін. Застосоване лікування було спрямоване на зменшення симптомів захворювання, розмірів пухлини матки та ППУЯ. Використовували препарат за схемою: 3,75 мг в/м кожні 28 днів, тривалість лікування – до 3 міс. Застосування АгРГ спричинює зниження гіперактивності та стійкий стабілізуючий ефект у системі «гіпоталамус – гіпофіз – яєчники», розвиток та активний перебіг механізмів імунорегуляції, спрямовані на активацію ФНП-а, стабілізацію ангиогенезу та урегулювання процесів апоптозу, що сприяє розвитку гіпотрофічних та атрофічних процесів у вогнищах ендометріозу і клінічно проявляється зменшенням розмірів матки, регресом ППУЯ, покращанням якості життя пацієнок: зниженням вираженості больового синдрому, відновленням фертильності.

Аналіз частоти застосування гормональних препаратів у жінок репродуктивного віку з ППУЯ залежно від його форми засвідчив, що гормональне лікування фолікулярних кіст яєчників у 59 (86,8 %) пацієнок було проведене із застосуванням КОК, прогестини були призначені 7 (10,3 %) хворим, у 2 (2,9 %) хворих застосовували АгРГ, аргументуючись наявністю у них вузлової лейоміоми матки (рис. 7.5). Для лікування кіст жовтого тіла яєчників у 18 (90,0 %) жінок ми застосували гестагени, показаннями до застосування АгРГ у 2 (10,0 %) пацієнок було поєднання КЖТ із лейоміомою матки (рис. 7.5).

За наявності ендометріюїдних кіст яєчників до 3,5 см КОКи були призначені 15 (17,9 %) хворим, у 7 – при поєднанні ЕК з аденоміозом, та у 8 пацієток – при поєднанні ЕК із непрохідністю маткових труб (підготовка до допоміжних репродуктивних технологій).

Прогестини у цій групі пацієток були застосовані у 21 (25,0 %) випадку за наявності в 11 жінок ЕК розмірами від 3,5 до 5 см та поєднанні такої форми ППУЯ з аденоміозом у 10 жінок. Високий відсоток застосування АгРГ у 49 (58,3 %) пацієток цієї групи був обумовлений наявністю у 25 з них ЕК розмірами більше ніж 5 см, у 24 хворих – поєднання з аденоміозом (рис. 7.5). Як свідчать подані в таблиці 7.2 дані, ефективність гормональної терапії у пацієток із фолікулярними кістами яєчників становила 70,6 %, а в групі жінок із кістами жовтого тіла яєчників – 67,8 % відповідно.

Неефективною гормональна терапія була у 53 (63,1 %) жінок з ендометріюїдними кістами та у 31 (93,9 %) пацієтки з поєднаними формами ППУЯ. Це ще раз підтверджує поліетіологічність та складність патогенетичних взаємовідносин різних регуляторних механізмів за наявності ППУЯ. Деяке зменшення розмірів яєчникових новоутворень було відзначено у 31 (36,9 %) пацієтки з ЕК та у 2 (6,1 %) жінок із поєднаними формами ППУЯ.

Під час успішного лікування пацієток із ППУЯ для корекції другої фази менструального циклу застосовували довготривалу терапію номером природного прогестерону – дидрогестероном (20 мг) з 5-го до 25-го дня менструального циклу впродовж 3–6 місяців.



Рисунок 7.5 – Застосування гормональних препаратів у жінок репродуктивного віку із пухлиноподібними ураженнями яєчників

Для профілактики рецидивів виникнення ППУЯ використовували монофазні низькодозовані КОК у циклічному режимі впродовж 3–12 місяців. Довготривале гормональне лікування поєднували із системною ензимом та гепатопротекторною терапією.

Таблиця 7.2 – Ефективність другого етапу лікування пухлиноподібних уражень яєчників, n (%)

	Ефективність терапії ППУЯ	Форма ППУЯ, кількість пролікованих			
		ФК (68)	КЖТ (28)	ЕК (84)	поєднані форми ППУЯ (33)
Повний регрес		48 (70,6)	19 (67,8)	–	–
Частковий регрес		–	–	31 (36,9)	2 (6,1)
Без ефекту		20 (29,4)	9 (31,2)	53 (63,1)	31 (93,9)

Ми проаналізували результати хірургічного лікування 148 пацієток репродуктивного віку з ППУЯ

(третій етап лікування), консервативної терапії та наявність параоваріальних кіст, поєднані форми ПШУЯ, ЕК розмірами > 5,0 см, поєднання ППУЯ з непрохідністю маткових труб, патологією матки (у пацієнток із порушеною репродуктивною функцією). У 60 (40,5 %) пацієнток проводили хірургічні втручання із застосуванням лапароскопічного доступу, а у 88 (59,5 %) хворих хірургічне лікування проводили шляхом лапаротомії. У 5 (8,3 %) пацієнток обох груп хірургічне лікування було виконане за ургентними показами з приводу перекручення чи розриву кісти.

Під час проведення хірургічної лапароскопії дотримувалися певної послідовності маніпуляцій: видалення перитонеальної рідини з подальшим промиванням черевної порожнини для кращої візуалізації можливих патологічних зрушень; за необхідності проводили роз'єднання спайок органів малого таза, сальпінгооваріолізи, маніпуляції на маткових трубах; енуклеацію патологічного новоутворення яєчника з капсулою, ретельну коагуляцію ложа кісти та в деяких випадках – ушивання яєчничкової ранової поверхні, повторну санацію та ревізію органів малого таза.

Під час лапароскопічної резекції яєчників за наявності ендометріюїдних кіст основну увагу приділяли попередженню виливу вмісту цих кіст у черевну порожнину для мінімізації можливої дисемінації осередків ендометріозу. Лапароскопічне видалення ПШУЯ з капсулою в межах здорової тканини яєчника з подальшим його формуванням було успішно виконане в усіх пацієнток. Капсула та біоптат яєчника підлягали обов'язковому патогістологічному дослідженню.

Післяопераційне ведення хворих передбачало: адекватну інфузійну терапію як за об'ємом, так і за

складовими компонентами, антибіотикотерапію, відповідний режим, дієту та за показами – медикаментозну корекцію функціональних систем. Інфузійну терапію в післяопераційному періоді проводили впродовж 2–3 днів і припиняли після відновлення функції кишечника та переведення хворих на ентеральне харчування. Хворі, оперовані лапароскопічним доступом, були виписані зі стаціонару на 3–5-ту добу; після органозбережних втручань, проведених із застосуванням лапаротомного доступу – на 7–8-му добу. Після хірургічного лікування для профілактики рецидиву виникнення ППУЯ призначали комбіновані естроген-гестагенні пероральні контрацептиви або чисті гестагенні препарати, таргетні фітонутрієнти впродовж 3–6 місяців.

Консервативне та оперативне лікування ППУЯ було взаємодоповнювальним. У кожному конкретному клінічному випадку дотримувались індивідуальної стратегії. Ефективність розробленого диференційованого комплексу консервативних заходів оцінювали після трьох місяців лікування.

За результатами комплексного лабораторного обстеження після лікування встановлено позитивну динаміку мікробіологічних показників у пацієток із ППУЯ, яка у цілому проявлялася зменшенням спектра виділеної умовно-патогенної мікрофлори. Хламідії, уреаплазми та мікоплазми після лікування не виявлялися. Відмічено зниження кількості позитивних проб виявлення антигену ВПГ-2 в зскрібках піхви – з 48,2 до 13,7 %, в зскрібках цервікального каналу – з 47,3 до 7,2 % ($p < 0,05$).

Після проведеної гормональної терапії виявили достовірне збільшення рівнів ЕСФР у жінок із ФК та КЖТ і зменшення рівня ЕСФР у сироватці крові у групі пацієток із ЕК ($p < 0,05$). Це можна пояснити здатністю

ФНП-а, залежно від умов, бути як інгібітором, так і стимулятором клітинного росту та ангиогенезу.

Достовірне збільшення після лікування рівнів ЕСФР у сироватці крові в пацієток із ФК та КЖТ опосередковано свідчить про мінімізацію їх рівня в тканині ураженого яєчника, блокування ангиогенезу та індукцію апоптозу патологічно змінених клітин, що клінічно проявлялося регресом ППУЯ. Позитивним клінічним проявом проведеної терапії було зменшення розмірів ендометріюїдних кіст яєчників. Після лікування зафіксовано збереження достатньо високого відсотка позитивності АФА в пацієток із ЕК. Аналіз показників системного імунітету пацієток із ППУЯ засвідчив, що після лікування рівень М став достовірно нижчим у жінок із ФК – $(0,86 \pm 0,12)$ г/л, при $(1,60 \pm 0,20)$ г/л у пацієток контрольної групи ($p < 0,05$). У жінок із ЕК рівень М залишався на значеннях до лікування, а в групі обстежених із КЖТ – концентрація IgM після лікування досягала контрольних значень $(0,97 \pm 0,11)$ г/л ($p < 0,05$).

Характеризуючи вміст неспецифічного фактора захисту лізоциму, необхідно зазначити, що після лікування його концентрація достовірно знижувалась і щодо показників до лікування в жінок із ФК $((0,14 \pm 0,02)$ г/л порівняно з $(0,22 \pm 0,004)$ г/л ($p < 0,05$), але ймовірно не відрізнялася від показників контролю. У хворих з ЕК після лікування рівень лізоциму не змінювався та залишався на рівні контрольних значень, а в пацієток із КЖТ його рівень залишався достовірно вищим за контрольний показник $(0,040 \pm 0,006)$ г/л порівняно з $(0,018 \pm 0,002)$ г/л ($p < 0,05$).

У цервікальному слизу жінок із ППУЯ після лікування встановлено достовірне зниження вмісту IgA у жінок із ФК до $(0,32 \pm 0,12)$ г/л порівняно з $(0,89 \pm 0,20)$ г/л

($p < 0,05$). У пацієток із ЕК та КЖТ, концентрація IgA після лікування не змінювалася та залишалася такою, як і до лікування, що свідчило про напруження системи локального захисту.

Після лікування достовірно знижувався до контрольних значень рівень IgG у цервікальному слизу хворих із ФК. У пацієток із ЕК концентрація IgG знижувалася порівняно зі станом до лікування та достовірно не відрізнялася від контрольних значень.

У жінок із КЖТ рівень IgG залишався достовірно вищим, ніж контрольний показник ($(0,41 \pm 0,10)$ г/л, порівняно з $(0,17 \pm 0,02)$ г/л ($p < 0,05$). Що стосується вмісту IgA, то його концентрація залишалась достовірно вищою за контрольні показники у хворих із ФК та ЕК, а в жінок із КЖТ рівень IgA ймовірно знижувався ($(0,98 \pm 0,21)$ г/л та $(0,12 \pm 0,04)$ г/л ($p < 0,05$)) та досягав контрольних значень. Таким чином, результати досліджень свідчили про те, що у жінок із ППУЯ після консервативного лікування залишалися певні порушення системного та локального імунітету.

Найбільш сприятливою патологією яєчників, за якої відбувалася нормалізація імунних показників, це – фолікулярні кісти яєчників. У жінок як з ЕК, так і КЖТ після лікування залишалася розбалансованість показників системного та локального імунітету, що могло сприяти рецидиву ППУЯ і свідчило про необхідність подальшого спостереження за пацієнтками.

Після проведення комплексного протизапального лікування в жінок із хронічними запальними захворюваннями геніталій позитивні зрушення у функціонуванні жіночої ендокринної системи спостерігалися вже через три місяці, що проявлялося поступовою нормалізацією рівнів гонадотропних гормонів в сироватці крові на 14-й день менструального циклу,

наявністю преовуляторного піку ЛГ.

Концентрації естрадіолу та прогестерону в сироватці крові після проведення комплексного протизапального лікування відповідали нормативним показникам відповідно до дня менструального циклу, що свідчило про наявність умов для нормального дозрівання та овуляції фолікула з подальшим формуванням жовтого тіла. Концентрації тестостерону також мали тенденцію до нормалізації після комплексної протизапальної терапії.

Отже, позитивні зрушення з боку ендокринної системи у жінок із ППУЯ після лікування спостерігались як після гормонального, так і після хірургічного лікування. При цьому більш виразна тенденція до динаміки нормалізації показників гормонального гомеостазу мала місце після проведення гормональної терапії. Одержані дані свідчать про необхідність подовження курсу гормональної терапії, навіть після успішно проведеного консервативного лікування, а також на етапі післяопераційної реабілітації.

Тактика лікування пухлиноподібних уражень яєчників у дівчат залежить від розмірів і структури кіст, від наявності ускладнень (рис. 7.6).

Сучасні погляди на лікування цієї патології в дівчат віддають перевагу по можливості виключення істинних пухлин яєчника й відсутності необхідності невідкладного оперативного втручання, консервативним методам терапії, що особливо привабливо в період становлення менструальної функції, оскільки відомо, що оперативне втручання на яєчниках у період статевого дозрівання дівчини прогностично несприятливе щодо подальшого репродуктивного здоров'я жінки.

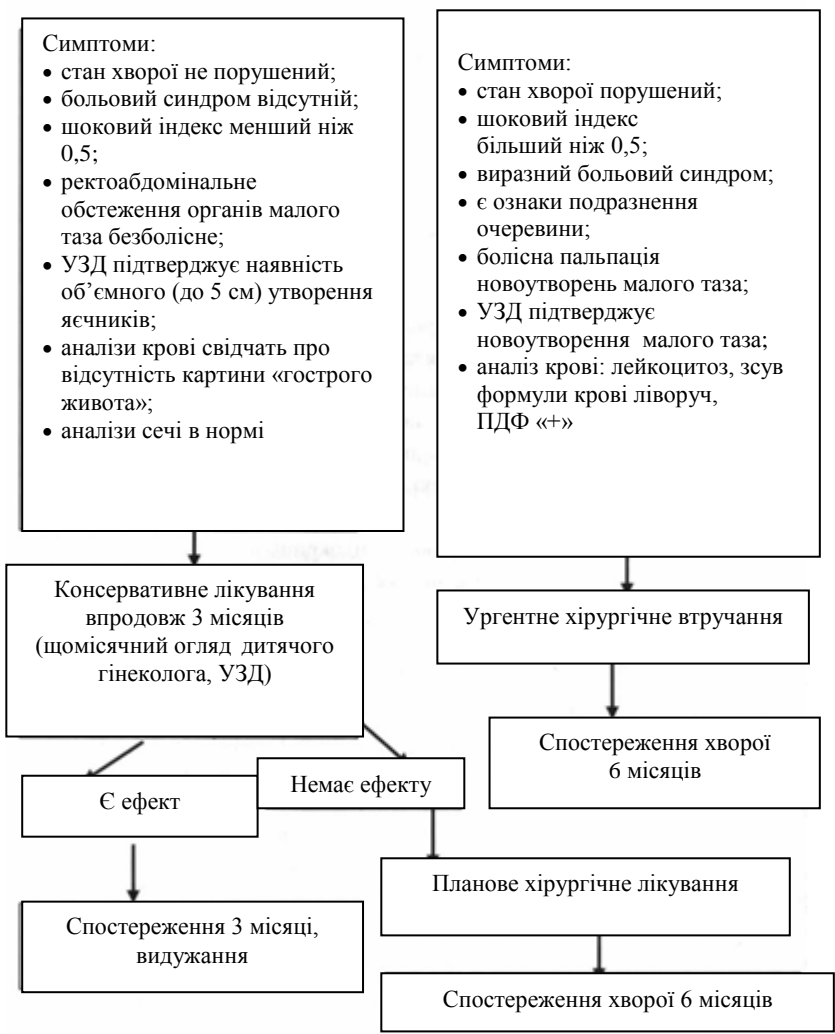


Рисунок 7.6 – Алгоритм обстеження дівчат з пухлиноподібними ураженнями яєчників

За одноразового виявлення безсимптомної ретенційної кісти яєчників невеликого розміру

(фолікулярної чи лютеїнової) у хворих пубертатного віку за відсутності підозри на пухлинний її характер можна впродовж одного менструального циклу проводити лише ретельне динамічне спостереження юної пацієнтки з обов'язковим ехографічним дослідженням стану внутрішніх геніталій після закінчення чергової менструації.

Медикаментозній терапії підлягають дівчата підліткового віку, у яких діагностовано довго існуючі або рецидивні пухлиноподібні ураження яєчників. Лікування проводять для інволюції кісти і відновлення порушених гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникових відношень. Найбільш ефективною групою препаратів у цьому разі є гестагени: норетистерону ацетат, дидрогестерон або мікронізований прогестерон.

Тривалість такої терапії та динамічного спостереження з УЗ-контролем не повинна перевищувати 3 місяців. Беручи до уваги можливість появи функціональних кіст яєчників на тлі запального процесу геніталій, у ряді випадків виникає необхідність проведення також протизапальної терапії. Після зникнення пухлиноподібних уражень яєчників дівчата-підлітки підлягають подальшому динамічному спостереженню з контролем УЗД стану їх внутрішніх геніталій та корекції у них порушень менструального циклу, якщо вони є.

За наявності функціональних кіст яєчників у дівчаток нейтрального періоду, які сприяють виникненню в них ознак передчасного статевого дозрівання, проводять гормональну терапію гестагенами з урахування даних УЗД додатків матки, гормонального статусу дівчинки, динаміки клінічних ознак передчасного статевого дозрівання до повної нормалізації стану органів репродуктивної системи.

Гормональну терапію проведено 162 пацієнткам із пухлиноподібними ураженнями яєчників, у яких після всебічного ретельного клініко-лабораторного обстеження було виключено наявність істинних пухлин яєчників (норетистерону ацетат чи дидрогестерон) за стандартною схемою дозування впродовж 1–3 місяців.

Необхідно зазначити, що 30 (18,5 %) пацієнткам, у яких кісти яєчників виникли на тлі хронічного сальпінгоофориту, одночасно проводили протизапальну терапію.

Аналіз ефективності терапії засвідчив, що вже після першого курсу терапії, за даними бімануального і ультразвукового дослідження, у 122 (75,3 %) хворих ретенційні кісти вже не виявляли, а у 18 (11,1 %) – пухлиноподібні утвори значно зменшились у розмірах. Після другого та третього курсів лікування гестагенами у 18 (11,1 %) дівчат спостерігалось повне зникнення фолікулярних кіст яєчників.

У 22 (13,5 %) дівчат консервативна терапія не привела до позитивних результатів, у зв'язку з цим хворим було проведене планове лапароскопічне оперативне втручання. Під час операції було встановлено, що пухлиноподібні утвори були параоваріальними кістами, які були видалені зі збереженням здорових тканин яєчників і маткових труб.

Термін спостереження за всіма пацієнтками становив від 6 до 12 місяців із щомісячним плановим клінічним та ультразвуковим обстеженням органів малого таза. Всім хворим, за винятком тих 22, які були прооперовані, для подальшої нормалізації структури яєчників і профілактики повторного виникнення пухлиноподібних уражень яєчників, а також із метою регуляції наявних порушень менструального циклу,

призначали ще два курси коригувальної гормональної терапії зі щомісячним ультразвуковим контролем стану внутрішніх геніталій.

Рецидивів захворювання серед усіх обстежених хворих не спостерігалось. Таким чином, в усіх хворих із фолікулярними кістами яєчників консервативна гормональна терапія гестагенами була достатньо ефективною.

Неефективність медикаментозного гормонального лікування пухлиноподібних утворів яєчників може свідчити про наявність параоваріальних кіст, що не чутливі до гормональної терапії чи істинних пухлин яєчників невеликих розмірів, диференціальна діагностика яких з пухлиноподібними утворами не завжди можлива. Ці утвори підлягають лише оперативному лікуванню, бажано лапароскопічним методом.

Відсутність позитивної динаміки (зменшення або зникнення новоутворень яєчників за даними УЗД, що проводиться на 6–7-й день менструального циклу) впродовж 3 місяців від початку лікування є показанням для проведення оперативного втручання ендоскопічним методом із максимально можливим збереженням тканини яєчника.

Хворі з підозрою на перекручення ніжки кісти яєчників або придатків матки, що підтверджується ознаками порушення кровообігу в них під час виконання ультразвукового сканування органів малого таза, бажано з кольоровим доплерівським картуванням, підлягають екстремому оперативному втручанням – діагностичній лапароскопії. Під час оперативного втручання виконують органозбережну енуклеацію кісти, переважно ендоскопічним методом.

Відомо, що фолікулярні кісти яєчників можуть

виникати ще внутрішньоутробно, за яких клінічні прояви зазвичай відсутні та виявляються вони при плановому УЗД. За наявності фолікулярних кіст яєчників невеликих розмірів (до 30 мм) новонароджені дівчатка підлягають динамічному спостереженню і не потребують призначення гормональної терапії. Динамічне спостереження з використанням УЗД проводять упродовж 6 місяців. За відсутності ознак регресу природженої кісти яєчника або при збільшенні її розмірів тактика лікування переглядається на користь оперативного втручання. При виявленні ознак перекручення яєчника чи придатків матки за наявності симптомів «гострого» живота виникає необхідність у проведенні термінового оперативного втручання, незалежно від розмірів об'ємного утвору.

Таким чином, диференційований підхід до консервативного чи хірургічного методів лікування пухлиноподібних уражень яєчників можливий при діагностичній настороженості як лікарів-гінекологів дитячого та підліткового віку, так і акушерів-гінекологів, педіатрів, хірургів на гінекологічну патологію в дівчаток та дівчат-підлітків і наявності високої кваліфікації в лікаря УЗ-діагностики.

Застосування сучасних лапароскопічних технологій з широким упровадженням ультразвукових методів дослідження геніталій як для виявлення новоутворень яєчників, визначення тактики лікування, так і необхідного динамічного контролю за ефективністю останнього дозволяє зберегти репродуктивну функцію в дівчаток та дівчат-підлітків.

Таким чином, у монографії подане теоретичне обґрунтування концепції формування пухлиноподібних уражень яєчників у жінок репродуктивного віку, основою якої є порушення процесів клітинної проліферації та

апоптозу епітеліальних структур на тлі дисбалансу гормонального гомеостазу, запального процесу, дисфункції ланок системного та локального імунітету, що дало можливість розробити комплекс диференційованого консервативного та хірургічного лікування хворих із цим захворюванням.

Пухлиноподібні ураження яєчників – патологічні кістозно-проліферативні утвори, які займають чільне місце серед факторів негативного впливу на репродуктивне здоров'я жінки і супроводжуються дисрегуляцією та полісистемними порушеннями гормонального, імунного гомеостазу, системи апоптозу, рецепторного апарату органів-мішеней жіночого організму.

Одержані дані можна інтерпретувати як ті, що відображають патогенетичні механізми виникнення ППУЯ і свідчать про роль гормонального дисбалансу як одного з домінуючих факторів системного дискоординуючого впливу на імунологічні процеси в організмі.

Установлено, що застосування гормональної терапії для лікування пацієток із ППУЯ та профілактики їх рецидиву призводить до нормалізації гормонального гомеостазу та показників системного імунітету за рахунок короточасної активації ФНП-а та зниженням вмісту ЕСФР, що сприяє активації апоптозу й клінічно проявляється значним зменшенням, або повним регресом пухлиноподібного ураження.

Розроблений патогенетично обґрунтований алгоритм діагностики комплекс лікувально-профілактичних заходів покладений в основу нових методичних підходів до лікування ППУЯ, що передбачають на першому етапі комплексну протизапальну терапію, на другому – гормональне лікування (прогестини, естроген-гестагенні препарати, АгРГ), а за неефективності – хірургічне органозбережне лікування, що дозволило покращити репродуктивну функцію у 87,7 % хворих і сприяло відновленню

генеративної функції у 66,3 % пацієток.

Патогенетичне обґрунтування діагностично-лікувальних заходів у пацієток із пухлиноподібними ураженнями яєчників

Проблема організації допомоги пацієнткам із пухлиноподібними ураженнями яєчників залишається не повністю вирішеною, тому її актуальність на сьогодні не викликає сумніву.

Зважаючи на те, що пухлиноподібні ураження яєчників – це поліетіологічна патологія, а її патогенез – багатогранний, для успішного вирішення проблеми необхідним є поетапне посистемне обстеження пацієток у жіночих консультаціях і гінекологічних стаціонарах, забезпечених сучасною діагностичною апаратурою. Призначення обґрунтованого й ефективного лікування та у разі зацікавленості жінки в реалізації репродуктивної функції повинно бути основою кваліфікованої допомоги на всіх етапах життя, а в подальшому – при плануванні вагітності та збереженні репродуктивного здоров'я.

Базуючись на результатах проведених досліджень, ми розробили алгоритм обстеження з метою вибору напрямку подальшої терапії. Беручи до уваги алгоритм, обстеження цього контингенту пацієток необхідно починати зі збору скарг, серед яких найбільш значущими є: болі внизу живота, порушення менструального циклу, безплідність, болі під час статевого акту, дисфункція сечового міхура (рис. 7.7).

Оскільки вищеперелічені скарги не є специфічними, великого значення набуває аналіз анамнестичних даних: становлення та перебіг менструацій, реалізація репродуктивної функції, повноцінність сексуальної функції, наявність соматичної патології, інфекцій, що передаються статевим шляхом, інфекційний індекс (дитячі

інфекційні, простудні захворювання).

Гінекологічний огляд повинен передбачати огляд зовнішніх статевих органів, наявність гірсутизму, огляд піхви та шийки в дзеркалах, бімануальне гінекологічне обстеження: наявність та локалізацію патологічного процесу, форму, величину матки та придатків, їх консистенцію, рухомість, болючість при пальпації, анатомотопографічні взаємовідносини органів малого таза, вираженість спайкового процесу.

Старти (біль вилуч життя, порушення менструального циклу, алягодисменорея, безплідність)

Анамнез (менструальна функція, генеративна функція, сексуальна функція, інфекційний історія, спадковість)

Візануальне гінекологічне обстеження

Методи візуалізації:

- УЗД (трансабдомінальне, трансагінальне, дуплекснографія, КДК)

- Лапароскопія

Мікрохірургія

Методи обстеження:

- інфекційний скринінг

- моніторинг гормонального статусу (статеві, гонадотропіні, гормони щитовидної залози, наднирничкові)

- метросальпінгографія

труби проходні
труби непроходні (безплідність)

- гістероскопія, біопсія ендометрія (за показаннями)

- імунологічне обстеження (визначення онкомаркерів в сироватці крові, оцінка імунного статусу)

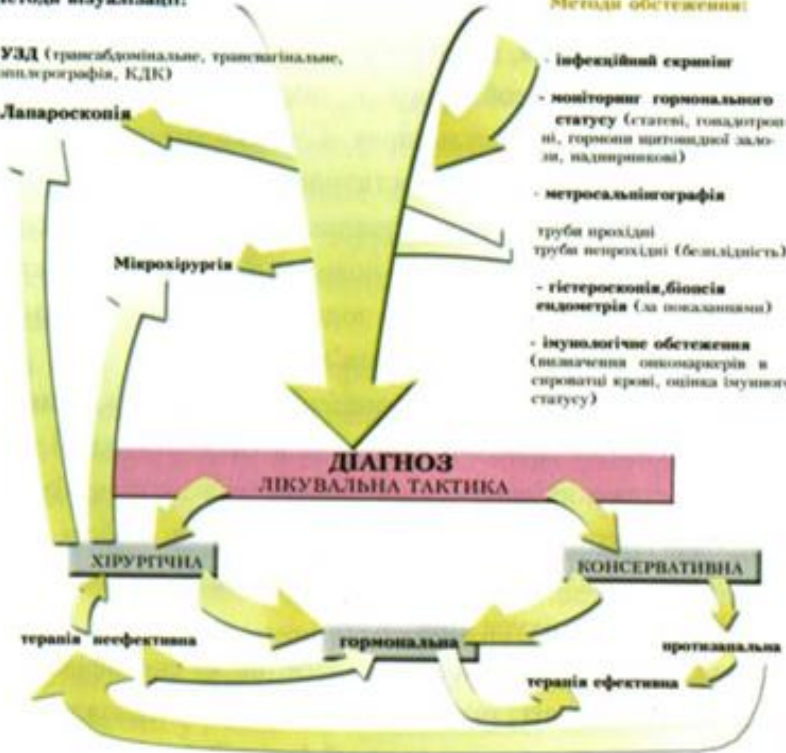


Рисунок 7.7 – Алгоритм обстеження жінок із пухлиноподібними ураженнями яєчників на тлі запальних захворювань геніталій

Серед методів візуалізації перевагу необхідно надавати ультразвуковому дослідженню з використанням трансабдомінального та транспіхвального акустичних

методів дослідження. Це дасть можливість не лише констатувати наявність об'ємного утвору яєчника, а й достовірно встановити нозологічну форму патологічного процесу. При виявленні об'ємного утвору яєчників за допомогою ультразвукового дослідження органів малого таза останнє потрібно доповнювати доплерографічним обстеженням кровообігу в маткових та яєчникових артеріях та кольоровим доплерівським картуванням. Рівномірне периферичне розміщення судинних елементів під час проведення кольорового доплерівського картування та середні рівні індексу резистентності в них свідчать про доброякісний характер патологічного процесу.

На наступному етапі обстеження всім пацієнткам необхідно проводити дослідження стану мікробіоценозу статевих шляхів та діагностику інфекцій, що передаються статевим шляхом, щоб у разі виявлення патогенної мікрофлори та вірусного інфікування провести патогенетично обґрунтовану протизапальну терапію. Обов'язковому обстеженню підлягає статевий партнер пацієнтки та за необхідності – лікуванню.

Не виникає сумніву, що розвиток патологічних новоутворень яєчників має багатофакторний характер. Одним із провідних факторів у виникненні ППУЯ є порушення гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничової регуляції. Виходячи з цього, необхідним є моніторинг гормонального статусу обстежених (визначення рівня ЛГ, ФСГ, естрадіолу, прогестерону, тестостерону, пролактину) в динаміці менструального циклу для діагностики можливих їх патологічних відхилень та проведення їх корекції.

Визначення концентрації в сироватці крові онкомаркера СА-125 дає можливість підтвердити доброякісність яєчникового новоутворення.

Моніторинг стану клітинної та гуморальної ланки

імунітету, цитокінового статусу, антифосфоліпідних антитіл дозволить визначитися з необхідними заходами для корекції виявлених порушень ланок імунної системи.

У жінок із порушеною репродуктивною функцією для визначення стану маткових труб доцільним є проведення МСГ, результати якої будуть визначати тактику подальшого ведення пацієнтки, впливати на вибір методу корекції виявлених порушень. Якщо за результатами ультразвукового дослідження, даними мегросальпінгографії була виявлена патологія матки, то необхідним є проведення гістероскопії з біопсією ендометрія з подальшим патогістологічним дослідженням біоптату.

Додержання вищевикладеного алгоритму обстеження пацієнток із ППУЯ дає можливість не лише діагностувати патологічні зміни, провести диференціальну діагностику виявленого об'ємного утвору яєчника, верифікувати нозологію, а й визначитися з подальшою індивідуальною лікувальною тактикою, адекватним вибором терапії, спрямованої на збереження та покращання їх репродуктивного здоров'я, утриматися від необґрунтованих оперативних втручань на яєчниках, надаючи перевагу консервативним методам ведення даного контингенту хворих, що буде сприяти збереженню в них оваріального резерву.

Жінки репродуктивного віку з ППУЯ потребують надання гінекологічної допомоги та повинні бути віднесені до групи ризику з формування порушень генеративної та репродуктивної функції.

Використання розробленого алгоритму обстеження пацієнток репродуктивного віку з ППУЯ сприятиме ранньому виявленню патології та визначенню адекватної тактики консервативного ведення (протизапальної й

гормональної терапії), методу та об'єму хірургічного лікування.

Для впровадження в практику лікувальних закладів рекомендується індивідуальна обґрунтована патогенетична терапія – на першому етапі проводиться комплексна протизапальна терапія на тлі імуномодуляторів, а на другому етапі – антимікотична, гепатопротекторна, десенсибілізувальна та ензимотерапія. На другому етапі лікування необхідним є перехід до гормональної терапії терміном від 3 до 6 місяців. Неефективність консервативних заходів, наявність параоваріальних кіст, ендометріюїдних кіст розмірами $> 5,0$ см, поєднання ППУЯ з непрохідністю маткових труб, патологією матки (у пацієток із порушеною репродуктивною функцією) є показанням до проведення органозбережного хірургічного лікування.

Рекомендовано в пацієток із кістами жовтого тіла з терапевтичною метою та профілактикою подальшого можливого рецидиву застосовувати прогестини з 16-го до 25-го дня менструального циклу впродовж 3–6 місяців. Для лікування ендометріюїдних кіст (кісти < 5 см) та фолікулярних кіст упродовж 3–6 місяців призначаються сучасні монофазні КОК (що містять не більше ніж 30 мкг етинілестрадіолу) в циклічному або пролонгованому режимі. За значних анатомічних порушень органів малого таза (величина ЕК $> 5,0$ см, вираженому спайковому процесі та поєднанні ППУЯ із лейоміомою матки або аденоміозом) препаратами вибору є АГРГ. Низькодозовані КОК використовують як довготривалу терапію для профілактики рецидивів захворювання. Довготривала гормональна терапія поєднується з прийманням ензимних препаратів, гепатопротекторів та з динамічним контролем показників гормонального гомеостазу.

Жінки, які перенесли лікування з приводу ППУЯ, незалежно від репродуктивних намірів пацієнтки,

підлягають диспансерному спостереженню та ультразвуковому обстеженню органів малого таза кожні три місяці впродовж першого року після одужання, а за необхідності з метою підготовки до планування сім'ї – визначенню стану маткових труб та гормонального профілю.

Ефективність та успіх лікувально-профілактичних заходів у жінок репродуктивного віку з пухлиноподібними ураженнями яєчників залежить від цілісного, комплексного підходу до кожної пацієнтки зокрема, а також повноти обстеження та якості етіопатогенетичного підходу у виборі програми лікування та реабілітації.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Гінекологія дитячого і підліткового віку : підручник / Г. М. Абабкова, О. А. Андрієць, А. М. Білоченко [та ін.] ; за ред. І. Б. Вовк, О. М. Юзька, В. П. Вдовиченка. – Київ : ВСВ «Медицина», 2011. – 424 с.
2. Вдовиченко Ю. П. Сучасні аспекти новоутворень яєчників у дівчаток-підлітків / Ю. П. Вдовиченко, В. В. Станкевич // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2003. – № 5. – С. 83–85.
3. Кулаков В. И. Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников / В. И. Кулаков, Р. Г. Гатаулина, Г. Т. Сухих. – Харьков : Триада, 2005. – 254 с.
4. Харитоновна Т. В. Опухоли яичников: клинические проблемы / Т. В. Харитоновна // Гинекология. – 2004. – № 1. – С. 9–13.
5. Сидорова И. С. Доброкачественные и пограничные опухоли яичников : учеб. пособ. / И. С. Сидорова, С. А. Леваков. – Москва : МИА, 2006. – 70 с.
6. Risk factors for deep endometriosis: a comparison with pelvic and ovarian endometriosis / F. Parazzini, S. Cipriani, S. Bianchi [et al.] // Fertil. Steril. – 2008. – Vol. 90, № 1. – P. 174–179.
7. Ovulation suppression for endometriosis / E. Hughes, J. Brown, J. J. Collins [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – № 3. – P. CD000155.
8. Expression of CD44s, vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase-2 and Ki-67 in peritoneal, rectovaginal and ovarian endometriosis / H. O. Kim, K. M. Yang, I. S. Kang [et al.] // J. Reprod. Med. – 2006. – Vol. 52, № 3. – P. 207–213.

9. Ovarian endometriomas: Effect of laparoscopic cystectomy on ovarian response in IVF-ET cycles] : [article in French] / C. Yazbeck, P. Madelenat, C. Siler [et al.] // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2006. – Vol. 34, № 9. – P. 808–812.

10. Estrogen actions on follicle formation and early follicle development / K. I. Britt, P. K. Saunders, S. J. McPherson [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2004. – Vol. 1, № 5. – P. 1712–1723.

11. Control of ovarian follicular development to the gonadotrophin – dependent phase: a 2006 perspective / K. P. McNatty, K. Reader, P. Smith [et al.] // *Soc. Reprod. Fertil. Suppl.* – 2007. – Vol. 64. – P. 55–68.

12. The regulation of ovarian granulosa cell death by pro- and anti-apoptotic molecules / F. Matsuda-Minehata, N. Inoue, Y. Goto, N. Manabe // *J. Reprod. Dev.* – 2006. – Vol. 52, № 6. – P. 695–705.

13. Богданова Е. А. Опухоли и опухолевидные образования яичников и придатков матки у девочек / Е. А. Богданова // *Репрод. здоровье детей и подростков.* – 2006. – № 5. – С. 36–39.

14. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии / под ред. Е. В. Коханевич. – Москва : Триада-Х, 2006. – 480 с.

15. Jondet M. Image analysis measurements of the microvascularisation in endometrium, superficial and deep endometriotic tissues / M. Jondet, M. C. Vacher-Lavenu, C. Chapron // *Angiogenesis.* – 2006. – Vol. 9, № 4. – P. 177–182.

16. фименко Ю. В. Клинико-морфологические сходства и различия параовариальных и фолликулярных кист яичников : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Ю. В. Ефименко. – Томск, 2004. – 23 с.

17. Apoptosis in granulosa cells during follicular atresia: relationship with steroids and insulin-like growth

factors / Y. S. Yu, H. S. Sui, Z. B. Han [et al.] // Cell Res. – 2004. – Vol. 14, № 4. – P. 341–346.

18. Прилепская В. Н. Эндометриоз и контрацептивные гормоны: возможности и перспективы / В. Н. Прилепская // Трудный пациент. – 2007. – № 1. – С. 45-48.

19. Kotrikadze K. A. Clinical aspect, diagnostics and treatment of follicular ovarian cysts : [article in Russian] / K. A. Kotrikadze, A. M. Gvenetadze, T. M. Sabahtarashvili // Georgian Med. News. – 2006. – № 135. – P. 21–24.

20. Вовк І. Б. Пухлиноподібні ураження яєчників у жінок репродуктивного віку: діагностика, лікування та профілактика рецидивування / І. Б. Вовк, А. Г. Корнацька, В. К. Кондратюк // Здобутки клініч. та експерим. медицини. – 2007. – № 1. – С. 32–37.

21. Особливості ендокринного статусу у жінок з пухлиноподібними ураженнями яєчників / І. Б. Вовк, А. Г. Корнацька, З. Б. Хомінська [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 2. – С. 123–126.

22. Mulac-Jericevic B. Reproductive tissue selective actions of progesterone receptors / B. Mulac-Jericevic, O. M. Conneely // Reproduction. – 2004. – Vol. 128, № 2. – P. 139–146.

23. Абдулаева С. А. Некоторые аспекты диагностики и лечебной тактики у больных с доброкачественными образованиями яичника и состояние репродуктивной системы после хирургической коррекции / С. А. Абдулаева // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2005. – № 2. – С. 17–23.

24. WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and the Female Genital Organs / ed. by F. A. Tavassoli, P. Devilee. – Lyon : ARC Press, 2003. – 432 p.

25. Уварова Е. А. Опухоли и опухолеподобные

образования яичников у детей и подростков / Е. А. Уварова, О. И. Немченко // *Детская гинекология*. – 2005. – Т. 9, № 5. – С. 4–15.

26. Чайка А. В. Эндокринный статус жінок з двосторонніми гіперандрогенними пухлиноподібними процесами яєчників / А. В. Чайка // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 2004. – № 4. – С. 83–85.

27. Манухин И. Б. Андрогены и инсулино-резистентность (обзор лит.) / И. Б. Манухин, М. А. Геворкян, Н. Б. Чагай // *Пробл. репродукции*. – 2005. – № 2. – С. 27–31.

28. Estrogen receptor-beta is critical to granulosa cell differentiation and the ovulatory response to gonadotropins / J. F. Couse, M. M. Yates, B. J. Deroo, K. S. Korach // *Endocrinology*. – 2005. – Vol. 146, № 8. – P. 3247–3262.

29. Estrogen and progesterone receptor expression in macrophages and regulation of hepatocyte growth factor by ovarian steroids in women with endometriosis / K. N. Khan, H. Masuzaki, A. Fujishita [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 20, № 7. – P. 2004–2013.

30. Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications / N. Chabbert-Buffet, G. Meduri, P. Bouchard, I. M. Spitz // *Hum. Reprod. Update*. – 2005. – Vol. 11, № 3. – P. 293–307.

31. Expression analysis of the genes involved in estradiol and progesterone action in human ovarian endometriosis / T. Smuc, M. R. Pucelj, J. Sinkovec [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 23, № 2. – P. 105–111.

32. Ten estrogen-related polymorphisms and endometriosis: a study of multiple gene-gene interactions / A. Huber, C. C. Keck, L. A. Hefler [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 106, № 5, Pt. 1. – P. 1025–1031.

33. Role of estrogens in inflammatory response:

expression of estrogen receptors in peritoneal fluid macrophages from endometriosis / S. Capellino, P. Montagna, B. Villaggio [et al.] // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2006. – Vol. 1069. – P. 263–267.

34. Cytomegalovirus (CMV) infection-Related to male and/or female infertility factors? / W. Eggert-Kruse, M. Reuland, W. Johannsen [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2008. – [Epub ahead of print].

35. Скурятіна Н. Г. Роль запальних захворювань геніталій у формуванні порушень репродуктивної функції жінок / Н. Г. Скурятіна, О. П. Гнатко // *Медико-соц. пробл. сім'ї.* – 2006. – № 2. – С. 160–163.

36. Andrei G. Novel inhibitors of human CMV / G. Andrei, E. De Clercq, R. Snoeck // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* – 2008. – Vol. 9, № 2. – P. 132–145.

37. Gupta R. Genital herpes / R. Gupta, T. Warren, A. Wald // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370, № 9605. – P. 2127–2137.

38. Инфекции в акушерстве и гинекологии: диагностика и антимикробная химиотерапия : пособие для врачей / А. П. Никонов, О. Р. Аствацатурова, Р. А. Чилова [и др.]. – Москва, 2006. – 42 с.

39. Бережная Н. М. Иммунология злокачественного роста / Н. М. Бережная, В. Ф. Чехун. – Киев : Наук. думка, 2005. – 791 с.

40. Endometriosis. Is it a problem of the immunological signs? : [article in Spanish] / T. Hernandez Quijano, M. Hernandez Valencia, A. Zarate Trevino, E. Perez Figueroa // *Ginecol. Obstet. Mex.* – 2005. – Vol. 73, № 9. – P. 492–499.

41. Endometrial and peritoneal expression of aromatase, cytokines, and adhesion factors in women with endometriosis / C. M. Kyama, L. Overbergh, A. Mihalyi [et al.] // *Fertil. Steril.* 2008. – Vol. 89, № 2. – P. 301–310.

42. Воробий В. Д. Сравнительные аспекты различных методов лечения генитального эндометриоза / В. Д. Воробий // Репродуктив. здоровье женщины. – 2007. – № 4. – С. 131–133.

43. Baldi A. Endometriosis: pathogenesis, diagnosis, therapy and association with cancer (review) / A. Baldi, M. Campioni, P. G. Signorelle // *Oncol. Rep.* – 2008. – Vol. 19, № 4. – P. 843–846.

44. Сепиашвили А. И. Иммуноотропные препараты: классификация, проблемы и перспективы / А. И. Сепиашвили // *Аллергология и иммунология.* – 2006. – № 1. – С. 39–45.

45. Чорний В. В. Рівні імунореактивного фактора некрозу пухлин та його рецепторів ФНП-1 і ФНП-2 у різні фази циклу контрольованої гіперстимуляції яєчників / В. В. Чорний, І. О. Судома, В. П. Чернишов // *Здоровье женщины.* – 2006. – № 2. – С. 154–158.

46. Кондратюк В. К. Сучасні уявлення щодо патогенетичних механізмів ушкодження репродуктивної системи у жінок з пухлиноподібними ураженнями яєчників (огляд літератури) / В. К. Кондратюк // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* – 2006. – № 6 – С. 93–97.

47. Follicular fluid vascular endothelial growth factor and tumour necrosis factor alpha concentrations in patients with endometriosis undergoing ICSI / S. Kilic, M. Evsen, N. Tasmemir [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2007. – Vol. 15, № 3. – P. 316–320.

48. Tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand expression and activity in hen granulosa cells / A. L. Johnson, C. Ratajczak, M. J. Haugen [et al.] // *Reproduction.* – 2007. – Vol. 133, № 3. – P. 609–616.

49. Диагностическое значение фактора некроза опухолей (ФНО) и растворимых ФНО-рецепторов у женщин с нарушением репродуктивного здоровья

воспалительного геноза / И. Б. Вовк, А. Г. Корнацкая, В. П. Чернышов [и др.] // Репродуктив. здоровье женщины. – 2003. – № 2. – С. 136–140.

50. MacEwan D. J. Interactions between TNF and GnRH / D. J. MacEwan // *Neurochem. Res.* – 2008. – Vol. 33, № 4. – P. 678–682.

51. Intraovarian tumor necrosis factor-related weak inducer of apoptosis/fibroblast growth factor-inducible-14 ligand-receptor system limits ovarian preovulatory follicles from excessive luteinization / A. De, J. I. Park, K. Kawamura [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 20, № 10. – P. 2528–2538.

52. Hussein M. R. Apoptosis in the ovary: molecular mechanisms / M. R. Hussein // *Hum. Reprod. Update.* – 2005. – Vol. 11, № 2. – P. 162–177.

53. Дубровина С. О. Активность процесса апоптоза в кистах яичников / С. О. Дубровина // *Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии : тез. междунар. конгресса.* – Москва, 2006. – С. 56.

54. Effect of GnRH analogues on apoptosis and expression of Bcl-2, Bax, Fas and FasL proteins in endometrial epithelial cell cultures from patients with endometriosis and controls / M. Bilotas, R. I. Baranao, R. Buquet [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 22, № 3. – P. 644–653.

55. Statins induce apoptosis in ovarian cancer cells through activation of JNK and enhancement of Bim expression / H. Liu, S. L. Liang, S. Kumar [et al.] // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2008. – [Epub ahead of print].

56. Endometrial and peritoneal expression of aromatase, cytokines, and adhesion factors in women with endometriosis / C. M. Kyama, L. Overbergh, A. Mihalyi [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2008. – Vol. 89, № 2. – P. 301–310.

57. Molecular mechanisms in two cell death-types, necrosis and apoptosis, induced by 5-fluoro-2'-deoxyuridine /

A. Sato, A. Satake, A. Hiramoto [et al.] // *Nucleic Acids Symp. Ser. (Oxf.)*. – 2008. – № 52. – P. 627–628.

58. Tanaka T. Effects of anti-endometriotic therapies on Fas-mediated endometrial epithelial apoptosis / T. Tanaka // *Oncol. Rep.* – 2005. – Vol. 13, № 6. – P. 1235–1239.

59. VEGF-integrin interplay controls tumor growth and vascularization / S. De, O. Razorenova, N. P. McCabe [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2005. – Vol. 102, № 21. – P. 7589–7594.

60. Simons M. Angiogenesis: where do we stand now? / M. Simons // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111, № 12. – P. 1556–1566.

61. Vascular endothelial growth factor and its soluble receptor in ovarian pathology / P. G. Artini, F. Cristello, M. Monti [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 21, № 1. – P. 50–56.

62. Современные представления о патогенезе гиперпластических процессов в эндометрии / Н. Д. Гаспарян, Е. Н. Карева, О. С. Горенкова, Е. Ю. Овчинникова // *Рос. вести, акушера-гинеколога.* – 2004. – № 1. – С. 27–30.

63. Vascular endothelial growth factor (VEGF) production by the monkey corpus luteum during the menstrual cycle: isoform-selective messenger RNA expression in vivo and hypoxia-regulated protein secretion in vitro / M. Tesone, R. L. Stouffer, S. M. Borman [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2005. – Vol. 73, № 5. – P. 927–934.

64. Prognostic value of microvessel density and angiogenesis-related molecules in epithelial ovarian cancer : [article in Chinese] / X. J. Tan, J. H. Lang, W. Z. Lou [et al.] // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* – 2008. – Vol. 30, № 4. – P. 274–278.

65. Increased expression of c-fos protein associated with increased matrix metalloproteinase-9 protein expression in

the endometrium of endometriotic patients / H. Pan, J. Z. Sheng, L. Tang [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2007. – [Epub ahead of print].

66. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 in the eutopic endometrial tissue of women with endometriosis / T. Collette, R. Maheux, J. Mailloux, A. Akoum // *Hum. Reprod.* – 2006. – Vol. 21, № 12. – P. 3059–3067.

67. Down-regulation of endometrial matrix metalloproteinase-3 and -7 expression in vitro and therapeutic regression of experimental endometriosis in vivo by a novel nonsteroidal progesterone receptor agonist, tanaproget / K. L. Bruner-Tran, Z. Zhang, E. Eisenberg [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 91, № 4. – P. 1554–1560.

68. Expression of angiogenic factors in endometriosis: relationship to fibrinolytic and metalloproteinase systems / J. Gilabert-Estelles, L. A. Ramon, F. Espana [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2007. – Vol. 22, № 8. – P. 2120–2127.

69. Expression of membrane-type 5 matrix metalloproteinase in human endometrium and endometriosis / R. Gaetje, U. Holtrich, K. Engels [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 23, № 10. – P. 567–573.

70. Petri M. Management of antiphospholipid syndrome in pregnancy / M. Petri, U. Qazi // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* – 2006. – Vol. 32, № 3. – P. 591–607.

71. Pengo V. The diagnosis of the antiphospholipid syndrome / V. Pengo, A. Ruffatti, S. Illiceto // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* – 2006. – Vol. 35, № 1/2. – P. 175–180.

72. Uthman I. Endocrinologic manifestations of the antiphospholipid syndrome / I. Uthman, I. Salti, M. Khamashta // *Lupus.* – 2006. – Vol. 15, № 8. – P. 485–489.

73. Ghosh A. Antiphospholipid syndrome – clinical overview / A. Ghosh // *J. Assoc. Physicians India.* – 2006. – Vol. 54, Suppl. – P. 32.

74. Catastrophic antiphospholipid syndrome after ovulation induction : [article in French] / E. Chauvet, S. Canet, G. Huchard [et al.] // *Rev. Med. Interne.* – 2005. – Vol. 26, № 12. – P. 956–959.

75. Bertolaccini M. L. Diagnosis of antiphospholipid syndrome / M. L. Bertolaccini, M. A. Khamashta, G. R. Hughes // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 1, № 1. – P. 40–46.

76. Ulukus M. Immunology of endometriosis / M. Ulukus, A. Arici // *Minerva Ginecol.* – 2005. – Vol. 57, № 3. – P. 237–248.

77. Serum antibodies against annexin V and other phospholipids in women with fertility failure : [article in Czech] / Z. Ulcova-Gallova, J. Turek, K. Bibkova [et al.] // *Ceska Gynekol.* – 2006. – Vol. 71, № 3. – P. 200–203.

78. Immunological factors and their role in the genesis and development of endometriosis / C. Siristatidis, C. Nissotakis, C. Chrelias [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2006. – Vol. 32, № 2. – P. 162–170.

79. Опухоли и опухолевидные образования яичников и их клинические проявления / Е. М. Савельева, В. Е. Бреусенко, А. А. Соломатина [и др.] // *Рос. вести акушера-гинеколога.* – 2005. – № 5. – С. 63–71.

80. Клинико-морфологические особенности эндометриоза яичников / И. С. Сидорова, Е. А. Коган, А. Л. Унанян, Т. Д. Еуриев // *Акушерство и гинекология.* – 2005. – № 6. – С. 43–46.

81. Справочник по акушерству, гинекологии и перинатологии : учеб. пособие для системы послевуз. проф. образования врачей / под ред. Г. М. Савельевой ; сост.: И. Б. Манухин, О. Б. Панина, Л. Г. Сичинава, Р. И. Шалина. – Москва : МИА, 2006. – 716 с.

82. Серов В. Н. Гинекологическая эндокринология / В. Н. Серов, В. Н. Прилепская, Т. В. Овсянникова. –

2-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2006. – 520 с.

83. Пересунько О. П. Особливості клінічного анамнезу хворих на рак яєчників у Чернівецькій області / О. П. Пересунько, Саїді Сухаель Бен Мухамед // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клініч. імунології та мед. генетики : зб. наук. праць. – Київ ; Луганськ, 2005. – Вип. 12. – С. 164–170.

84. Саїді Сухаель Бен Мухамед. Диференційні критерії діагностики доброякісних та злоякісних пухлин яєчників : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Саїді Сухаель Бен Мухамед. – Тернопіль, 2006. – 20 с.

85. Назаренко Т. А. Современные подходы к диагностике и лечению бесплодия у женщин / Т. А. Назаренко, Э. Р. Дуринян, С. Г. Перминова // Гинекология. – 2004. – № 6. – С. 323–325.

86. Майоров М. В. Эндометриоз: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении / М. В. Майоров // Медицина и ... – 2000. – № 1. – С. 9–14.

87. Взаимосвязь уровня половых стероидных гормонов и психоэмоционального статуса при синдроме поликистозных яичников / Н. В. Зеленина, С. В. Бескровный, Ж. М. Карпищенко, А. Б. Ильин // Рос. вести акушера-гинеколога. – 2006. – № 1. – С. 4–7.

88. Жук С. І. Незапальна хвороба внутрішніх статевих органів – нові погляди на відому проблему / С. І. Жук, Н. П. Дзись // Здоровье женщины. – 2007. – № 4. – С. 122–128.

89. Дубчак А. Е. Эндометриоз и бесплодие. Дискуссионные аспекты лечения эндометриоза / А. Е. Дубчак // Репродуктив. здоровье женщины. – 2007. – № 2. – С. 177–180.

90. Особенности состояния репродуктивной функции у женщин, перенесших оперативные вмешательства по поводу опухолей яичников /

Л. И. Деревянко, Л. А. Васильева, С. В. Арсентьева [и др.] // 36. наук. пр. Асоц. акушерів-гінекологів. – Київ : Інтермед, 2004. – С. 138–140.

91. Вдовиченко Ю. П. Сучасні аспекти новоутворів яєчників у дівчаток-підлітків / Ю. П. Вдовиченко, В. В. Станкевич // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2003. – № 5. – С. 83–85.

92. Вільгельм А. А. Оцінка якості життя та реабілітація жінок, оперованих з приводу генітального ендометріозу : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / А. А. Вільгельм. – Львів, 2004. – 20 с.

93. Брестовой О. А. Генитальный эндометриоз: так что же мы лечим? / О. А. Брестовой // Здоровье женщины. – 2007. – № 2. – С. 141–148.

94. Рожковська Н. М. Возможности комплексного ультразвукового обследования в дооперационной диагностике опухолевидных образований яичников / Н. М. Рожковська, І. З. Гладчук, О. Л. Александров // Репродуктив. здоровье женщины. – 2007. – № 2. – С. 22–24.

95. Рогачевський О. П. Оптимізація програми і алгоритму обстеження безплідних жінок з ендометріозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / О. П. Рогачевський. – Одеса, 2006. – 19 с.

96. Дубиле П. Атлас по ультразвуковой диагностике в акушерстве и гинекологии : пер. с англ. / П. Дубиле, К. Б. Бенсон. – Москва : МЕДпресс, 2007. – 328 с.

97. Patel M. D. Likelihood ratio of sonographic findings in discriminating hydrosalpinx from other adnexal masses / M. D. Patel, D. L. Acord, S. W. Young // AJR Am. J. Roentgenol. – 2006. – Vol. 186, № 4. – P. 1033–1038.

98. Varras M. Benefits and limitations of ultrasonographic evaluation of uterine adnexal lesions in early

detection of ovarian cancer / M. Varras // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 31, № 2. – P. 85–98.

99. Paraovarian/paratubal cysts: comparison of transvaginal sonographic and pathological findings to establish diagnostic criteria / L. Savelli, T. Ghi, P. De Iaco [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 28, № 3. – P. 330–334.

100. Diagnosis of paraovarian cysts using transvaginal sonography combined with CA 125 determination / S. Guerriero, S. Ajossa, S. Piras [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 28, № 6. – P. 856–858.

101. Doppler ultrasound assessment and serum cancer antigen 125 in the diagnosis of ovarian tumors / N. Erdogan, B. Ozcelik, I. S. Serin [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2005. – Vol. 91, № 2. – P. 146–150.

102. Borgfeldt C. Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis / C. Borgfeldt, E. Andolf // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2004. – Vol. 83, № 4. – P. 395–400.

103. Frozen section in laparoscopic management of macroscopically suspicious ovarian masses / M. Canis, R. Mashlach, A. Wattiez [et al.] // J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc. – 2004. – Vol. 11, № 3. – P. 365–369.

104. Endometrioid carcinoma simultaneously involving the uterus and the fallopian tube: a clinicopathologic study of 13 cases / L. K. Culton, M. T. Deavers, E. G. Silva [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. – 2006. – Vol. 30, № 7. – P. 844–849.

105. Ovarian clear cell carcinoma associated with endometriosis: a case report with immunohistochemical study / E. F. Murta, R. S. Nomellini, F. A. Ferreira, M. A. Lima // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2007. – Vol. 28, № 5. – P. 403–405.

106. Олійник А. Є. Морфологічні особливості строми серозних пухлин яєчників різного ступеня

зрілості : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.03.02 / А. Є. Олійник. – Харків, 2006. – 17 с.

107. Радзинский В. Е. Реабилитация репродуктивной функции после хирургического лечения доброкачественных образований яичников / В. Е. Радзинский, А. О. Духин // Трудный пациент. – 2006. – № 2. – С. 47–52.

108. Раціональні підходи до лікування хворих з генітальним ендометріозом після лапароскопічних операцій / А. В. Бойчук, А. Ю. Франчук, О. Л. Ковальчук [та ін.] // Зб. наук. пр. Асоц. акушерів-гінекологів. – Київ : Інтермед, 2004. – С. 35–38.

109. Adnexal masses: understanding and management : [article in Hebrew] / N. Smorgick, D. Schneider, M. Pansky [et al.] // Harefuah. – 2008. – Vol. 147, № 1. – P. 49–52.

110. Іванюта Л. І. Ефективність застосування лапароскопії в обстеженні та лікуванні жінок з поєднанням ендометріозу та трубноперитонеальної форми неплідності / Л. І. Іванюта, А. М. Барнаш // Здоров'я жінчини. – 2004. – № 3. – С. 126–129.

111. Киселев В. И. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов / В. И. Киселев, А. А. Ляшенко. – Москва, 2005. – 348 с.

112. McCluggage W. G. Immunohistochemistry as a diagnostic aid in the evaluation of ovarian tumors / W. G. McCluggage, R. H. Young // Semin. Diagn. Pathol. – 2005. – Vol. 22, № 1. – P. 3–32.

113. Comparative analysis of alternative and traditional immunohistochemical markers for the distinction of ovarian sertoli cell tumor from endometrioid tumors and carcinoid tumor: A study of 160 cases / C. Zhao, G. L. Bratthauer, R. Burner, R. Vang // Am. J. Surg. Pathol. – 2007. – Vol. 31, № 2. – P. 255–266.

114. Курьянс Л. М. Организационные и методологические принципы селективного скрининга злокачественных опухолей и предопухоловых заболеваний шейки матки и яичников : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.14 / Л. М. Курьянс. – Минск, 2005. – 28 с.

115. Quirk S. M. The susceptibility of granulosa cells to apoptosis is influenced by oestradiol and the cell cycle / S. M. Quirk, R. G. Cowan, R. M. Harman // *J. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 189, № 3. – P. 441–453.

116. Management of adnexal cystic masses with unexpected intracystic vegetations detected during laparoscopy / R. Marana, L. Muzii, S. Ferrari [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2005. – Vol. 12, № 6. – P. 502–507.

117. Correlative factors analysis of recurrence of endometriosis after conservative surgery : [article in Chinese] / H. J. Li, J. H. Leng, J. H. Lang [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2005. – Vol. 40, № 1. – P. 13–16.

118. Hoeger K. Review: the current evidence does not suggest that oral contraceptives hasten resolution of functional ovarian cysts / L. Hoeger // *Evid. Based Med.* – 2007. – Vol. 12, № 3. – P. 76.

119. Соломатина А. А. Принципы терапии эндометриоза яичников / А. А. Соломатина, А. В. Пашкова // *Рос. вести акушера-гинеколога.* – 2004. – № 3. – С. 72–78.

120. New aspects in diagnosis and therapy of endometriosis : [article in German] / S. Kissler, R. Gaetje, E. Siebzehnuebl, M. Kaufmann // *Zentralbl. Gynakol.* – 2004. – Vol. 126, № 5. – P. 29–302.

121. The oral contraceptive containing 30 microg of ethinylestradiol plus 3 mg of drospirenone is able to antagonize the increase of extracellular water occurring in healthy young women during the luteal phase of the menstrual cycle: an

observational study / F. Fruzzetti, S. Lello, V. Lazzarini [et al.] // *Contraception*. – 2007. – Vol. 75, № 3. – P. 199–203.

122. Griesinger G. GnRH-antagonists in reproductive medicine / G. Griesinger, R. Felberbaum, K. Diedrich // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2005. – Vol. 273, № 2. – P. 71–78.

123. Schroder A. K. Medical management of endometriosis: a systematic review / A. K. Schroder, K. Diedrich, M. Ludwig // *IDrugs*. – 2004. – Vol. 7, № 5. – P. 451–463.

124. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии : руководство для практикующих врачей / под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Серова. – Москва : Литтерра, 2005. – 1152 с.

125. Прилепская В. Н. Эволюция прогестагенов и прогресс современной контрацепции / В. Н. Прилепская, Л. И. Острейкова // *Гинекология*. – 2004. – № 3. – С. 111–113.

126. Тихомиров А. Л. Новые схемы назначения гормональной контрацепции / А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин // *Лечащий врач*. – 2007. – № 10. – С. 20–23.

127. Stockwell J. Endometriosis: clinical assessment and medical management / J. Stockwell // *Adv. Nurse Pract.* – 2006. – Vol. 14, № 1. – P. 43–45.

128. Марченко Л. А. Преимущества лечения эндометриоза с использованием непрерывного режима оральных контрацептивов / Л. А. Марченко // *Consilium medicum*. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 76–80.

129. Жук С. И. Конституциональный подход к вопросу гормональной контрацепции / С. И. Жук, Л. Д. Захудаева // *Здоровье женщины*. – 2007. – № 1. – С. 188–195.

130. Данкович Н. А. Международный опыт применения современных комбинированных оральных контрацептивов в пролонгированном режиме: Ярина –

ефективність і безпеку тривалого застосування / Н. А. Данкович, Е. Н. Гопчук // Репродуктив. здоров'я жінки. – 2007. – № 2. – С. 10–12.

131. Консервативні методи лікування пухлиноподібних утворень яєчників у дівчат періоду статевого дозрівання / І. Б. Вовк, В. Ф. Петербурзька, І. В. Гаврилова, А. Г. Корнацька // Буковин. мед. вісник. – 2004. – № 2. – С. 25–29.

132. Allen C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis / C. Allen, S. Hopewell, A. Prentice // Cochrane Database Syst. Rev. – 2005. – № 4. – P. CD004753.

133. Вовк І. Б. Деякі дискусійні питання ведення пацієнток репродуктивного віку з пухлиноподібними ураженнями яєчників / І. Б. Вовк, В. К. Кондратюк // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 4. – С. 177–182.

134. Вовк І. Б. Использование комбинированных оральных контрацептивов для лечения первичной дисменореи / И. Б. Вовк, А. Г. Корнацкая, О. В. Трохимович // Репродуктив. здоров'я жінки. – 2007. – № 3. – С. 144–147.

135. Татарчук Т. Ф. Лечение хронических урогенитальных инфекций в комплексной терапии гиперпролиферативных процессов эндометрия / Т. Ф. Татарчук, Е. Е. Михайленко, Т. В. Шевчук // Репродуктив. здоров'я жінки. – 2004. – № 1. – С. 111–112.

136. Вовк І. Б. Корекція гормональних порушень при поєднаних формах неплідності / І. Б. Вовк, А. Г. Корнацька // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – № 4. – С. 147–149.

137. Mancini G. Immunological quantitation of antigens by single radial diffusion / G. Mancini, A. Carbonare,

G. Heneman // *Immunochemistry*. – 1965. – Vol. 2, № 4. – P. 235–254.

138. Patterson-Delfield. A simple microscopic method for identifying and quantitation phagocytic cells in vitro / Patterson-Delfield and P. I. Lehrer // *J. Immunol. Meth.* – 1977. – № IX. – P. 377–379.

139. Мотавкина П. С. Микрометод количественного определения лизоцима / П. С. Мотавкина, В. М. Ковалев, А. С. Шаронов // *Лабораторное дело*. – 1979. – № 12. – С. 722–724.

140. World Health Organisation- Histological typing of tumors of the female genital tract / I. M. Scully, T. A. Bonllglio, R. J. Kurrnan [et al.]. – Berlin : Heidelberg ; New York : Springer ; Verlag, 1994. – P. 26–28.

141. Зайцев В. М. Прикладная медицинская статистика / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин. – Санкт-Петербург, 2006. – 432 с.

142. Спосіб лікування сактосальпінксу / Л. І. Іванюта, С. О. Іванюта, В. К. Кондратюк, І. І. Ракша // Деклараційний патент на винахід 67101 А. – Промислова власність. – 2004. – № 6.

143. Спосіб дренивання черевної порожнини / М. Ю. Ничитайло, О. П. Кондратюк, І. І. Вулик, В. К. Кондратюк // Деклараційний патент на винахід № 63318 А. – Промислова власність. – 2004. – № 1.

144. Спосіб виконання швів троакарного доступу / М. Ю. Ничитайло, О. П. Кондратюк, І. І. Вулик, В. К. Кондратюк // Деклараційний патент на винахід № 63315 А. – Промислова власність. – 2004. – № 1.

145. Спосіб лікування жінок із хронічними запальними захворюваннями зовнішніх статевих органів герпесвірусної етіології / І. Б. Вовк, А. Г. Корнацька, О. Ю. Борисюк, В. К. Кондратюк // Деклараційний патент на корисну модель № 9058. – Промислова власність. –

2005. – № 9.

146. Спосіб лікування ендометріюїдного ураження яєчників / І. Б. Вовк, В. К. Кондратюк, Т. Д. Задорожна, О. І. Ільїна // Деклараційний патент на корисну модель № 22682. – Промислова власність. – 2007. – № 5.

147. Іванюта Л. І. Спосіб хірургічного лікування пухлиноподібного ураження придатків матки / Л. І. Іванюта, С. О. Іванюта, В. К. Кондратюк // Деклараційний патент на корисну модель № 22683. – Промислова власність. – 2007. – № 5.

148. Іванюта Л. І. Спосіб хірургічного лікування аденоміозу матки III–IV ступеня / Л. І. Іванюта, С. О. Іванюта, В. К. Кондратюк // Деклараційний патент на корисну модель № 20643. – Промислова власність. – 2007. – № 2.

149. Іванюта Л. І. Спосіб лікування ендометріюїдного ураження інтрамуральної частини маткових труб / Л. І. Іванюта, С. О. Іванюта, В. К. Кондратюк // Деклараційний патент на корисну модель № 26686. – Промислова власність. – 2007. – № 16.

Навчальне видання

**Бойко Володимир Іванович,
Калашник Наталія Володимирівна,
Бойко Алеся Валеріївна**

**СУЧАСНІ ПІДХОДИ
ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ
ДОБРОЯКІСНИХ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ**

Навчальний посібник

Художнє оформлення обкладинки В. І. Бойка
Редактори: Н. З. Клочко, С. М. Симоненко
Комп'ютерне верстання Л. Л. Стасюк

Формат 60×84/16. Ум. друк. арк. 15,58. Обл.-вид. арк. 16,75. Тираж 300 пр. Зам. №

Видавець і виготовлювач
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова, 2, м. Суми, 40007
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3062 від 17.12.2007.