

**О.М. Носенко, д.м.н., професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету,  
О.І. Чужик, кафедра акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ**

# Сучасний погляд на патогенез, діагностику та оптимізацію періопераційного ведення жінок репродуктивного віку з ендометріюїдними кістами яєчників

## 1.1. Термінологія та поширеність ендометріюїдних кіст яєчників

У структурі гінекологічної патології ендометріоз посідає третє місце серед хвороб жіночих статевих органів (після запальних захворювань і лейоміоми матки), частота його виявлення в загальній популяції становить від 6,5 до 50%. Серед усіх локалізацій ендометріозу ураження яєчників посідає друге місце і перше – у групі зовнішнього генітального ендометріозу.

Ендометріоз яєчників вперше описав Russel (1899), Pick (1905) назвав ендометріюїдні утворення в яєчниках «шоколадними» або «дьюгольовими» кістами. Якщо аналізувати взаємозв'язок ендометріозу й «шоколадних» кіст, варто підтримати позицію С.Ф. Серова (1970) і не розділяти ендометріоз та ендометріюїдні кісти яєчників. Звичайно, це один патологічний процес, що відрізняється лише ступенем і напрямом розвитку. Недарма за Міжнародною статистичною класифікацією хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям, 10-го перегляду (1993) будь-які ендометріюїдні ураження яєчників класифікують за кодом N80.1 – ендометріоз яєчників.

За кордоном більшість авторів використовують термін «ендометріома», що визначається поглядами на морфогенез цього захворювання. Згідно з переглянутою редакцією Міжнародної гістологічної класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (1999) доброякісні ендометріюїдні ураження яєчників включають ендометріоз яєчників (пухлинноподібний процес – 14.9. Ендометріоз) і ендометріюїдні цистаденоми (ендометріоми). Останні належать до групи поверхневих епітеліально-стромальних пухлин (1.3. Ендометріюїдні пухлини (із та без лускової диференціації), 1.3.1. Доброякісні пухлини (цистаденоми, аденофіброма). У вітчизняній літературі переважно використовують термін «ендометріюїдна кіста». Також існує думка, що терміни «ендометріома» та «ендометріюїдна кіста» – синоніми.

Ендометріюїдні кісти яєчників виявляють у 6,5% пацієнток репродуктивного віку та у 11,3-31,1% жінок, прооперованих з приводу об'ємних утворень яєчників. Повідомляється про їх поширеність від 0,5 до 5% серед фертильних жінок та від 25 до 40% – у субфертильних. Молодий вік хворих на ендометріоз, тривалий і прогресуючий перебіг захворювання, тяжкість клінічних проявів, стійкий больовий синдром, маткові кровотечі, хронічна анемія, нейроендокринні розлади, зниження репродуктивної функції, зниження працездатності та якості життя визначають як медичне, так і соціальне значення цієї поширеної патології. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених зазначеному захворюванню, багато аспектів цієї проблеми залишаються невирішеними.

## Особливості гормонального гомеостазу у жінок репродуктивного віку з ендометріюїдними кістами

У 20-45% хворих на ендометріоз виявляють нормальний двофазний цикл, не спостерігається істотних відхилень рівня гормонів гіпофіза, яєчників та надниркових залоз. З іншого боку, простежується взаємозв'язок таких захворювань, як синдром полікістозних яєчників (з хронічною ановуляцією) та ендометріоз. Це свідчить про наявність змін ритму секреції гонадотропін-рилізинг-гормона (ГнРГ), який є ключовим нейроендокринним регулятором осі гіпоталамус-гіпофіз-гонади.

Крім гіпоталамуса та гіпофіза, ГнРГ та його рецептори виявлено в інших тканинах: гонадах, плаценті, а також пухлинах, що розвиваються з цих тканин. Нещодавно знайдено другу форму ГнРГ (ГнРГ-II) у нормальному оваріальному поверхневому епітелії та в епітеліальних неоплазмах. Два види ГнРГ, можливо, відіграють важливу роль аутокринного/паракринного регулятора репродуктивної функції та росту оваріальних утворень, у тому числі ендометріюїдних кіст. Більшість первинного оваріального раку експресують ГнРГ-рецептори, які, можливо, є посередниками прямого антипроліферативного ефекту аналогів ГнРГ, що підтверджують сучасні терапевтичні технології.

Гонадотропіни мають велике значення в оваріальному гомеостазі через активацію каскаду циклічного аденозинмонофосфату, можуть активувати певні мітогенні сигнальні трансдукційні шляхи. Рецептори до гонадотропінів експресуються не лише в гонадах, а й у позагонадних тканинах і пухлинних клітинах.

Рівень пролактину (ПРЛ) у сироватці периферичної крові частіше підвищений у жінок з ендометріюїдними кістами. У пацієнток із цією патологією виявлено високий рівень лютеїнізуючого гормону (ЛГ), кортизолу і тестостерону (Т). При ендометріюїдних кістах рівень ФСГ сягає верхньої межі норми.

Вважається, що естрогени зумовлюють розвиток і дисемінацію ендометріюїдних вогнищ. На користь цієї точки зору свідчить те, що на ендометріоз хворіють переважно жінки репродуктивного віку. Аберантний синтез естрогенів і метаболізм збільшують місцеву концентрацію естрадіолу ( $E_2$ ) в ендометріюїдних гетеротопіях і тим самим спричиняють прогресування та зростання частоти уражень. Внутрішньотканинні концентрації  $E_2$  не відображають відповідні сироваткові рівні. У проліферативній фазі в ендометрії концентрація  $E_2$  в 5-8 разів вища, ніж у сироватці крові, тоді як у секреторній фазі концентрація  $E_2$  становить близько половини від такої у сироватці крові.

Результати проведених нами досліджень гормонального профілю сироватки периферичної крові у хворих на ендометріюїдні кісти яєчників свідчать про наявність гіпергонадотропіємії, гіперсекреції статевих стероїдних гормонів на 2-3-й день менструального циклу (МЦ) зі зниженням синтезу прогестерону в секреторній фазі МЦ. Рівень тестостерону в сироватці крові залежить від поширеності ендометріозу яєчників.

## Молекулярно-біологічні особливості, ангиогенез та васкулогенез при ендометріозі

Найбільш перспективним напрямом у вивченні етіології та патогенезу ендометріозу визнано дослідження молекулярно-біологічних особливостей еутопічного й ектопічного ендометрія. Однак результати подібних робіт суперечливі.

Так, деякі автори виявили зниження експресії рецепторів до естрогенів і прогестерону, інгібіторів апоптозу та підвищення факторів росту, маркерів проліферації, інвазивного росту, адгезії та ангиогенезу в ектопічному ендометрії у хворих на ендометріоз порівняно зі здоровими жінками. Дискутується питання про існування різних клініко-морфологічних форм ендометріюїдних кіст залежно від переважання активних і неактивних ендометріюїдних вогнищ.

Не всі ці результати знайшли підтвердження, зокрема дані про проліферативну

активність, індуктори та інгібітори апоптозу, а також рівні експресії стероїдних рецепторів. Мабуть, певною мірою це пов'язано з тим, що властивості ендометріюїдних вогнищ вивчали і порівнювали з різними змінами еутопічного ендометрія, включаючи гіперпластичні та запальні, в різні фази МЦ і в постменопаузі, а також з різними формами і стадіями розвитку внутрішнього та зовнішнього генітального ендометріозу.

## Проліферація та апоптоз в яєчниках у жінок репродуктивного віку з ендометріюїдними кістами

Проліферативна здатність ендометріюїдних імплантатів, імовірно, є передумовою для довготривалої персистенції, однак отримані результати щодо проліферативної активності ендометріюїдних уражень є досить суперечливими. Деякі автори повідомляють про підвищену проліферацію в ендометріюїдних вогнищах та в ендометрії хворих на ендометріоз. Проліферувальні клітини можуть бути ідентифіковані шляхом вивчення ядерної або перинуклеарної експресії Ki-67 – білка, який експресується в усіх фазах клітинного циклу, крім стадії  $G_0$ , і є універсальним маркером для оцінки клітинного циклу. Антитіла до Ki-67 виявляють проліферувальні клітини, які знаходяться в різних фазах циклу. Це найбільш надійний і чіткий маркер проліферації. Антиген Ki-67, що виявляється відповідними МАТ, – це короткоживучий протеїн, який руйнується протягом 1,5-2 год. Тому антитіла до Ki-67 виявляють тільки клітинами, які діляться, оскільки Ki-67 не встигає накопичуватись і не залишається у клітинах, які перебувають у фазі спокою.

У низці досліджень показано вірогідну кореляцію між експресією Ki-67 і кількістю мітотичних клітин. Спостерігаються зміни мітотичної активності в еутопічному й ектопічному ендометрії протягом МЦ. Крім того, апоптотичні події, схоже, меншою мірою виявляють в ендометріюїдних вогнищах, а також у відповідному ендометрії. Ці синергетичні явища (посилена проліферація в поєднанні зі зниженням апоптозу) можуть пояснити механізми росту й існування тканини позаматкового ендометрія.

Однак інші автори встановили наявність зменшеної проліферації в ектопічних ендометріальних імплантатах або майже не виявили різниці між еутопічним і ектопічним ендометрієм. Інвазивні властивості ектопічних ендометріальних фрагментів, імовірно, необхідні для забезпечення стабільного контакту з навколишнім середовищем. В одному дослідженні показано, що епітеліальні клітини ектопічних залоз виявляють підвищену здатність вторгнення з використанням колагену. Одночасно молекули клітинної адгезії E-кадгеринів зменшуються в еутопічному ендометрії при ендометріозі і втрачаються в епітеліальних клітинах ектопічних залоз. На відміну від цих публікацій, в інших дослідженнях не виявлено жодних відмінностей у патерні експресії E-кадгеринів між ендометріюїдними імплантатами на черевині й ендометрієм здорових жінок.

Диференціювання епітелію матки в ектопічних ділянках, імовірно, супроводжується втратою молекул клітинної адгезії клітин, що дозволяє клітинам відійти від їх тканинної організації і мігрувати в сусідні органи в якості попередньої умови для збереження позаматкових ендометріюїдних вогнищ. Проте збільшення ендометріюїдних вогнищ є регульованим процесом, оскільки безконтрольне поширення позаматкової



О.М. Носенко

тканини при ендометріозі спостерігається рідко.

У проліферації ендометрія беруть участь епідермальний фактор росту (EGF) і його рецептор (EGFR). Обидва локалізовані як в епітеліальному, так і в стромальному компартменті людського ендометрія. EGF прискорює ріст та розподіл епітеліальних клітин. У результаті розподіл клітин у присутності EGF здійснюється швидше, ніж розподіл клітин без EGF. На відміну від рецептора інсуліноподібного фактора росту I (IGF-IR), EGFR демонструє збільшення в ендометрії протягом проліферативної фази і при естрогеновому впливі на ендометрій. Крім того, EGF здатний стимулювати проліферативну активність у стромальних клітинах ендометрія людини *in vitro*.

Доведено, що перепрограмування експресії генів в ендометріюїдних гетеротопіях за допомогою мікроРНК призводить до змін у них механізмів регулювання, виживання і проліферації.

Термін «апоптоз», запропонований у 1972 р. англійськими вченими J.F.R. Kerr, A.H. Wyllie та A.R. Currie, походить від давньогрецького *αποπτωσις* і означає в буквальному розумінні «відділення пелюсток від квітів», а стосовно клітини – особливий тип смерті шляхом поділу її на частини («апоптотні тільця»), які згодом фагоцитуються сусідніми клітинами різного типу. Термін «програмована клітинна смерть» відображає функціональне призначення цього процесу, що являє собою природну частину життя багатоклітинного організму, пов'язаного з метаморфозом і розвитком. Це генетично запрограмований шлях клітинної смерті, необхідної для розвитку багатоклітинного організму, що бере участь у підтримці тканинного гомеостазу.

Якщо в здоровій тканині існує баланс між процесами проліферації і загибелі клітини, то в тканині пухлини спостерігається автономна і необмежена проліферація клітин. При цьому у трансформованих клітинах виникає стійкість до індукції апоптозу. Внаслідок генетичних мутацій знижується здатність трансформованих клітин активувати програму апоптозу, що, з одного боку, зумовлює прогресування пухлинного процесу, а з іншого – може стати причиною множинної лікарської стійкості. У зв'язку з цим останнім часом велика увага приділяється вивченню молекулярних маркерів, що характеризують апоптоз і проліферацію при різних гіперпроліферативних захворюваннях і пухлинах.

Згідно з рекомендаціями Міжнародного комітету з номенклатури клітинної загибелі слід розрізняти такі її типи: апоптоз,

Продовження на стор. 48.



# Сучасний погляд на патогенез, діагностику та оптимізацію періопераційного ведення жінок репродуктивного віку з ендометріюїдними кістами яєчників

Продовження. Початок на стор. 47.

автофагію, некроз, мітотичну катастрофу, апоптоз, ексайтотоксичність, валерівське переродження, зроговіння, паратоз, піроптоз, піронекроз і ентоз. Залежно від участі в програмі загибелі клітини внутрішньоклітинних ферментів родини каспаз розрізняють дві групи типів клітинної смерті. До першої з них, що отримала назву апоптотичної (для розвитку якої необхідна активація каспаз), належать апоптоз, апоптоз і піроптоз. Усі інші типи загибелі називають неапоптотичними, і для їх реалізації каспази не потрібні. Таким чином, під апоптозом сьогодні прийнято розуміти каспазозалежний процес упорядкованої загибелі окремих клітин, який відбувається в нормальних і патологічно змінених органах і тканинах організму під дією позаклітинних або внутрішньоклітинних стимулів.

Характерною ознакою апоптозу є фрагментація ДНК. У результаті апоптозу відбувається утворення апоптотичних тілець — мембранних везикул, які містять цілісні органели та фрагменти ядерного хроматину. Ці тілця поглинаються сусідніми клітинами або макрофагами внаслідок фагоцитозу. Оскільки позаклітинний матрикс не уражається клітинними ферментами навіть у разі великої кількості апоптозів клітин, запалення не розвивається. Порушення нормального апоптозу клітин призводить до їх неконтрольованого розмноження та появи пухлин.

Апоптоз викликається різними сигналами: зв'язуванням з рецепторами специфічних кілерних лігандів, нестачею факторів росту/виживання, пошкодженням ДНК і руйнуванням цитоскелета, гіпоксією та іншими несприятливими чинниками та ініціюється за участю рецепторів клітинної поверхні («рецепторів смерті») або внаслідок ушкодження внутрішньоклітинних структур (найчастіше мітохондрій). Зважаючи на це, розрізняють рецепторний і мітохондріальний шляхи реалізації апоптозу. Обидва сигнальні шляхи зумовлюють активацію каспазного каскаду.

Клітинні системи, що забезпечують проходження апоптозу, аналогічні у всіх тварин, центральне місце в них посідає родина білків каспаз. Каспази — це протеази, що мають в активному центрі залишок цистеїну і розрізають свої субстрати за специфічним залишком аспарагінової кислоти (звідси походить назва: «с» — від cysteine і «asp» — від aspartic acid). Безпосередню участь у реалізації апоптозу беруть тільки 7 із 12 каспаз, виявлених у людини. Залежно від функції їх поділяють на два типи: ініціаторні (каспаза-2, -8, -9, -10) і ефекторні (каспаза-3, -6, -7). Каспази синтезуються в клітині у вигляді неактивних прокаспаз, які можуть ставати субстратами для інших, вже активованих каспаз, що розрізають їх в одному або двох місцях за залишком аспартату. Набір каспаз, необхідний для апоптозу, залежить від типу тканини і шляху, за яким активується клітинна смерть. Наприклад, у мишей при «вимкненні» гена, що кодує ефекторну каспазу-3, апоптоз не відбувається у мозку, проте нормально перебігає в інших тканинах.

Каспаза-3 є центральним ферментом апоптозу, оскільки на ній сходяться рецепторний і мітохондріальний шляхи активації протеолітичного каскаду. В активному стані вона ініціює активацію інших ефекторних каспаз і гідролізує різні клітинні субстрати. Фермент становить інтерес як мішень терапевтичного впливу на клітину різних препаратів, які індукують апоптоз. Рівень активності каспази-3 є важливим прогностичним маркером для оцінки агресивності патологічних процесів і ефективності дії лікарських засобів.

Цінність виявлення каспази-3 полягає в тому, що її активація відбувається на ранніх етапах апоптозу, коли багато інших його характеристик (наприклад, фрагментація ДНК) ще не проявляються. Розроблено метод виявлення активної форми каспази-3 в архівному матеріалі (укладені в парафін фіксовані формаліном препарати) за допомогою антитіл, які розпізнають тільки велику субодиницю каспази-3, але не зв'язуються з малою її субодиницею або неактивованою формою прокаспази-3. Важливими моментами для виявлення неоопітопів будь-яких каспазних субстратів за допомогою імуногістохімічного методу є їх наявність у відносно великій популяції клітин і стабільність пептидної послідовності в умовах проведення фіксації клітин та їх укладання в парафін.

В останні роки з'явилися роботи, які пов'язують розвиток ендометріозу з порушеннями апоптозу. Вказується на нездатність клітин ендометрія до передачі «убивчого» сигналу при ендометріозі, а також на здатність до уникнення загибелі клітин унаслідок підвищеної експресії антиапоптотичних факторів і зниження експресії проапоптотичних факторів. В ендометріюїдних стромальних клітинах підвищений рівень фактора некрозу пухлин та його сигнальний шлях через NFκB є критичними регуляторами високо вираженої експресії білка інгібітора апоптозу-2. Є вказівки на те, що в ектопічному ендометрії рівень каспази-3 знижений. Доведено, що в ендометріюїдних вогнищах аномально збільшена діяльність mTOR.

Протеїнкіназа мішені рапаміцину савців mTOR (mammalian target of rapamycin) контролює процеси, які мають фундаментальне значення для організму: ріст клітин, їх проліферацію, міграцію, виживання та метаболізм. mTOR, яка інтегрує різні сигнальні шляхи, у тому числі шляхи інсуліну і ростиових факторів, функціонує як сенсор рівня поживних речовин і енергії в клітині, а також окислювально-відновного статусу. Як ключовий компонент двох комплексів — mTORC1 та mTORC2 — вона стимулює анаболічні процеси: продукування білків, жирів та утворення органел, а також обмежує катаболічні процеси, такі як автофагія. Порушення у відрегульованій сигнальній сітці mTOR прямо пов'язано з розвитком таких тяжких патологій, як рак, діабет та серцево-судинні захворювання.

J. Choi і співавт. (2014) показали, що діяльність mTOR аномально збільшена в ендометріюїдних вогнищах. При ендометріозі патологічна активність mTOR може зробити свій внесок у зміну автофагії ендометріюїдних клітин, яка прямо втягнута до процесу апоптозу. Індукція автофагії ендометріюїдних клітин збільшується при інгібуванні mTOR у динаміці МЦ в нормальному ендометрії, що корелює з апоптозом. Втім, в ендометріюїдній тканині з ендометріом яєчників mTOR-активність аутофагії і апоптозу є постійною протягом усього МЦ. Цим підтверджується те, що постійний рівень аутофагії підтримується розгалуженням діяльності mTOR упродовж МЦ в ендометріюїдній тканині і призводить до зниження апоптозу.

Проведені нами дослідження показали, що у 69,35% пацієнток з ендометріюїдними кістами спостерігається активна проліферація, яка проявляється підвищеною експресією Ki-67 у залозистому епітелії, цитогенній стромі, судинах та підвищеною експресією EGF переважно в цитогенній стромі. Зниження рівня каспази-3 в залозистому епітелії, цитогенній стромі, судинах та в стромі яєчника навколо ендометріюїдних кіст свідчить про зменшення апоптотичної

активності. Встановлено пряму кореляційну залежність між поширеністю ендометріозу яєчників і рівнем експресії Ki-67 та EGF і зворотну — з експресією каспази-3.

## Ангіогенез і васкулогенез при ендометріозі

Протягом останнього десятиліття стало очевидним, що ангиогенез відіграє провідну роль у патогенезі ендометріозу. Багато ангиогенних чинників, зокрема VEGF, можуть виявлятися в ізольованій перитонеальній рідині, еутопічному та ектопічному ендометрії хворих на ендометріоз.

Ангиогенез, тобто розвиток нових кровоносних судин з уже існуючих, є важливим етапом під час ендометріюїдного процесу, оскільки ендометріюїдні імпланти, подібні до пухлинних метастазів, вимагають неоваскуляризації, щоб гарантувати забезпечення киснем і поживними речовинами. Відповідно, типовою клінічною особливістю ендометріюїдних вогнищ є їх щільна васкуляризація. Особливо на початку захворювання вогнища високої щільності кровоносних судин, розширення судинних структур і збільшення кількості незрілих судин. Крім того, в ділянках, прилеглих до зони ураження, також реєструють підвищену васкуляризацію. Таким чином, ендометріоз було віднесено до групи ангиогенних захворювань, які включають солідні пухлини, ревматоїдний артрит, псоріаз і діабетичну ретинопатію.

На сьогодні існує припущення, що васкуляризація відбувається виключно шляхом вростання нових кровоносних судин із навколишньої тканини господаря через процес ангиогенезу. Відповідно, чимало дослідницьких груп були зосереджені на вивченні ангиогенезу при ендометріозі, і згідно з цим підходом пропонується розвивати антиангиогенні стратегії лікування.

Однак, крім ангиогенезу, також існує імовірність того, що нові кровоносні судини формуються з циркулюючих ендотеліюїдних клітин-попередників (EPCs), які були завербовані та включені до сайтів неоваскуляризації.

Отже, розвиток нових кровоносних судин відбувається за допомогою двох основних процесів, тобто ангиогенезу і васкулогенезу. Ангиогенез визначається як формування нових мікросудин з уже існуючих і забезпечується проростанням кровоносних судин і інвагінацією. Запуск ангиогенезу жорстко регулюється багатоступінчастим процесом, який включає експресію проангиогенних факторів росту, матричної деградації протеазами, міграції і проліферації ендотеліюїдних клітин, проростання і формування мережі, а також дозрівання судин. На відміну від цього інтусусцепція являє собою внутрішнє розщеплення судин на дві трансламінальні інвагінації і формування стовбура. Це дозволяє забезпечити швидке розширення площі поверхні ендотеліюїдних клітин для метаболічного обміну і сприяє оптимізації локальної геометрії судинного розгалуження. Таким чином, інтусусцепція має особливе значення в судинній реконструкції та створенні локальної органоспецифічної ангиоархітектури.

Васкулогенез спочатку було визначено як формування кровоносних судин de novo шляхом міграції та диференціації ангиобластних клітин-попередників під час розвитку ембріона і плода. Однак на підставі результатів піонерської роботи Q. Shi і співавт. (1994) та T. Asahara і співавт. (1997) у наш час прийнято вважати, що васкулогенез спостерігається також при утворенні нових кровоносних судин у дорослих. Цей так званий постнатальний васкулогенез характеризується мобілізацією резидентних тканинних ендотеліюїдних клітин-попередників або ендотеліюїдних клітин-попередників кістково-мозкового походження

в кров у відповідь на дію певних цитокінів або тканинну ішемію. Ці циркулюючі ендотеліюїдні клітини-попередники потім рекрутуються в місця неоваскуляризації, де вони включаються в судинне ендотеліюїдне вистелення і диференціюються на місці в ендотеліюїдні клітини.

Ендотеліюїдні клітини-попередники часто характеризуються комбінованою експресією різних маркерів на поверхні, у тому числі CD34, CD133, антигену стовбурових клітин-1 і рецептора судинного ендотеліюїдного фактора росту VEGFR-2.

Факторами, які стимулюють мобілізацію ендотеліюїдних клітин-попередників з кісткового мозку, є VEGF і фактор росту фібробластів-2. Важливо зазначити, що їх рівень є підвищеним при ендометріозі. Крім того, деякі дослідження показали, що E<sub>2</sub> викликає проліферацію, міграцію та мобілізацію ендотеліюїдних клітин-попередників. Враховуючи той факт, що ендометріоз є E<sub>2</sub>-залежним захворюванням, ці результати означають, що гормонально регульована мобілізація ендотеліюїдних клітин-попередників також може відігравати вирішальну роль при ендометріозі.

VEGF як мітоген є основним промотором ангиогенезу та васкулогенезу в патологічних і фізіологічних умовах, а також розглядається як фактор виживання для ендотеліюїдних клітин. Крім того, за допомогою судинного просочування і мобілізації лейкоцитів VEGF як потужний фактор судинної проникності зумовлює розвиток запального процесу. VEGF є частиною сімейства гепарин-зв'язуючих білків та індукції проліферації клітин ендометрія шляхом активації VEGF.

Дані літератури щодо можливої зміни рівня VEGF в сироватці крові і в перитонеальній рідині хворих на ендометріоз є суперечливими. Деякі з опублікованих відомостей свідчать про підвищений рівень VEGF у сироватці і в перитонеальній рідині пацієнток з ендометріозом. Втім, у низці інших досліджень не виявлено змін цього показника.

У власних дослідженнях нами встановлено, що розвиток ендометріюїдних кіст не пов'язаний з вірогідними модульціями рівнів циркулюючого VEGF, але він відіграє ключову роль локально у розвитку ендометріюїдних вогнищ. Про активацію ангиогенезу в ендометріюїдних кістах свідчила підвищена експресія VEGF в залозистому епітелії; цитогенній стромі, судинах та в стромі яєчника навколо утворень; збільшення рівня VEGF у перитонеальній рідині в 1,93 раза. Встановлено пряму кореляційну залежність між поширеністю ендометріозу яєчників і вмістом VEGF у перитонеальній рідині.

## Ультразвукове дослідження (УЗД) у діагностиці ендометріюїдних кіст яєчників

Рання діагностика ендометріозу яєчників є надзвичайно складною у зв'язку зі значною варіабельністю проявів, відсутністю патогномічних симптомів, багатогранним характером порушень, пов'язаних із суб'єктивною інтерпретацією даних, отриманих за допомогою інструментальних методів обстеження.

Проблема діагностики та лікування пухлин і пухлиноподібних утворень яєчників складна й дуже актуальна. Труднощі своєчасної діагностики доброякісних кістозних утворень яєчників пов'язані з відсутністю виражених клінічних симптомів та специфічних ознак. В останні роки в гінекологічній практиці для розпізнавання новоутворень у малому тазі широко використовують УЗД. Цей метод відіграє важливу роль у встановленні наявності утворення, яке виявляється при пальпації або тільки підозрюється при дворучному вагінальному дослідженні. Це особливо важливо, якщо адекват-



ний клінічний огляд не може бути виконаний за тими чи іншими чинниками або якщо отримані під час огляду дані викликають сумнів. Так, у деяких хворих з надмірною масою тіла буває складно пропальпувати утворення, що має навіть >10 см у діаметрі.

Це підтверджується суперечливістю даних численних авторів щодо оцінки діагностичної цінності методу: чутливість 66-100%, специфічність – 18-97,5%, прогностична цінність позитивного та негативного результатів – 25-84% і 76-100% відповідно, точність – 70-95%. Водночас адекватне визначення доопераційного гістологічного характеру пухлин яєчників відіграє провідну роль у вирішенні питання щодо обсягу оперативного втручання, особливо у жінок, зацікавлених у збереженні і реалізації репродуктивної функції, тобто у проведенні органозберігаючих втручань на яєчниках.

Поряд з тим, незважаючи на постійне впровадження в клінічну практику дедалі досконалішої апаратури, визначення передопераційного гістологічного характеру пухлин яєчників досі є одним з найбільш складних аспектів застосування діагностичного УЗД в гінекології.

Яєчники є однією з найпоширеніших локалізацій ендометріозу (20-40% випадків). Оваріальний ендометріоз може виявлятися як поверхневий або інтраоваріальний гетеротопії невеликих розмірів (до 5 мм – малі форми), або як кіста з циклічними кровотечами в порожнину – ендометріодна кіста. Поверхневий або інтраоваріальний гетеротопії невеликих розмірів не візуалізуються при соноскопії через мікроскопічні розміри пошкодження. Ендометріодні кісти часто мають товсті стінки з темним, щільним вмістом, який являє собою продукт крові – «шоколадні кісти». Навіть невеликі ендометріодні гетеротопії є вразливими для перфорації. Ендометріоми вважаються маркерами глибокого інфільтративного ендометріозу.

УЗД є надійним методом для передопераційної оцінки утворень яєчників, і точність суб'єктивної оцінки (розпізнавання образів) експерта при використанні сірої шкали і доплерівського ультразвукового зображення щодо злоякісної пухлини дуже висока (>90% випадків). При УЗД ендометріодні кісти, як правило, візуалізуються як додаткові маси з кістозною рідиною, подібною за ехогенністю до «матового скла», без солідних включень або вегетацій. Однак, як нещодавно повідомлялося у великій серії досліджень, «атипова» ультразвукова картина спостерігається в 50% випадків ендометріодних кіст, вказуючи на те, що іноді специфічна передопераційна діагностика може бути складною.

Вимірювання об'єму яєчників та реконструкція при використанні тривимірного (3D) УЗД є простим, точним і добре відтворюваним методом. Однак звичайні зображення кольорового доплера малочутливі до повільного кровотоку і малих судин. Останні досягнення у сфері застосування 3D-енергетичного доплера забезпечили чутливість до низької швидкості кровотоку і змін судинного потоку. Яєчник є ідеальним органом для оцінювання змін, які супроводжують неопластичні процеси, і динаміка судинного потоку в яєчничовій стромі може бути більш точно кількісно оцінена за допомогою 3D-енергетичного доплера. Однак такі дослідження нечисленні.

За нашими даними, трансвагінальне УЗД ендометріодних кіст є методом вибору їх передопераційної діагностики з чутливістю 91,46%. У 11,06% пацієнток ендометріодні кісти мають атипову будову, що проявляється наявністю пристінних включень (згустки крові); рідинно-рідинних рівнів (у зв'язку зі свіжками та старими крововиливами), або інтракістозних включень (нашарування на знімку камер кісти), що потребує використання додаткових методів дослідження: обстеження на онкомаркери, магнітно-резонансної томографії, лапароскопії.

Ехоструктурними особливостями яєчників з ендометріодними кістами є зниження одного з основних показників оваріального резерву – кількості антральних фолікулів у

1,89 раза на тлі збільшення середнього передопераційного резидуального об'єму яєчника в 1,37 раза. Активізація ангиогенезу проявляється реєстрацією високошвидкісного та високорезистентного кровотоку в капсулах ендометріодних кіст у 60,38% випадків. Доведено пряму кореляційну залежність між ступенем поширеності ендометріозу і RI кровотоку в капсулі та навколишніх стромальних артеріях.

#### Пухлиноасоційовані онкомаркери в діагностиці та моніторингу ендометріодних кіст яєчників

Незважаючи на успіхи, досягнуті у виявленні пухлин яєчників, доопераційне встановлення істинної природи оваріального утворення все ще пов'язане зі значними труднощами. Диференціювання пухлин та пухлиноподібних утворень яєчників до операції є дуже важливим, оскільки визначає тактику ведення хворих, індивідуальну в кожному конкретному випадку. Особливе значення це має при визначенні можливості виконання органозберігаючого обсягу операції у пацієнток молодого віку з нереалізованою або порушеною репродуктивною функцією.

У результаті впровадження у клінічну практику моноклональних антитіл значне поширення для доопераційної діагностики пухлин яєчників та післяопераційного моніторингу отримало визначення пухлиноасоційованих онкомаркерів.

Унаслідок гетерогенності пухлин яєчників, що відрізняються за гістогенезом, будовою, клінічним перебігом, пухлинні маркери також мають визначену відмінність, тому моніторинг ефективності лікування хворих може потребувати поєднання різних видів маркерів. Сьогодні в літературі поряд зі специфічним для раку яєчників онкомаркером – СА-125 – описується й низка інших інформативних пухлинних маркерів. Запропоновані сироваткові маркери покращили діагностичні можливості для 73% пацієнток із загальною точністю 94%.

Найбільш вивченим маркером, який широко застосовують у клінічній практиці, є СА-125. Він виявляється у понад 80-88% хворих із злоякісними епітеліальними пухлинами яєчників (крім муцинозних карцином) і рекомендований Міжнародним протиракетним союзом (UICC) для уточнювальної діагностики раку яєчників і наступного моніторингу хворих.

За останні 20 років опубліковано понад 10 тис. повідомлень, присвячених різним аспектам застосування СА-125, однак досі не визначено його функцію в організмі та не розшифровано структуру. СА-125 являє собою глікопротеїновий епітоп з молекулярною масою 200 кД на високомолекулярному (>900 кДа) глікопротеїні муцинового типу. Встановлено, що структура СА-125 у пухлинних клітинах відрізняється від такої в нормальних – він має дефекти за вуглеводним компонентом, тобто недогліколізований. У зв'язку з цим у пухлинних клітинах спостерігається гетерогенність цього білка за зарядом та розміром. Крім того, СА-125 має протеолітичну активність, що визначає його здатність до автопротеолізу. Опубліковано дані про те, що ген, який кодує СА-125, розташовується поряд з геном BRCF1 у хромосомі і відповідальний за розвиток спадкового раку грудної залози і яєчників, що становить значний інтерес для наступних досліджень у цій сфері.

Незважаючи на високу специфічність при раку яєчників, СА-125 може бути позитивним при нормальній вагітності, ендометріозі, гострому панкреатиті, цирозі печінки, негінекологічних злоякісних пухлинах залозистого генезу – шлунка, товстої кишки, легені, молочної та підшлункової залоз, при аутоімунних захворюваннях. У 95% здорових дорослих жінок концентрація СА-125 у сироватці крові не перевищує 35 Од/мл, і цей показник було прийнято за дискримінаційний (допустимий) рівень СА-125.

Практично у кожній четвертій пацієнтки з ендометріозом рівень СА-125 перевищує

«критичне значення» – 35 Од/мл. Основна мета визначення СА-125 – створення уявлення про вихідний рівень онкомаркерів, необхідний у подальшому для оцінки ефективності лікування. Спостереження за динамікою концентрації СА-125 під час лікування та наступного моніторингу дозволяє об'єктивно оцінити ефективність проведеної терапії та сприяє своєчасному виявленню рецидивів захворювання. Рання діагностика рецидивів дозволяє виконати повторне оперативне втручання, якщо воно показано, при меншій поширеності патологічного процесу, а отже, і з меншими технічними труднощами, меншим ризиком ускладнень і вищим ефектом.

У разі виявлення підвищених рівнів онкомаркерів хворі потребують більш ретельного обстеження та подальшого динамічного контролю рівня СА-125. Ступінь підвищення концентрації СА-125 не корелює з об'ємом первинної пухлини, і, як наслідок, високі рівні СА-125 можуть реєструватися при дуже маленькій первинній пухлині з множинністю дрібних метастазів, які не виявляють при УЗД.

В останні роки у якості пухлиноасоційованого маркера почали використовувати секреторний білок-4 епідидимісу (human epididymus protein) – HE4. При вивченні численних маркерів раку яєчників саме HE4 продемонстрував найбільшу чутливість до епітеліального раку яєчників, особливо на ранній стадії захворювання. Рівень HE4 підвищений приблизно у половини хворих на рак яєчників, у яких концентрація СА-125 залишалася в межах норми. Поєднання визначення HE4 і СА-125 може сприяти ефективній диференційній діагностиці ендометріодних кіст яєчників від злоякісних пухлин. Перевага визначення HE4 над СА-125 полягає у виявленні проліферувальних пухлин яєчників і ранній стадії епітеліального раку яєчників і раку маткових труб. Нормальне значення HE4 в цій ситуації означає диференційний діагноз доброякісного ендометріозу, а не раку яєчників, отже, таку пацієнтку можна оперувати лапароскопічним доступом у гінеколога. Обидва маркери продемонстрували діагностичну ефективність у виявленні епітеліального раку яєчників клінічно вірогідними межами значень (СА-125 – 35 Од/мл; а HE4 – 70 пмоль/л для репродуктивного віку), але рівень HE4 не підвищується при ендометріозі.

Було здійснено аналіз концентрації HE4 разом з СА-125 у зразках сироватки крові у жінок з діагнозом ендометріозу різних типів, раку ендометрія, раку яєчників і в зразках від здорових жінок. За даними цього дослідження, середня концентрація в сироватці HE4 була значно вищою у зразках сироватки крові пацієнток як з раком ендометрія (99,2 пмоль/л,  $p < 0,001$ ), так і раком яєчників (1125,4 пмоль/л,  $p < 0,001$ ), але не з ендометріозом яєчників (46,0 пмоль/л) або іншими локалізаціями ендометріозу (45,5 пмоль/л) порівняно зі здоровими жінками (40,5 пмоль/л). Концентрація СА-125 у сироватці крові була підвищеною у пацієнток з раком яєчників, поширеним ендометріозом очеревини, яєчників або інфільтративним ендометріозом. Автори стверджують, що поєднане вимірювання концентрації HE4 і СА-125 у сироватці крові підвищує точність діагностики раку яєчників та надає цінну інформацію для диференціації пухлин яєчників від ендометріодних кіст яєчників.

У пацієнток з підтвердженим діагнозом раку яєчників значення HE4 можуть перебувати в одному діапазоні зі значеннями, які спостерігаються у здорових жінок. Окремі гістологічні типи раку яєчників, такі як герміногенні і мукоїдні, рідко експресують HE4, а отже, HE4 не може бути рекомендований для моніторингу пацієнток з діагностованими герміногенними або мукоїдними пухлинами яєчників. Крім того, підвищені рівні антигену HE4 можуть спостерігатися у жінок, які не страждають на злоякісні захворювання. Таким чином, рівень HE4 не може бути використаний як абсолютний доказ відсутності або наявності злоякісного

утворення, і ізолюване визначення HE4 не має використовуватися для скринінгу раку. При постановці діагнозу і моніторингу захворювання результати тестування слід інтерпретувати в сукупності з результатами інших досліджень і діагностичних процедур, тест HE4 не має замінити будь-яку встановлену клінічну процедуру.

Результати проведеного нами аналізу рівнів пухлиноасоційованих маркерів у пацієнток репродуктивного віку з ендометріодними кістами свідчить, що рівень СА-125 у групі Е становив  $55,10 \pm 2,45$  Од/мл, HE4 –  $40,63 \pm 0,78$  пмоль/л, що перевищувало аналогічні показники контролю відповідно в 5,37 і 1,56 раза. Критичний рівень СА-125 в 35 Од/мл був збільшений у 56,28% пацієнток з ендометріодними кістами. Кількість жінок з рівнем СА-125  $\geq 35$  Од/мл у випадках з білатеральними ендометріодними кістами була вірогідно більшою, ніж у випадках з монолатеральними ендометріодними кістами. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між надпороговими рівнями СА-125 і поширеністю ендометріодного ураження яєчників –  $r = 0,44$ ,  $p < 0,01$ . У пацієнток з надпороговими рівнями СА-125 рівень HE4 не перевищував референсні значення. Встановлено прямий кореляційний зв'язок надпорогових рівнів СА-125 із поширеністю ендометріодного ураження яєчників.

#### Вплив хірургічного лікування та періопераційного ведення на оваріальний резерв та частоту рецидивів ендометріодних кіст у жінок репродуктивного віку

Аналіз останніх наукових даних щодо методів лікування ендометріозу свідчить, що не існує «золотого стандарту», більше того, жоден медикаментозний препарат не забезпечує стійкого клінічного ефекту.

Ендометріодні кісти зазвичай лікують хірургічним шляхом, оскільки медикаментозна терапія виявилася неефективною. Типовими методами органозберігаючої хірургії, які використовуються для лікування ендометріодних кіст, є цистектомія та абляція кіст. Утім, оперативне втручання асоціюється з потенційним ризиком пошкодження оваріального резерву. Проведення цистектомії корелює із супутнім видаленням нормальної тканини яєчників, що, у свою чергу, призводить до значної втрати примордіальних фолікулів. Сироватковий антимюллерів гормон (АМГ) використовується у якості маркера оваріального резерву і чутливий до його змін. В останні роки з'явилися дослідження, результати яких вказують на пошкодження оваріального резерву при видаленні ендометріодних кіст.

Можливий шкідливий вплив видалення ендометріодних кіст на оваріальний резерв було оцінено в систематичному огляді та метааналізі F. Raffi і співавт. (2012). Автори здійснили пошук публікацій у базах даних MEDLINE, PubMed і Embase і відібрали 8 відповідних досліджень, проведених із січня 2000 р. по 30 листопада 2011 року. Діагностику ендометріодних кіст було виконано за допомогою УЗД у всіх включених дослідженнях. У всіх дослідженнях, крім одного, хворим було проведено лапароскопічну операцію. У дослідженнях узяли участь 237 пацієнток. Зважений загальний передопераційний рівень АМГ становив 3,0 нг/мл, цей показник значно знизився (на 38%) в післяопераційному періоді (-1,13 нг/мл при 95% довірчому інтервалі від -0,37 до -1,88). Гетерогенність між дослідженнями була високою ( $I^2 = 95\%$ ). У пацієнток з односторонніми ендометріодними кістами спостерігалася зниження рівня АМГ в сироватці крові після операції на 30%, із двобічними – на 44%.

Ураження яєчників реєструють у 17-44% пацієнток, які страждають на ендометріоз. Ендометріоми визначаються як кістозні утворення яєчників при ендометріозі. Лапароскопічне видалення ендометріодних кіст є методом вибору при консервативному лікуванні і вважається кращим,

Продовження на стор. 50.



# Сучасний погляд на патогенез, діагностику та оптимізацію періопераційного ведення жінок репродуктивного віку з ендометріюїдними кістами яєчників

Продовження. Початок на стор. 47.

ніж фенестрація та абляція капсули, завдяки зниженню больових відчуттів, частоти рецидивів і збільшенню кількості спонтанних вагітностей.

Під час проведення оперативного лікування ендометріюїдних кіст у жінок репродуктивного віку дуже важливо прогнозувати і захистити функцію яєчників. Оваріальний резерв визначається як функціональний потенціал яєчника і відображає кількість і якість фолікулів, що залишаються в яєчниках у будь-який момент. У наш час тестами, що відображають оваріальний резерв, є: визначення сироваткового рівня АМГ, підрахунок на 2-3-й день МЦ кількості антральних фолікулів (АФК), вимірювання сироваткового рівня фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) і інгібіну В. Лише рівень АМГ не залежить від дня МЦ і використання аГнРГ або оральних контрацептивів. Є дані, що зниження рівня АМГ в сироватці крові асоціюється зі ступенем тяжкості ендометріозу. Яєчникова тканина навколо ендометріюїдних кіст часто характеризується морфологічними змінами, які можуть являти собою гістологічну експресію функціональних пошкоджень: зменшення кількості фолікулів було виявлено в кіркових ділянках яєчників, прилеглих до ендометріюїдних кіст, тоді як такий результат не отримано в кістах іншої природи.

Не виключено, що пошкодження статевих залоз принаймні частково зумовлено наявністю ендометріюїдних кіст. F. Maneschi і співавт. (1993) виявили знижену кількість і активність фолікулів у тканині яєчника, прилеглий до ендометріюїдних кіст, порівняно з тератомами або доброякісними цистоаденомами. E. Somigliana і співавт. (2006) спостерігали 25% (95% ДІ 6-44) зменшення кількості фолікулів в уражених гонадах серед жінок, обраних для екстракорпорального запліднення, з неоперованими монолатеральними невеликими ендометріюїдними кістами. Ці жінки становлять відібрану когорту, і висновок щодо отриманих результатів для всіх жінок з ендометріюїдними кістами є суперечливим. На жаль, дані про природні овуляції у жінок з ендометріюїдними кістами є досить обмеженими. T. Nogikawa і співавт. (2008) досліджували частоту овуляції у 28 жінок із безпліддям при монолатеральному ендометріюїдному кістозі і визначили, що цей показник становить 34% в уражених гонадах, однак невеликий розмір вибірки не дав змоги здійснити статистичну перевірку цих даних. L. Benaglia і співавт. (2009) досліджували частоту овуляції у 70 жінок з ендометріюїдами в непроперованих яєчниках. Овуляція відбулася в ураженому яєчнику у 22 випадках (31%; 95% ДІ 22-43%). Якщо припустити, що очікувана частота овуляції в обох яєчниках у здорових жінок однакова, ця різниця є статистично значущою ( $p=0,002$ ). Тобто фізіологічні механізми, що забезпечують овуляцію в яєчниках з ендометріюїдними кістами, порушені.

Згідно з даними інших звітів наявність у яєчниках ендометріюїдних кіст погіршує якість яйцеклітин, про що свідчать зменшені показники фертилізації та імплантації. Оскільки саме ендометріюїдні кісти зумовлюють зниження репродуктивної функції безплідних пацієнток, їх видалення може бути оптимальною стратегією лікування. Дійсно, за даними K. Nakagawa і співавт. (2007), лапароскопічне видалення ендометріюїдних кіст має значні переваги для безплідних пацієнток, у тому числі щодо покращення результатів вагітності.

Результати дослідження, проведеного Л.В. Адамян і співавт. (2009), свідчать про зменшення кількості як примордіальних, так і зростаючих фолікулів у яєчниках пацієнток з ендометріюїдними кістами.

залежність кількісного зниження від стадії поширення ендометріозу. Авторами зафіксовано велику кількість фолікулів з різними ознаками дегенерації (зміни форми і розміри межі фолікула, овоцита і його ядра, фолікулярних клітин; частково деконденсований хроматин, локалізований по всьому ядру; потовщення, розшарування, гіаліноз базальної мембрани фолікула; формування міжклітинних просторів; нечітка межа між шарами тканини внутрішньої і зовнішньої теки; фолікулярна рідина різної оптичної щільності, нерівномірне фарбування еозином; великі вакуолі в овоплазмі; дезорганізація клітин гранулози; зміни ширини прозорі оболонки). Зазначені зміни свідчать про порушення кількості та якості фолікулів і оцитів у досліджених гістологічних препаратах. Автори підкреслюють, що більшість досліджуваних фолікулів становили примордіальні і первинні 1-2-шарові фолікули. У частини жінок спостерігалось різке зменшення кількості фолікулів, аж до повної їх відсутності (не тільки у визначених полях зору, а й у всьому препараті).

Наші дані також підтверджують, що гістологічними особливостями фолікулярного апарату яєчників при ендометріюїдних кістах є скорочення кількості фолікулів в 1,84 раза, можливою є їх деформація або дистрофія.

В останніх дослідженнях було продемонстровано, що лапароскопічне видалення ендометріюїдних кіст асоціюється зі зменшенням оваріального резерву через надмірне видалення тканини яєчників і гемостаз шляхом біполярної коагуляції тканини яєчника (термічне пошкодження) або накладення швів (здавлювання місцевих тканин та місцева гіпоксія). Гістопатологічні дослідження показали небажаність видалення фрагментів поблизу ендометріюїдних кіст тканин яєчників при цистектомії, особливо небезпечних у ділянках, близьких до воріт яєчників. Водночас інші дослідники вважають, що лапароскопічна цистектомія при ендометріюїдних кістах із високотехнологічною хірургічною технікою не призводить до значного видалення та пошкодження оваріальної тканини й оваріального резерву.

L. Muzii і співавт. (2014) здійснили систематичний огляд на основі електронних пошуків публікацій у базах даних PubMed, MEDLINE і Embase до квітня 2014 р. з метою виявлення статей, присвячених оцінці кількості АФК до і після операції з приводу ендометріюїдних кіст у проперованих яєчниках порівняно з відповідними показниками у пацієнток із контралатеральними непроперованими яєчниками. Проаналізовано 13 досліджень із 24 (11 виключено через неоднорідність). Кількість АФК для оперованого яєчника істотно не змінилася після операції (середня різниця 0,10; 95% ДІ 1,45-1,65;  $p=0,90$ ). Зменшення кількості АФК для хворого яєчника порівняно з контралатеральним спостерігалось до операції, хоча різниця не була значущою (середня різниця -2,79; 95% ДІ від -7,10 до 1,51;  $p=0,20$ ). Після операції зафіксовано значно меншу кількість АФК порівняно з такою для контралатерального яєчника (середня різниця -1,40; 95% ДІ: -2,27 до -0,52;  $p=0,002$ ).

В.І. Краснопольський, С.Л. Горський (2009) показали, що при хірургічному лікуванні хворих з двобічними ендометріюїдними кістами будь-яких розмірів застосування методики фенестрації кісти з промиванням її порожнини і біполярною коагуляцією тільки візуально виявлених патологічних вогнищ на внутрішній поверхні капсули кісти забезпечує більшу ймовірність настання спонтанної вагітності та має більш сприятливий вплив на фолікулярний резерв.

A.D. Ebert і співавт. (2009) встановили, що желатиноподібний герметик на тромбіновій матриці є ефективним гемостатиком і попереджає пошкодження оваріального резерву. Водночас цей агент був пов'язаний з обструкцією тонкої кишки у деяких пацієнток, які перенесли гінекологічну операцію.

Показано, що введення вазопресину при лапароскопічному видаленні ендометріюїдних кіст забезпечує зниження частоти використання коагуляції і, таким чином, захист оваріального резерву.

У роботі X.H. Yang і співавт. (2014) виявлено, що призначення тримісячного курсу агоністів ГнРГ після двосторонньої лапароскопічної цистектомії з приводу ендометріюїдних кіст може сприяти покращенню показників настання вагітності, що залежить від клінічної стадії і віку пацієнтки, і зменшенню кількості рецидивів і впливу на оваріальний резерв.

Причинами скорочення оваріального резерву після лапароскопічної цистектомії з приводу ендометріюїдних кіст вважаються: інтенсивна коагуляція з метою гемостазу; пошкодження кровопостачання яєчників; надмірне видалення тканини яєчника навколо кісти з примордіальними фолікулами; використання хірургічних енергій з неконтрольованим поширенням у навколишні тканини; недосвідченість хірургів.

Агоністи ГнРГ є таргетними препаратами при лікуванні ендометріозу внаслідок інгібіції мітогенних факторів росту, неоангіогенезу, онкогенних факторів та інгібіторів апоптозу. Однак агоністи ГнРГ не впливають на розміри ендометріюїдних кіст яєчників, тому Міжнародна асоціація з ендометріозу вважала недоцільним призначення агоністів ГнРГ перед проведенням оперативного втручання. Водночас на XI Міжнародному конгресі з ендометріозу (Франція, 2011 р.) було рекомендовано проведення рандомізованих досліджень з вивчення доцільності призначення агоністів ГнРГ під час передопераційної підготовки пацієнток репродуктивного віку з ендометріюїдними кістами. Ця пропозиція базується на тому, що на тлі застосування агоністів ГнРГ полегшується виконання хірургічного втручання внаслідок відсутності функціональних кіст яєчників, інактивації яєчників і зниження їх вразливості при хірургічній травматизації, зменшення об'єму ендометріюїдної тканини, запальної реакції, васкуляризації капсули кісти, скорочення тривалості операції, полегшення адгезіолізу, зниження інтенсивності коагуляційного гемостазу, підвищення можливості збереження оваріального резерву.

Одним з найбільш несприятливих аспектів лікування ендометріюїдних кіст є рецидив захворювання після операції. Істотними факторами, пов'язаними з високою частотою подальших рецидивів, є попередні операції, медикаментозне лікування ендометріозу, найбільший розмір кісти понад 7 см і наявність тяжкого інфільтративного ендометріозу. Меншу предиктивну цінність має наявність двобічних ендометріюїдних кіст. Нижча частота рецидивів спостерігається при настанні вагітності після операції і застосуванні аГнРГ в якості ад'ювантної терапії.

Аналоги ГнРГ можуть діяти безпосередньо на клітини ендометрія та інгібувати їх ріст і проліферацію шляхом регулювання апоптозу ангіогенних механізмів. Клітини еутопічного ендометрія від пацієнток з ендометріозом демонструють підвищену швидкість проліферації і менш сприйнятливості до клітинної смерті внаслідок апоптозу порівняно з клітинами від жінок без цього захворювання. Слід зазначити, що аГнРГ інгібують проліферацію клітин і збільшують

швидкість апоптозу в культурі клітин еутопічного ендометрія через ефект, опосередкований збільшенням експресії проапоптотичних білків Bax і FasL і зменшенням експресії антиапоптотичного білка Bcl-2. Результати останніх досліджень свідчать, що аГнРГ зменшують вироблення VEGF-A і IL-1 $\beta$  в культурі клітин еутопічного ендометрія.

Нами проаналізовано результати лікування 199 жінок репродуктивного віку, проперованих лапароскопічним доступом з приводу ендометріюїдних кіст яєчників, які були рандомізовані в такі групи:

- група А (n=63) – не отримували будь-якого гормонального лікування до та після операції (група АІ (n=33) – з монолатеральними ендометріюїдними кістами; група АІІ (n=30) – з білатеральними ендометріюїдними кістами);

- група В (n=62) – отримували аГнРГ протягом 3 міс після операції (група ВІ (n=32) – з монолатеральними ендометріюїдними кістами; група ВІІ (n=30) – з білатеральними ендометріюїдними кістами);

- група С (n=74) – отримували аГнРГ упродовж 2 міс (дві ін'єкції депо-форм триптореліну або гозереліну) до і 3 міс після операції (група СІ (n=41) – з монолатеральними ендометріюїдними кістами; група СІІ (n=33) – з білатеральними ендометріюїдними кістами).

Аналіз отриманих результатів свідчить, що передопераційне призначення аГнРГ у пацієнток репродуктивного віку з ендометріюїдними кістами яєчників сприяє зниженню кровопостачання капсули кісти, зменшенню кровоточивості ранової поверхні ложа кісти при вишуванні і, відповідно, зниженню інтенсивності та тривалості коагуляційного гемостазу у 2,09 раза; загальної тривалості оперативного втручання – в 1,31 раза. На зниження активності ангіогенезу вказувало вірогідне зменшення вмісту VEGF у перитонеальній рідині в 1,58 раза і зниження експресії VEGF у стромі капсули кісти – в 1,20 раза; в залозистому епітелії – в 1,75 раза; у судинах – в 1,74 раза. Передопераційне використання аГнРГ також вірогідно сприяло зниженню процесів проліферації зі зменшенням кількості імунореактивних клітин до Ki-67 у стромі кіст в 1,20 раза; в залозистому епітелії – в 1,75 раза; у судинах – в 1,74 раза; EGF у стромі – у 3,38 раза на тлі збільшення кількості клітин у стані апоптозу в стромі в 1,09 раза; в залозистому епітелії – в 1,10 раза і в судинах – в 1,35 раза.

Періопераційне призначення аГнРГ у пацієнток з ендометріюїдними кістами порівняно з жінками без гормонального ведення періопераційного періоду вірогідно сприяло зниженню рівня ФСГ у сироватці периферичної крові в 1,12; ЛГ – в 1,18; Е<sub>2</sub> – в 1,30; П – в 1,22; Т – в 1,15 раза; збільшенню рівня АМГ в 1,19; інгібіну В – в 1,19, АФК – в 1,23 раза, що в сукупності забезпечувало підвищення частоти настання вагітностей в 1,60 раза, вагітностей, що закінчилися пологоми, – в 1,93 раза; частоти настання вагітностей у безплідних жінок – в 1,95 раза ( $p<0,04$ ), а також зменшення кількості рецидивів в 3,05 раза.

Періопераційне застосування аГнРГ у пацієнток з ендометріюїдними кістами порівняно з жінками, яким аГнРГ було призначено тільки після втручання, сприяло зниженню Т в сироватці периферичної крові в 1,09 раза, збільшенню рівня АМГ в 1,13 раза; інгібіну В – в 1,16 раза, що в сукупності забезпечувало збільшення частоти настання вагітностей в 1,27 раза і вагітностей, що закінчилися пологоми, – в 1,44 раза; а також зниження кількості рецидивів в 1,66 раза.