

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 618.11-006.2-089.168-037

**ГРУДНИЦКАЯ
Елена Николаевна**

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК
С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Минск 2011

Работа выполнена в ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Научный руководитель: **Воскресенский Сергей Львович**,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой акушерства и
гинекологии ГУО «Белорусская медицинская
академия последипломного образования»

Официальные оппоненты: **Герасимович Георгий Игнатьевич**,
заслуженный деятель науки Республики
Беларусь, доктор медицинских наук,
профессор кафедры акушерства и гинекологии
УО «Белорусский государственный
медицинский университет»

Занько Сергей Николаевич,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой акушерства и
гинекологии УО «Витебский ордена Дружбы
народов государственный медицинский
университет»

Оппонирующая организация: УО «Гродненский государственный
медицинский университет»

Защита диссертации состоится 18 мая 2011 г. в 10⁰⁰ часов на
заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при УО «Белорусский
государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск,
пр-т Дзержинского, 83; тел. 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский
государственный медицинский университет».

Автореферат разослан « ____ » _____ 2011 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций
кандидат медицинских наук



О. Н. Волкова

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) в разных географических регионах регистрируется у 3–10% женщин репродуктивного возраста, и на протяжении десятков лет не имеет тенденции к снижению (ESHRE/ASRM, 2003). Доминирующей проблемой для этих женщин является бесплодие. Лечение его консервативными методами, в том числе с применением самых современных лекарственных препаратов далеко не всегда оказывается успешным. Это вынуждает использовать более сложные лечебные технологии, а именно хирургические вмешательства на яичниках и методы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), (ESHRE/ASRM, 2008). При этом ЭКО рассматривается как последний уровень решения проблемы бесплодия, когда оперативное вмешательство по поводу СПКЯ оказалось неэффективным.

В настоящее время после операции на яичниках при СПКЯ беременность наступает у 10–30% женщин (Т.А. Назаренко, 2005), что означает, что 70–90% пациенток остаются бесплодными, несмотря на использование всех традиционных методов лечения. Анализ имеющихся данных об успешности хирургического лечения СПКЯ свидетельствует о разноплановом отношении исследователей к предоперационной подготовке и лечебно-реабилитационным мероприятиям в послеоперационном периоде. В то же время конечный результат любого хирургического вмешательства во многом определяется состоянием больной до операции и ведением послеоперационного периода. Кроме того, в большинстве случаев оперативное вмешательство на яичниках рассматривается как самостоятельный метод лечения синдрома, а не компонент комплексного лечения бесплодия, который должен быть тесно связан как с предшествующими, так и последующими терапевтическими мероприятиями.

В связи с этим исследование состояния организма до и после хирургической стимуляции овуляции для разработки рациональных способов повышения результативности хирургического лечения бесплодия, обусловленного СПКЯ, относится к актуальным проблемам гинекологии и тесно связано с проблемами демографии.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами. Тема диссертации утверждена на заседании Совета Государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия

последипломного образования» 24 октября 2007 г. (протокол № 10) согласно задачам, поставленным Национальной программой демографической безопасности и связана с исследованием возможности повышения фертильности пациенток с СПКЯ.

Диссертационная работа выполнена в Государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» и учреждении здравоохранения «Родильный дом Минской области» в рамках инициативной темы «Метаболическая активность соединительной и мышечной ткани у беременных» (№ госрегистрации 2008 545 от 14.04.2008 г.) в период с 2007 по 2008 гг.

Цель и задачи исследования

Цель исследования – повысить эффективность хирургического лечения пациенток с бесплодием, обусловленным СПКЯ, путем дифференцированного подхода к предоперационной подготовке и послеоперационной реабилитации.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие **задачи**:

1. Провести анализ клинических показателей состояния здоровья и репродуктивной функции у пациенток с бесплодием, обусловленным СПКЯ, до и после хирургического лечения и сравнить их с аналогичными показателями у фертильных женщин.

2. Выявить особенности взаимодействия эстрадиола и прогестерона со стероидным рецепторным аппаратом яичников у пациенток с бесплодием, обусловленным СПКЯ.

3. Определить содержание гликозаминогликанов и их фракций в цервикальной слизи у пациенток с бесплодием, обусловленным СПКЯ, до и после хирургического лечения на 8–10, 11–20 и 21–28 дни менструального цикла, а также установить прогностическую значимость использования полученных данных для оценки эффективности хирургического лечения СПКЯ.

4. Разработать и апробировать ультразвуковой метод выявления спаечного процесса в малом тазе, позволяющий на дооперационном этапе исключить или установить наличие перитонеального фактора бесплодия для своевременного и обоснованного принятия решения о сроках и объеме оперативного вмешательства у больных с бесплодием, обусловленным СПКЯ.

5. Разработать и внедрить в клиническую практику программу поэтапного лечения пациенток с бесплодием, обусловленным СПКЯ, основанную на дифференцированной предоперационной подготовке и послеоперационной реабилитации.

Объект исследования – женщины репродуктивного возраста с бесплодием, обусловленным СПКЯ, и фертильные женщины.

Предмет исследования – ткань яичника, цервикальная слизь, венозная кровь женщин репродуктивного возраста с бесплодием, обусловленным СПКЯ, и фертильных женщин.

Положения диссертационной работы, выносимые на защиту

1. Способность к зачатию при СПКЯ тесно связана с наличием у женщины сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии. Ее компенсация по клиническим, лабораторным и инструментально-аппаратным показателям повышает результативность хирургического лечения пациенток с бесплодием, обусловленным СПКЯ.

2. Бесплодие у пациенток с СПКЯ тесно связано с нарушением экспрессии рецепторов к эстрадиолу и прогестерону в яичниках. При ановуляторных циклах в клетках стенок фолликулов прогестероновые рецепторы остаются свободными, а в клетках стромы изменяется экспрессия как прогестероновых, так и эстрадиоловых рецепторов.

3. Гликозаминогликановый состав цервикальной слизи адекватно отражает состояние фертильности женщины. Его нормализация в послеоперационном периоде свидетельствует о повышении вероятности наступления беременности в 2,3 раза, по сравнению с теми, у кого он не пришел к норме. Гликозаминогликановый компонент цервикальной слизи может использоваться как прогностический критерий положительного эффекта хирургического лечения пациенток с бесплодием, обусловленным СПКЯ.

4. Разработанный метод диагностики спаек в малом тазе при помощи ультразвукового исследования (эхопельвиоскопия) позволяет на предоперационном этапе уточнить объем и тактику хирургического лечения пациенток с бесплодием, обусловленным СПКЯ. Диагностическая чувствительность метода составляет $80 \pm 6,7\%$, диагностическая специфичность $97 \pm 2,8\%$, а диагностическая эффективность $94 \pm 3,9\%$.

5. Программа поэтапного лечения пациенток с бесплодием, обусловленным СПКЯ, включает терапию метаболических нарушений, сопутствующей экстрагенитальной и генитальной патологии, гормональных отклонений в репродуктивной системе, медикаментозную и хирургическую стимуляцию овуляции, а также комплекс послеоперационных мероприятий, что позволяет корректировать большинство известных звеньев патогенеза СПКЯ. Все вышеперечисленное обеспечивает повышение вероятности наступления беременности в послеоперационном периоде у пациенток с бесплодием, обусловленным СПКЯ, в 2,5 раза.

В положениях выносимых на защиту отражены: влияние коррекции сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии до операции на восстановление фертильности у пациенток с бесплодием, обусловленным СПКЯ, после хирургического лечения; патогенетические механизмы нарушения фолликулогенеза у женщин с СПКЯ и бесплодием, обусловленные изменениями экспрессии рецепторов к прогестерону и эстрадиолу в клетках стенок фолликулов и стромы яичников; различия в уровне общих гликозаминогликанов (ГАГ) и их фракций в цервикальной слизи у пациенток с бесплодием, обусловленным СПКЯ, и фертильных женщин, а так же прогностические критерии эффективности восстановления репродуктивной функции после проведенного хирургического лечения бесплодия, обусловленного СПКЯ, на основании содержания общих ГАГ и их фракций в цервикальной слизи; новый метод дооперационной диагностики перитонеального фактора бесплодия – эхопельвиоскопия; программа поэтапного лечения пациенток с бесплодием, обусловленным СПКЯ, включающая дифференцированную предоперационную подготовку и специальную послеоперационную реабилитацию.

Личный вклад соискателя. Основные этапы диссертационной работы являются результатом самостоятельно проведенного исследования. Автором лично выполнен: патентно-информационный поиск, анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, сформулированы цель, задачи, выбраны и апробированы методики исследования; сформированы группы женщин для обследования; осуществлен забор биологического материала для выполнения исследований; создана база результатов полученных данных на электронном и бумажном носителях; выполнена статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов исследования. Автором также осуществлено динамическое наблюдение и лечение пациенток до и после операции. Автором предложены теоретические обоснования полученных результатов, выдвинутых на защиту научных положений и выводов, которые представлены в виде научных публикаций, диссертации и автореферата. Личный вклад соискателя в подготовку докладов и материалов для печати в соавторстве составил для докладов – до 70–75%, для статей и материалов конференций – до 80–90%.

Идея автора о влиянии сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии на восстановление фертильности у пациенток с бесплодием, обусловленным СПКЯ, была подтверждена при лечении группы пациенток, на базе гинекологического отделения УЗ «РДМО», при личном участии в операциях диссертанта совместно

с Н.М. Корниевичем, И.Р. Тишуком, А.В. Обуховичем. Предположение о влиянии состояния рецепторов к эстрадиолу и прогестерону в яичниках на фолликулогенез у пациенток с бесплодием, связанным с СПКЯ, принадлежит лично автору. В статьях, написанных в соавторстве с С.Л. Воскресенским и под его руководством, проведена теоретическая проработка, рассматриваемых в диссертации вопросов. Под руководством Т.Э. Владимирской и И.В. Тарасюка и при личном участии соискателя выполнены все этапы иммуногистохимического исследования биоптатов яичников, в том числе для определения рецепторов к эстрадиолу и прогестерону в клетках стенок фолликулов и стромы яичников. Разработка ультразвукового способа диагностики перитонеального фактора бесплодия – эхопельвиоскопии, а также клиническая апробация метода проведена при участии И.Г. Шорох, Н.М. Ивушкиной, П.Л. Мосько на базе УЗ «РДМО». Все биохимические исследования гликозаминогликанов в цервикальной слизи выполнены под руководством Т.А. Сержан на базе клиничко-диагностической лаборатории УЗ «РДМО» лично соискателем. Совместная работа с соавторами отражена в опубликованных материалах.

Апробация результатов диссертации. Основные результаты исследований, включенные в диссертационную работу, доложены на заседании «Ассоциации акушеров-гинекологов и неонатологов» в 2008 г. (Минск); обучающем семинаре для врачей Минской области «Заболевания эндокринной системы и беременность» 2008 г. (Минск); Республиканском семинаре «Достижения медицины» 2010 г. (Минск).

Опубликованность результатов диссертации. По материалам диссертационного исследования опубликовано 10 печатных научных работ. Из них 7 научных статей (6 из которых в рецензируемых журналах, 1 – в единоличном авторстве) общим объемом 2,7 авторских листа; 3 статей в материалах конференций, из которых 1 в сборнике СНГ.

Опубликовано учебно-методическое пособие «Лечение бесплодия у пациенток с СПКЯ и ожирением» (утверждено на основании решения Совета ГУО «БелМАПО» 15.04.2009 г., протокол №3). Получено 2 патента: пат. С1 ВУ, МПК А 61В 8/06. «Способ выявления спаек в области придатков»; пат. С1 ВУ, МПК А 61В 17/42, А 61В 8/00. «Способ выявления нарушения проходимости маточной трубы». Разработана инструкция по применению «Метод диагностики перитонеального фактора бесплодия при помощи ультразвукового исследования» регистрационный номер №087-0909 (утверждена МЗ 17.09.2009 г.).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, общей характеристики работы, 5 глав, заключения, библиографического списка, включающего 207 использованных

источников информации (из них 92 иностранных) и 14 собственных публикаций автора. Объем диссертации составляет 140 страниц (включая 95 страниц основного текста) 15 рисунков, 23 таблицы, библиографический список и 9 приложений составили 45 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Проведено динамическое проспективное обследование 151 женщины фертильного возраста.

Основную группу составили пациентки (n=38) с бесплодием, обусловленным СПКЯ, которые были пролечены по разработанной нами программе поэтапной терапии, включавшей дифференцированную предоперационную подготовку, хирургическое вмешательство на яичниках и послеоперационную реабилитацию.

В группу сравнения вошли пациентки (n=90) с бесплодием, обусловленным СПКЯ, также пролеченные хирургическим методом без дифференцированной предоперационной подготовки и специальной послеоперационной реабилитации.

Контрольную группу составили фертильные женщины (n=23) без СПКЯ, которые на момент обследования в анамнезе имели роды и воспитывали рожденных ими детей.

По результатам лечения основная группа оказалась неоднородной. У одних пациенток беременность наступила (подгруппа А, n=22), у других – нет (подгруппа Б, n=16).

Различия по клинико-лабораторному статусу между этими двумя подгруппами женщин легли в основу прогноза наступления беременности после хирургического вмешательства. Различия между пациентками основной группы и группы сравнения позволили оценить эффективность предложенной программы поэтапного лечения бесплодия у пациенток с СПКЯ.

Диагноз «Синдром поликистозных яичников» устанавливался пациенткам согласно критериям, утвержденным в 2003 году в Роттердаме.

В процессе настоящего исследования, у женщин, включенных в основную и контрольную группу, использованы следующие методы обследования: клинические методы, включая тесты функциональной диагностики; лабораторные методы (определение центральных и периферических гормонов репродуктивной системы; исследование состояния стероидного рецепторного аппарата в биоптатах яичников; определение содержания гликозаминогликанов в цервикальной слизи);

инструментально-аппаратные (ультразвуковое исследование матки, шейки матки, яичников; эхопельвиоскопия; доплерометрическое исследование параметров кровотока в органных сосудах матки и яичников); лечебно-диагностические лапароскопии.

Центральные и периферические гормоны в сыворотке венозной крови определяли с помощью иммуноферментного анализа на полуавтоматическом анализаторе «Multiscan» (Финляндия).

Исследование состояния стероидного рецепторного аппарата в биоптатах яичников выполняли иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител к рецепторам эстрадиола и прогестерона (Anti-Human ER-рецептор, clon 1D5 и Anti-Human PR-рецептор, clon PgK 636, Дания). Материал для исследования в основной группе получали при хирургическом лечении бесплодия, в контрольной группе – во время операций в связи с апоплексией яичника.

Гликозаминогликаны (ГАГ), общие и их фракции (I, II, III), в цервикальной слизи исследовали методом Н. Greiling на 8–10, 11–20 и 21–28 дни менструального цикла, которые соответствовали первой фазе, периовуляторному периоду и второй фазе менструального цикла фертильных женщин.

Ультразвуковое исследование матки, шейки матки и яичников с измерением кровотока в сосудах матки и яичников выполнено на аппаратах Voluson 730 (Австрия), Simens G60 (Германия) согласно инструкции МЗ РБ «Унифицированные ультразвуковые исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза, плода, поверхностных органов, головного мозга и тазобедренных суставов у детей, сердца и сосудов (показания, оборудование, технические характеристики, протоколы)».

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием U-критерия Манна–Уитни (Mann–Whitney), для независимых групп и критерия Уилкоксона (Wilcoxon) для зависимых (ненормальное распределение данных и малочисленность групп). Для сравнения качественных данных применили двухсторонний критерий Фишера (Fisher, two-tailed). Для сравнения двух независимых групп по качественному признаку и оценки воздействия факторов использовали также такой показатель, как отношение шансов – отношение шансов события в одной группе к шансам данного события в другой. Для оценки эффективности предложенного метода рассчитывали диагностическую чувствительность, диагностическую специфичность и диагностическую эффективность.

Результаты собственных исследований

Результаты показателей функционирования репродуктивной системы у женщин с СПКЯ до и после хирургического лечения. До оперативного лечения у пациенток основной группы с бесплодием, обусловленным СПКЯ, нерегулярный менструальный цикл отмечен у 32 (84±5,9%) женщин. По данным симптома зрачка, натяжения цервикальной слизи, КПИ у всех пациенток основной группы выявлены ановуляторные циклы, по данным температурного теста – у 36 (95±3,5%) пациенток (при сравнении с контрольной группой $p<0,05$). После операции у женщин с СПКЯ отмечена нормализация менструального цикла по временным параметрам и тестам функциональной диагностики, за исключением температурного теста, который указывал на ановуляцию у 23 пациенток (61±7,9%), (при сравнении с контрольной группой $p<0,05$).

До операции при доплерометрическом исследовании кровотока в сосудах при СПКЯ имела место более высокая резистентность (ИР), но более низкая максимальная систолическая скорость кровотока (МССК) по сравнению с фертильными женщинами ($p<0,05$). После операции у пациенток с СПКЯ показатели кровотока в сосудах яичников стали такими же, как и у фертильных женщин ($p>0,05$). Однако изменения в кровотоке оказались идентичными в группах пациенток ставших и не ставших беременными ($p>0,05$).

Также были установлены статистически значимые различия по содержанию ЛГ, тестостерона, пролактина, прогестерона между основной и контрольной группой ($p<0,05$) и нормализация показателей после операции. Однако полученные данные не могут быть использованы в качестве прогностических критериев успешности выполненного хирургического лечения, так как все вариации полученных значений находились в пределах лабораторной нормы колебаний уровня гормонов.

Состояние стероидного рецепторного аппарата яичников исследовали у 15 пациенток с бесплодием, обусловленным СПКЯ, и у 6 фертильных женщин. Согласно полученным данным взаимодействие эстрадиола и прогестерона с рецепторами стромы яичников и стенок фолликулов, а также при синдроме и у фертильных женщин было различным.

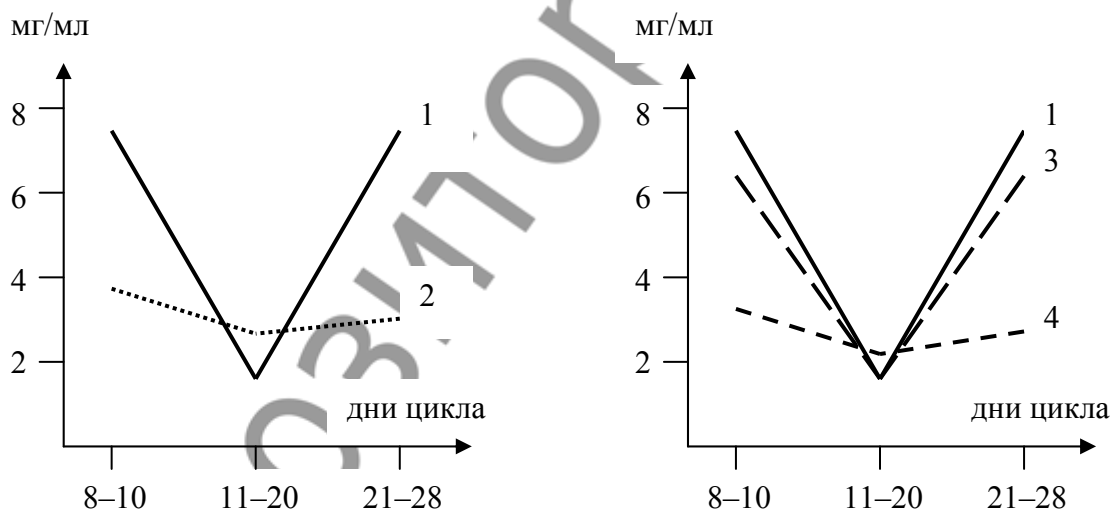
При СПКЯ в клетках стромы яичников экспрессия реакции рецептор-антитело, как к прогестерону, так и эстрадиолу, была существенно выше, чем у фертильных женщин. Реакция взаимодействия рецепторов в клетках стенок фолликулов с прогестероном при СПКЯ была инвертирована по отношению к контролю, хотя с эстрадиолом особенностей взаимодействия выявлено не было.

Содержание гликозаминогликанов (ГАГ) в цервикальной слизи у пациенток основной группы до выполнения оперативного лечения на 8–10, 11–20, 21–28 дни менструального цикла достоверно различалось по сравнению с пациентками контрольной группы ($p < 0,05$).

У тех женщин с СПКЯ, у которых беременность так и не наступила (подгруппа Б), концентрация общих ГАГ и их фракций в цервикальной слизи была существенно ниже, как по отношению к контролю, так и по отношению к тем женщинам с СПКЯ, у которых беременность наступила (подгруппа А). Различия содержания общих ГАГ между результатами исследования в подгруппе Б и контролем, а также подгруппами А и Б были статистически достоверны ($p < 0,05$).

Цервикальная слизь пациенток, у которых проводимое лечение оказалось нерезультативным (подгруппа Б) по отношению к контролю, содержала мало ГАГ на 8–10 и 21–28 дни менструального цикла, но слишком много на 11–20 день менструального цикла, а по отношению к показателям подгруппы А, имело место выраженное снижение общих ГАГ на 8–10 дни менструального цикла.

В подгруппе А уровни ГАГ и их фракций максимально приблизились к значениям группы контроля и статистически стали равноценными ($p > 0,05$), (рисунок 1).



1 – фертильные женщины; 2 – СПКЯ; 3 – беременность наступила после операции;
4 – нет беременности после операции

Рисунок 1 – Содержание гликозаминогликанов в цервикальной слизи

В подгруппе А хирургическая стимуляция приводила к нормализации содержания ГАГ в цервикальной слизи и, соответственно, к появлению фертильности. В подгруппе Б после операции также наблюдались изменения показателей в направлении нормализации численных значений

концентрации ГАГ в слизи. Но они были статистически незначимы ($p > 0,05$) по отношению к исходным значениям и не достигали статистического равенства по отношению к группе контроля ($p < 0,05$).

При этом после операции в подгруппе А соотношение общих ГАГ на 8–10, 11–20 и 21–28 дни цикла стало 4,4 : 1,0 : 4,3, в подгруппе Б – 1,4 : 1,0 : 2,0, в контрольной группе – 5,3 : 1,0 : 5,4 соответственно.

Новые возможности в прогнозировании эффективности хирургического лечения пациенток с бесплодием обусловленным СПКЯ. Мы рассчитали вероятность наступления беременности – отношение шансов (доверительный интервал, 95%) в подгруппах А и Б в зависимости от содержания в цервикальной слизи общих ГАГ и их фракций на 8–10 день первого восстановившегося после операции менструального цикла.

Оказалось, что при содержании в цервикальной слизи на 8–10 день в первом восстановившемся после операции менструальном цикле, общих ГАГ 3,5 мг/л и более, I фракции (Хс А+В) 1,5 мг/л и более, III фракции (Кс, Гс, Г) 0,8 мг/л и более вероятность наступления беременности у пациенток, прооперированных по поводу СПКЯ, увеличивается в 23 раза, при содержании II фракции (Хс С) 1,5 мг/л и более – в 11 раз.

Новый способ диагностики перитонеального фактора бесплодия при помощи ультразвукового исследования – эхопельвиоскопия. Почти половина пациенток группы сравнения, 36 (40±5,2%), имели высокий риск развития перитонеального фактора бесплодия в связи с перенесенными ранее внутриматочными вмешательствами и воспалительными процессами репродуктивных органов. Для диагностики спаечного процесса в малом тазе и уточнения объема предстоящего хирургического вмешательства этим женщинам была проведена эхопельвиоскопия.

Диагностическая чувствительность метода составила 80±6,7%, диагностическая специфичность 97±2,8%, а диагностическая эффективность – 94±3,9%.

Возможности повышения эффективности хирургической стимуляции овуляции у пациенток с бесплодием, обусловленным СПКЯ. Согласно полученным данным наступление беременности после хирургического лечения СПКЯ, выполненного вне общей программы лечения патологии, в среднем можно ожидать лишь у одной из четырех прооперированных женщин (23±4,4%). При этом, если оперативное вмешательство было выполнено на фоне сопутствующей генитальной или экстрагенитальной патологии, то возможность наступления беременности уменьшается еще, по крайней мере, в 2 раза и составляет 12±4,6%.

В то же время, если рассматривать хирургическое вмешательство не как самостоятельный метод лечения СПКЯ, а как элемент комплексной программы терапии бесплодия, включающий этапы дифференцированной предоперационной подготовки и послеоперационной реабилитации (рисунок 2), то положительный результат хирургического лечения в виде наступления беременности можно ожидать в $58 \pm 6,1\%$. что в 2,5 раза чаще ($p=0,0004$), чем при традиционном подходе.

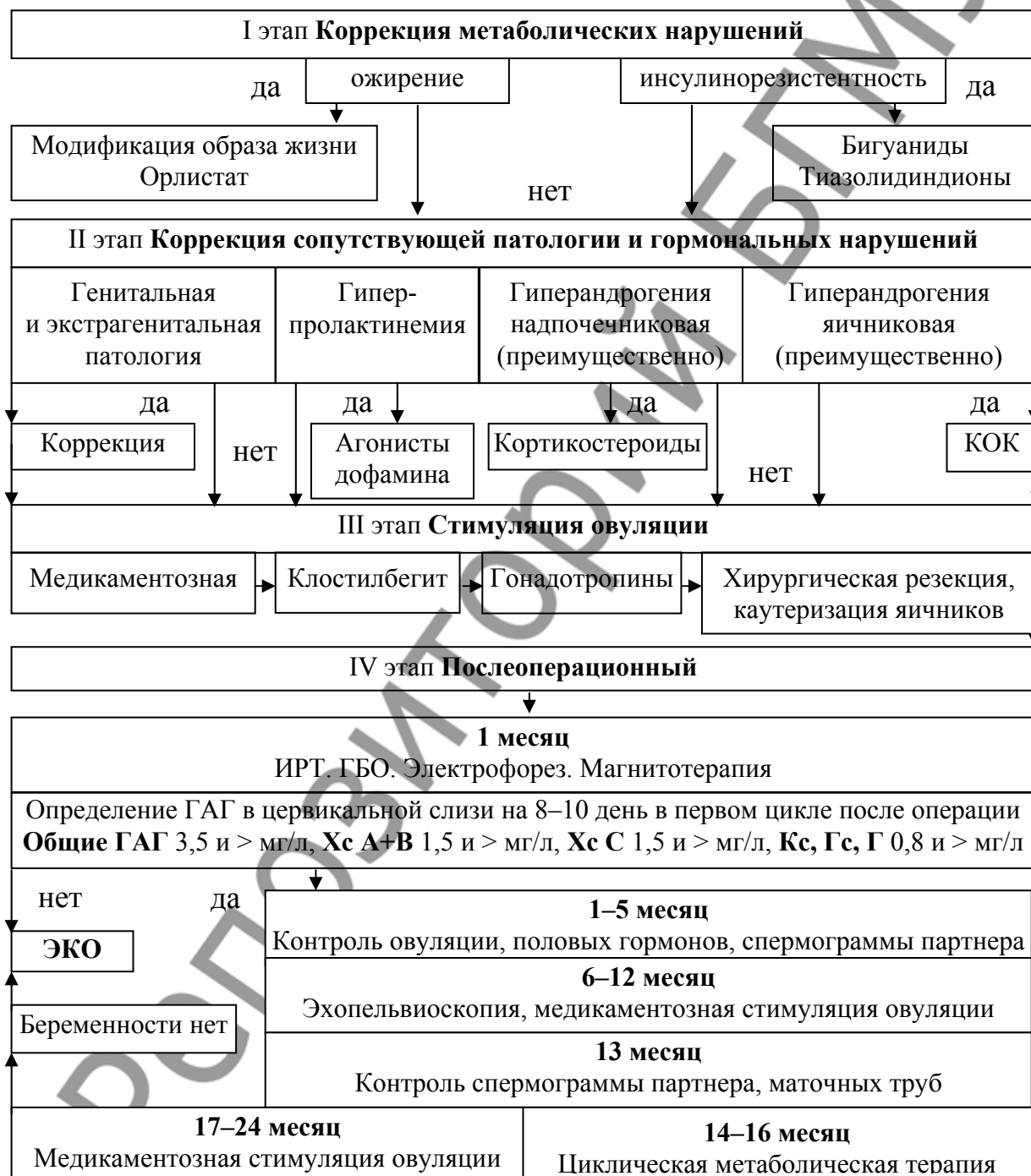


Рисунок 2 – Программа поэтапного лечения бесплодия, обусловленного СПКЯ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. У женщин с бесплодием, обусловленным СПКЯ, обнаружены нарушения в продукции центральных и периферических гормонов репродуктивной системы и в кровотоке яичников по сравнению с фертильными женщинами. Хирургическое лечение этих женщин нормализовало менструальный цикл по длительности и регулярности. При этом восстановление овуляции по результатам изменения свойств цервикальной слизи (симптом зрачка, натяжение цервикальной слизи) и КПИ произошло у $95\pm 3,5\%$, а по данным температурного теста у $21\pm 6,6\%$ пациентки. До операции установлены статистически значимые различия по содержанию ЛГ, тестостерона, пролактина, прогестерона между основной и контрольной группой ($p < 0,05$). После операции различий по содержанию гормонов в сыворотке крови между фертильными женщинами и пациентками с СПКЯ не выявлены ($p > 0,05$). До операции в сосудах яичников при СПКЯ имела место более высокая резистентность, но более низкая максимальная систолическая скорость кровотока по сравнению с фертильными женщинами ($p < 0,05$). После операции у пациенток с СПКЯ показатели кровотока в сосудах яичников стали такими же, как и у фертильных женщин ($p > 0,05$), что может быть связано как с уменьшением объема органа, так и с изменением общего гормонального фона во всем организме. Послеоперационные изменения в гормональном фоне и кровоснабжении яичников являются важными для восстановления овуляций, но не достаточными для наступления беременности.

Анализ данных состояния здоровья пациенток с бесплодием, обусловленным СПКЯ, показал, что дооперационная коррекция имеющихся у пациенток генитальных и экстрагенитальных нарушений повышает результативность хирургического лечения по факту наступления беременности в три раза: с $12\pm 4,6\%$ до $37\pm 7,6\%$ ($p < 0,05$).

Возможный период наступления беременности после оперативного лечения ограничивается 24 месяцами. Поэтому этот период времени необходимо использовать максимально полноценно для послеоперационной реабилитации. Наибольшее количество беременностей следует ожидать в первые 6 месяцев после операции – от $48\pm 5,3\%$ до $64\pm 10,5\%$. По истечении 24 месяцев возможность наступления беременности становится чрезвычайно низкой [3, 5].

2. У фертильных женщин экспрессия рецепторов к эстрадиолу и прогестерону в фолликулах и в строме яичников различается ($p < 0,05$).

В клетках стенки фолликула все эстрогеновые и прогестероновые рецепторы связаны эндогенными гормонами, в клетках стромы часть из них остается свободной, то есть потенциально активной.

Наиболее значимые изменения в экспрессии рецепторов при СПКЯ в клетках стенки фолликула относятся к их взаимодействию с прогестероном. По отношению к фертильным женщинам характер взаимодействия инвертируется. У всех фертильных женщин рецепторы блокируются эндогенным прогестероном, а при СПКЯ у значительной части ($93 \pm 6,8\%$) пациенток они остаются свободными ($p < 0,05$), что может быть связано с нарушением диффузии прогестерона через клеточные мембраны.

В строме яичников направленность реакции взаимодействия рецептор-гормон как для эстрадиола, так и прогестерона у больных СПКЯ и фертильных женщин совпадает: положительная или преимущественно положительная ($p > 0,05$). Однако при СПКЯ существенно меняется характер взаимодействия «гормон–рецептор». Преобладающей при СПКЯ становится умеренная или выраженная реакция – $53 \pm 13,3\%$ – против слабой в норме – $27 \pm 11,8\%$.

Нарушения во взаимодействии стероидных гормонов с рецепторным аппаратом яичников может выступать в качестве одной из прямых причин ановуляции при данном синдроме, а также влиять на выброс гипофизарных гормонов [6].

3. Уровень содержания ГАГ в цервикальной слизи фертильных женщин связан и с временными характеристиками менструального цикла, и с наступлением овуляции. На 8–10 и 21–28 дни менструального цикла концентрация ГАГ в 4–6 раз выше ($p < 0,05$), чем на 11–20 дни: для общих ГАГ (Ме (25%–75%)) на 8–10 дни – 7,4 (4,5–14,0), на 11–20 дни – 1,4 (0,6–1,8), на 21–28 дни менструального цикла – 7,5 (3,7–16,9) мг/л.

При бесплодии, обусловленном СПКЯ, концентрация полисахаридов остается низкой на всем протяжении цикла, а на 8–10 и 21–28 дни менструального цикла составляет лишь 53% и 35% от концентрации общих ГАГ фертильных женщин соответственно. В послеоперационном периоде гликозаминогликановая составляющая цервикальной слизи приближается к таковой у фертильных женщин. Но это отмечено преимущественно у тех, у кого в последующем наступила беременность. Содержанию общих ГАГ на 8–10 день цикла 3,5 мг/л и более, I фракции (Хс А+В) 1,5 мг/л и более, III фракции (Кс, Гс, Г) 0,8 мг/л и более сопутствует увеличение вероятности наступления беременности в 23 раза, а концентрации II фракции (Хс С) 1,5 мг/л и более – в 11 раз.

Сохраняющийся на протяжении менструального цикла недостаток и дисбаланс общих ГАГ и их фракций в цервикальной слизи указывает на вероятное сохранение infertility после проведенного хирургического лечения и целесообразность планирования ЭКО.

Вероятным регулятором полисахаридного состава цервикальной слизи можно считать ЛГ. Повышенному уровню ЛГ сопутствует низкая концентрация ГАГ в цервикальной слизи. Поэтому гликозаминогликановый состав слизи может выступать маркером овуляторного менструального цикла и степени выраженности эндокринных нарушений при СПКЯ [7].

4. На лечение бесплодия, обусловленного СПКЯ, в том числе и в сочетании с сопутствующими факторами бесплодия (в частности с перитонеальным) затрачиваются большие лечебно-диагностические, а так же денежные ресурсы. Отрицательный результат восстановления фертильности у части женщин с бесплодием и СПКЯ может быть связан с не диагностированным спаечным процессом в малом тазе и увеличить время до наступления желанной беременности.

Разработанная в процессе данной работы ультразвуковая методика эхопельвиоскопии позволяет диагностировать перитонеальный фактор бесплодия на дооперационном этапе с диагностической эффективностью – $94\pm 3,9\%$, специфичностью – $97\pm 2,8\%$ и чувствительностью – $80\pm 6,7\%$ [4, 8–10, 12, 14].

5. Нормализация подавляющего большинства клинических, лабораторных, функциональных показателей, характерных для пациенток с бесплодием, обусловленным СПКЯ, (нерегулярные и редкие менструации, ановуляция, гиперандрогения, избыточный объем яичников, измененные ультразвуковые доплерометрические характеристики матки и яичников) после хирургического лечения не дает гарантии наступления беременности. В действительности, последняя может наступить лишь у 23–24 из 100 оперированных пациенток. Конечный результат может быть повышен в 2,5 раза (58–60 беременностей на 100 операций) благодаря разработанной в ходе выполнения данной работы программе поэтапной коррекции патогенетических звеньев СПКЯ и обусловленным им бесплодием.

Сложность патогенеза СПКЯ обязывает к этапности в лечении этой патологии. Применение новых средств терапии целесообразно только в том случае, если на предыдущем этапе достигнута коррекция патологии, которая в настоящий момент оказывает наиболее выраженное отрицательное действие на репродуктивную систему пациентки. Без устранения патологии текущего этапа теряется смысл в последующих

лечебных действиях, поскольку не скорректированная патология останется, и она сохранит статус бесплодия. Каждый следующий этап программы выполняется при отсутствии беременности по завершении предыдущего. Этапы программы включают коррекцию метаболических нарушений, сопутствующей экстрагенитальной и генитальной патологии, гормональных нарушений, медикаментозную и хирургическую стимуляцию овуляции, а также комплекс послеоперационных реабилитационных мероприятий [1, 2, 11].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Важным элементом при устранении у пациенток бесплодия, обусловленного СПКЯ, является терапия сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии. Ее коррекция до хирургического лечения увеличивает в 3 раза результативность комплексной терапии бесплодия, обусловленного СПКЯ. В связи с этим на дооперационном этапе пациентки с СПКЯ должны быть обследованы в отношении активности патологических процессов всех имевшихся в анамнезе заболеваний, а при необходимости проконсультированы специалистами соответствующего профиля.

2. В качестве положительного прогностического критерия эффективности выполненного хирургического лечения у пациенток с бесплодием, обусловленным СПКЯ, рекомендуется определение в цервикальной слизи содержания ГАГ. Концентрация общих ГАГ 3,5 мг/л и более, I фракции (Хс А+В) 1,5 мг/л и более, II фракции (Хс С) 1,5 мг/л и более, III фракции (Кс, Гс, Г) 0,8 мг/л и более на 8–10 день первого восстановившегося после операции менструального цикла является благоприятным прогностическим признаком последующего наступления беременности.

3. Интенсивная терапия, направленная на обеспечение полноценной овуляции, с контролем фолликулогенеза должна начинаться с первого послеоперационного менструального цикла, поскольку половина из всех беременностей наступает в первые 6 месяцев после операции, а период фертильности после хирургической стимуляции овуляции ограничен 24 месяцами.

4. Наличие перитонеальных спаек, как одного из факторов бесплодия у женщин с СПКЯ, и связанных с ними определения объема и тактики хирургического вмешательства на дооперационном этапе определяется с помощью эхопельвиоскопии. Применение этого метода также оправдано в послеоперационном периоде в случае отсутствия беременности у пациенток в течение 6 месяцев после операции для

решения вопроса об использовании вспомогательных репродуктивных технологий: инструкция по применению «Метод диагностики перитонеального фактора бесплодия при помощи ультразвукового исследования» регистрационный номер № 087-0909, утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь 17.09.2009 г., патент С1 ВУ, МПК А 61В 8/06. «Способ выявления спаек в области придатков».

5. Для организации процесса лечения бесплодия, обусловленного СПКЯ, рекомендуется использовать разработанную нами программу поэтапной коррекции патогенетических звеньев инфертильности, повышающую вероятность наступления беременности в процессе лечения в 2,5 раза. Каждый следующий этап программы выполняется при отсутствии беременности, по завершении предыдущего. Этапы программы включают коррекцию метаболических нарушений, сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии, гормональных нарушений, медикаментозную и хирургическую стимуляцию овуляции, а также комплекс послеоперационных реабилитационных мероприятий.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах

1. Грудницкая, Е.Н. Лечение ожирения и восстановление фертильности у женщин с синдромом поликистозных яичников (обзор литературы) / Е.Н. Грудницкая, С.Л. Воскресенский // Медицина. – 2009. – № 2. – С. 17–21.

2. Грудницкая, Е.Н. Восстановление фертильности у женщин с ожирением при синдроме поликистозных яичников / Е.Н. Грудницкая, С.Л. Воскресенский // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2009. – № 3. – С. 71–84.

3. Эффективность хирургической стимуляции овуляции у пациенток с синдромом поликистозных яичников / Е.Н. Грудницкая, С.Л. Воскресенский, Н.М. Корниевич, А.В. Обухович, И.Р. Тишук // Медицина. – 2009. – № 4. – С. 79–81.

4. Эхопельвиоскопия в диагностике перитонеального фактора бесплодия / С.Л. Воскресенский, Е.Н. Грудницкая, И.Г. Шорох, П.Л. Мосько, Н.М. Ивушкина // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2009. – № 5. – С. 47–51.

5. Грудницкая, Е.Н. Результаты хирургической стимуляции овуляции у пациенток с синдромом поликистозных яичников / Е.Н. Грудницкая // Медицинская панорама. – 2009. – № 8. – С. 36–38.

6. Экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в яичнике при синдроме поликистозных яичников / С.Л. Воскресенский, Е.Н. Грудницкая, И.В. Тарасюк, Т.Э. Владимирская // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2010. – № 4. – С. 29–38.

7. Критерии эффективности хирургического лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников в зависимости от количества гликозаминогликанов в цервикальной слизи / С.Л. Воскресенский, Е.Н. Грудницкая, Т.А. Сержан, В.С. Камышников, Е.Т. Зубовская, В.П. Кириленко // Репродуктивное здоровье в Беларуси. – 2010. – № 4. – С. 64–72.

Материалы научных конференций

8. Шорох, И.Г. Опыт применения динамической эхогистеросальпингоскопии (ДЭГСС) в диагностике трубного и перитонеального факторов бесплодия / И.Г. Шорох, Е.Н. Грудницкая // Лучевая диагностика: настоящее и будущее: Материалы V съезда специалистов лучевой диагностики Республики Беларусь, Гомель,

18 ноября 2005 г. / Гомельск. мед. инст.; под ред. А.М. Михайлова [и др.]. – Гомель, 2005. – С. 307–311.

9. Воскресенский, С.Л. Применение ультразвукового исследования для диагностики перитонеального фактора бесплодия / С.Л. Воскресенский, Е.Н. Грудницкая, И.Г. Шорох // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. и материалов науч.-практ. конф., 19 нояб. 2009 г., Минск / редкол.: К.У. Вильчук [и др.]. – Минск: Медисонт, 2009. – С. 59–63.

10. Грудницкая, Е.Н. Применение ультразвукового исследования для диагностики перитонеального фактора бесплодия / Е.Н. Грудницкая, С.Л. Воскресенский, И.Г. Шорох // Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты: материалы Всероссийского конгресса, Москва, 29 марта 2010 г. / Москва, РАМН; редкол.: Г.Т. Сухих [и др.]. – Москва, 2010. – С. 89–90.

Прочие публикации

11. Лечение бесплодия у пациенток с СПКЯ и ожирением: учеб.-метод. пособие / Е.Н. Грудницкая, С.Л. Воскресенский; БелМАПО. – Минск: БелМАПО, 2009. – 20 с.

Полученные патенты

12. Способ выявления спаек в области придатков: пат. 13098 Респ. Беларусь, МПК А 61В 8/06 / Е.Н.Грудницкая, И.Г. Шорох; заявитель ГУ БелМАПО. – № а 200080521; заявл. 21.04.2008; опубл. 30.04.2010 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2010. – № 2. – С. 55.

13. Способ выявления нарушения проходимости маточной трубы пат. 13360 Респ. Беларусь, МПК А 61В 17/42, А 61В 8/0 / Е.Н. Грудницкая, И.Г. Шорох; заявитель ГУ БелМАПО. – № а 200080394; заявл. 31.03.2008; опубл. 03.06.2010 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2010. – № 3. – С. 55.

Инструкции

14. Метод диагностики перитонеального фактора бесплодия при помощи ультразвукового исследования: инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 17.09.2009 г. / сост. С.Л. Воскресенский, Е.Н. Грудницкая, И.Г. Шорох // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний : сб. инструкт.-метод. док. – Минск, 2009. – Т. 5. – С. 141–144.

РЭЗІЮМЭ

Грудніцкая Алена Мікалаеўна Прагнастычныя крытэрыі эфектыўнасці хірургічнага лячэння пацыентак з сіндромам палікістозных яечнікаў

Ключавыя словы: сіндром палікістозных яечнікаў, бясплоднасць, рэцэптары да эстрадыёлу і прагестэру, яечнік, глікозамінагліканы, цэрвікальная слізь.

Мэта даследавання: павысіць эфектыўнасць хірургічнага лячэння пацыентак з бясплоднасцю, абумоўленай СПКЯ, шляхам дыферэнцыраванага падыходу да перадаперацыйнай падрыхтоўкі і пасляоперацыйнай рэабілітацыі.

Метады даследавання: клінічны, імунагістахімічны, біяхімічны, ультрагукавы, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: устаноўлена значнасць уплыву суправаджальнай генітальнай і экстрагенітальнай паталогіі ў жанчын з СПКЯ на магчымасць наступлення цяжарнасці пасля хірургічнага ўмяшання на яечніках; даказана неабходнасць даоперацыйнай карэкцыі выяўленых парушэнняў здароўя; устаноўлена дачыненне экспрэсіі рэцэптараў да прагестэру і эстрадыёлу ў клетках сценак фалікулаў, а таксама стромы яечнікаў да патагенетычных механізмаў парушэння фалікулагенезу пры бясплоднасці ў жанчын з СПКЯ; выяўлены адрозненні ва ўзроўнях агульных глікозамінагліканаў і іх фракцый у цэрвікальнай слізі ў пацыентак з СПКЯ і фертыльных жанчын, а таксама прагнастычныя крытэрыі эфектыўнасці аднаўлення рэпрадукцыйнай функцыі па іх наяўнасці ў цэрвікальнай слізі; абгрунтавана прымяненне новага метаду даоперацыйнага выяўлення перытаніяльнага фактару бясплоднасці – рэхапельвіяскапіі, і паказана яго дыягнастычная эфектыўнасць; абгрунтавана мэтазгоднасць паэтапнага ліквідавання прычын бясплоднасці ў адпаведнасці з іх роляй у рэгуляцыі рэпрадукцыі, якое ўключае дыферэнцыраваную перадаперацыйную падрыхтоўку і пасляоперацыйную рэабілітацыю.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: праграма паэтапнага лячэння бясплоднасці, абумоўленай СПКЯ, заснаваная на дыферэнцыраванай перадаперацыйнай падрыхтоўцы і пасляоперацыйнай рэабілітацыі, прызначана для паўсюднага прымянення на амбулаторным і стацыянарным узроўні аказання спецыялізаванай дапамогі жанчынам з бясплоднасцю, абумоўленай СПКЯ.

Галіна ўжывання: акушэрства і гінекалогія.

РЕЗЮМЕ

Грудницкая Елена Николаевна

Прогностические критерии эффективности хирургического лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, бесплодие, рецепторы к эстрадиолу и прогестерону, яичник, гликозаминогликаны, цервикальная слизь.

Цель исследования: повысить эффективность хирургического лечения пациенток с бесплодием, обусловленным СПКЯ, путем дифференцированного подхода к предоперационной подготовке и послеоперационной реабилитации.

Методы исследования: клинический, иммуногистохимический, биохимический, ультразвуковой, статистический.

Полученные результаты и их новизна: установлена значимость влияния сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии у женщин с СПКЯ на возможность наступления беременности после хирургического вмешательства на яичниках; доказана необходимость дооперационной коррекции выявленных нарушений здоровья; установлена причастность экспрессии рецепторов к прогестерону и эстрадиолу в клетках стенок фолликулов и стромы яичников к патогенетическим механизмам нарушения фолликулогенеза при бесплодии у женщин с СПКЯ; выявлены различия в уровне общих гликозаминогликанов и их фракций в цервикальной слизи у пациенток с СПКЯ и фертильных женщин, а также прогностические критерии эффективности восстановления репродуктивной функции по их содержанию в цервикальной слизи; обосновано применение нового метода дооперационного выявления перитонеального фактора бесплодия – эхопельвиоскопии, и показана его диагностическая эффективность; обоснована целесообразность поэтапного устранения причин бесплодия в соответствии с их ролью в регуляции репродукции, включающего дифференцированную предоперационную подготовку и послеоперационную реабилитацию.

Рекомендации по использованию: программа поэтапного лечения бесплодия, обусловленного СПКЯ, основанная на дифференцированной предоперационной подготовке и послеоперационной реабилитации, предназначена для повсеместного применения на амбулаторном и стационарном уровне оказания специализированной помощи женщинам с бесплодием, обусловленным СПКЯ.

Область применения: акушерство и гинекология. **SUMMARY**

Hrudnitskaya Elena Nikolaevna
The prognostic criteria for surgical intervention effectiveness
in patients with polycystic ovary syndrome

Key words: polycystic ovary syndrome, infertility, the receptors to estradiol and progesterone, ovary, glycozaminoglicanes, cervical mucus.

The purpose of the study: to increase the surgical intervention effectiveness in female-patients with polycystic ovary syndrome by the application of the differential approach to the preoperative management and to the postoperative rehabilitation.

The methods of the study: clinical, immunohistochemical, biochemical, ultrasound, statistical.

Obtained results and novelty: the significance of concomitant genital and extra genital pathology influence in female-patients with polycystic ovary syndrome for the possibility of pregnancy after surgical intervention in ovary was determined. The necessity of preoperative correction of revealed health disorders was proved. The involvement of receptors expression to the estradiol and progesterone in follicle wall cells and in ovary stroma to the pathogenic mechanisms of follicle genesis disorder in infertile female-patients with polycystic ovary syndrome was detected. The differences in common glycozaminoglicanes level and their fractions in cervical mucus in female-patients with polycystic ovary syndrome and in healthy fertile women were revealed as were prognostic criteria for the reproductive function recovery effectiveness according their containing in cervical mucus. There was justified the use of a new method of preoperative revealing of peritoneal infertility factor – echopelvioscopy and there was demonstrated its diagnostic effectiveness. The practicability of phase withdrawing of infertility reasons according to their role in reproduction regulation including differential approach to the preoperative management and to the postoperative rehabilitation was proved.

Recommendations for the use: the program for phase treatment of infertility due to polycystic ovary syndrome based on the differential preoperative management and postoperative rehabilitation was developed for the general application in both ambulatory and hospital levels, where the female-patients with polycystic ovary syndrome are provided by specialized management.

Application field: obstetrics and gynecology.

Подписано в печать 31.03.11. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,21. Тираж 60 экз. Заказ 233.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.