

Профилактика формирования функциональных кист

М.А. Геворкян, Е.И. Манухина, С.О. Смирнова, Е.М. Кузнецова

Адрес для переписки: Марианна Арамовна Геворкян, marianagevorkyan@mail.ru

В лекции описаны патогенетические механизмы формирования функциональных кист с учетом особенностей функции репродуктивной системы в различные периоды жизни женщины. Изложены методы диагностики, а также современные принципы терапии и профилактики функциональных кист.

Ключевые слова: функциональные кисты, патогенез, лечение, профилактика, комбинированные гормональные контрацептивы

Введение

В последние годы отмечается увеличение частоты функциональных кист яичников, что можно объяснить как влиянием внешних факторов (экология, психические, физические стрессы), так и ростом гинекологической заболеваемости (воспалительные заболевания органов малого таза, спаечный процесс, эндометриоз) [1]. Важная роль отводится физиологическим особенностям функции репродуктивной системы в различные периоды жизни женщины, когда формирование функциональных кист закономерно. В то же время актуальным остается вопрос дифференциальной диагностики кист и опухолей

яичников, поскольку лечебный подход в данных случаях принципиально различается [2]. Ретроспективный анализ удаленных опухолей яичников показал, что в 11,8% случаев образования яичников оказались функциональными кистами, следовательно, показаний к их оперативному удалению не было [3]. Частота встречаемости функциональных кист, по данным ретроспективного анализа операций, составляет от 15 до 30% [2]. Существующие методы (даже контролируемая ультразвуком аспирация) не позволяют дифференцировать функциональные кисты от истинных опухолей в более чем 70% случаев [3].

Большинство кист, случайно обнаруженных при проведении ультразвукового исследования (УЗИ), не требуют лечения [4]. По некоторым данным, женщина с кистой диаметром даже до 10 см может безопасно оставаться под наблюдением [4]. Длительность наблюдения составляет несколько менструальных циклов. Если за этот период времени киста самопроизвольно не исчезает, вероятно, это не функциональная киста, и следует переходить к активным действиям [5].

Полностью избежать практики удаления функциональных кист невозможно. Однако ежегодный анализ оперативной активности способствует снижению частоты удаления кист на 30% [3]. Самым эффективным способом предупреждения излишних хирургических вмешательств является профилактика формирования кист яичников. В этой связи в научных и практических медицинских кругах давно и широко обсуждается возможность применения комбинированных гормональных контрацептивов.

Предполагается, что благодаря подавлению овуляции гормональ-



ные контрацептивы уменьшают вероятность обнаружения при ультразвуковом исследовании фолликулярных кист и кист желтого тела [6]. Эпидемиологические исследования 1970–1990-х гг. демонстрировали противоречивые данные о связи между приемом оральных контрацептивов и функциональными кистами. Было принято считать, что применение коротких курсов оральных контрацептивов является эффективным лечением кист яичников на ранних этапах [4]. Однако согласно результатам недавних метаанализов, разницы между применением оральных контрацептивов и плацебо в лечении кист яичников нет [5].

Анализ восьми рандомизированных контролируемых исследований (n = 686) показал, что лечение комбинированными оральными контрацептивами не ускоряло исчезновение кист яичников. Это относится как к кистам, которые появлялись самопроизвольно, так и к кистам, которые формировались после индукции овуляции. Большинство кист исчезали без лечения через несколько циклов. Те кисты, которые не исчезали, вероятнее всего были патологическими (например, эндометриома или параовариальные кисты). По результатам метаанализа была рекомендована выжидательная тактика на протяжении двух-трех циклов. Если за этот период времени киста не подвергалась обратному развитию, рекомендовалось планировать оперативное лечение [7].

В нашу клинику за последние девять лет были направлены для проведения хирургического лечения (лапароскопии) более 170 пациенток с кистами яичников. По данным анамнеза, клинической картины и результатов обследования, предварительный диагноз предполагал наличие функциональных кист. Тактика врачей была выжидательной в течение двух-трех месяцев. Проведенная антигонадотропная терапия, которая будет изложена ниже, оказалась эффективной

у 82,5% пациенток, что позволило избежать оперативного вмешательства.

Патогенетические механизмы формирования функциональных кист в различные периоды жизни женщины

Пубертатный период

Пубертатный период характеризуется постепенным созреванием центральных структур репродуктивной системы, формированием циклической секреции гонадотропин-рилизинг-гормона, овуляторных циклов. В физическом развитии девочки, формировании вторичных половых признаков, костной системы важное значение имеет не только прогрессивное увеличение продукции половых стероидов, но и повышенная продукция инсулина. Супрафизиологическая секреция инсулина происходит под влиянием соматотропного гормона, выработка которого в пубертате увеличена и снижается только к 18 годам. Таким образом, физиологическая гиперинсулинемия необходима для нормального физического развития девочки.

Известно, что в нормальных концентрациях инсулин не влияет на процессы фолликуло- и стероидогенеза в яичниках. При супрафизиологических концентрациях инсулин не только усиливает зависимый от лютеинизирующего гормона синтез андрогенов, но и, непосредственно влияя на гонадотрофы гипофиза, повышает продукцию гонадотропинов. В результате увеличивается гонадотропная стимуляция яичников, что и становится причиной формирования функциональных кист (фолликулярных или желтого тела). Это происходит после менархе в период формирования овуляторных циклов.

Детородный возраст

В детородном возрасте репродуктивная система полностью сформирована и функционирует стабильно. Наиболее часто в этом периоде жизни наблюдаются кисты желтого тела, что связано с рос-

Благодаря ультранизкой дозе эстрогена применение кольца НоваРинг крайне редко сопровождается такими побочными эффектами, как прибавка массы тела, тошнота, масталгия, мигрень, побуждающими женщину отказаться от дальнейшего использования комбинированных гормональных контрацептивов

том большого преовуляторного фолликула.

Причины формирования функциональных кист в данный период:

- психические, физические стрессы, нейроинфекции, смена климата и др.;
- спаечный процесс как следствие перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза, хирургических вмешательств на органах малого таза, резекции яичников, односторонней овариэктомии, гистерэктомии без придатков;
- наружный генитальный эндометриоз – в результате функционирования гетеротопического эндометрия нарушается состав перитонеальной жидкости и активируются провоспалительные цитокины, нарушающие процессы фолликулогенеза;
- метаболический синдром.

Рецидивирующие функциональные кисты возникают вследствие снижения овариального резерва, которое сопровождается постепенным повышением секреции фолликулостимулирующего гормона и увеличением гонадотропной стимуляции яичников.

Напомним основные стадии фолликулогенеза, поскольку их незнание зачастую приводит к постановке неправильного диагноза.

1. От примордиальных до преполюстных фолликулов – гонадотропин-независимый рост, который продолжается до образования фолликулов диаметром 1–4 мм и длится не менее четырех месяцев.

2. От преантральных (преполостных) до антральных (полостных) фолликулов – гонадотропин-независимый этап длительностью 60 дней. Этот этап объясняет наличие маленьких полостных фолликулов, определяемых эхографически в любой день менструального цикла. В результате имеют место гипердиагностика поликистозных яичников при УЗИ и, к сожалению, излишние оперативные вмешательства (каутеризация яичников) во время лапароскопии. В результате снижается овариальный резерв.

3. Гонадотропин-зависимый рост и созревание когорты фолликулов, число которых зависит от овариального резерва, с конца предыдущего цикла (если не наступила беременность). Селекция, рост и созревание доминантного фолликула, лютеинизация клеток гранулезы, формирование желтого тела. В ранней фолликулярной фазе до пятого дня цикла рост фолликулов зависит от фолликулостимулирующего гормона, размеры фолликулов составляют 5–6 мм в диаметре.

Максимального значения уровень фолликулостимулирующего гормона достигает к пятому дню цикла, после чего снижается до повышения одновременно с лютеинизирующим гормоном к овуляторному пику. Считается, что селекция доминантного фолликула происходит в период роста пула антральных фолликулов к пятому дню менструального цикла при размере фолликулов 5–6 мм. Доминантным становится фолликул с наибольшим диаметром, в преовуляторный период синтез эстрадиола в нем осуществляется независимо и регулируется исключительно с помощью ауто- и паракринных факторов.

В основной когорте фолликулов синтез эстрадиола остается зависимым от фолликулостимулирующего гормона, и снижение концентрации гонадотропина в результате действия обратной связи вызывает процесс атрезии, механизм которого связан с активацией апоптоза.

Состав фолликулярной жидкости доминантного и атретичных фолликулов различный. Доминантный фолликул характеризуется высокой концентрацией эстрадиола. В атретичном фолликуле, наоборот, высока концентрация андрогенов, преимущественно андростендиона.

Процесс овуляции происходит при достижении максимального уровня эстрадиола в преовуляторном фолликуле (диаметром не менее 18 мм), который по положительной обратной связи стимулирует овуляторный выброс лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов гипофизом. Овуляция наступает через 24–36 часов после пика лютеинизирующего гормона.

Показана важная роль прогестерона, который синтезируется в лютеинизированных клетках преовуляторного фолликула под влиянием пика лютеинизирующего гормона, в активации протеолитических ферментов, участвующих в разрыве базальной мембраны фолликула. Именно эндогенный прогестерон играет важную роль в процессе полноценной овуляции. Многие практикующие врачи в предпологаемых фертильных циклах назначают препараты прогестерона с 11-го дня цикла, что не имеет физиологического обоснования и может снизить предовуляторный пик секреции лютеинизирующего гормона, если прогестаген обладает антигонадотропным эффектом.

После овуляции клетки гранулезы подвергаются дальнейшей лютеинизации с образованием желтого тела, секреторного прогестерона под влиянием лютеинизирующего гормона и ауто- и паракринных факторов. Структурное формирование желтого тела завершается к седьмому дню после овуляции, что соответствует прогрессивному нарастанию концентраций половых стероидов. Регресс желтого тела до белого происходит в течение двух менструальных циклов, следовательно, в каждом цикле

будет наблюдаться как функционирующее желтое тело, так и желтое тело, полностью не регрессировавшее с предыдущего цикла. На УЗИ в таких ситуациях зачастую ставится неоправданный диагноз эндометриоза яичников, поскольку эхографическая картина очень напоминает мелкую эндометриоидную кисту. Для полноценной овуляции диаметр преовуляторного фолликула должен составлять не менее 18 мм, допустимо до 25 мм. Если же под влиянием различных факторов усиливается гонадотропная стимуляция, диаметр доминантного фолликула может достичь 25 мм и более, соответственно повышается и секреция эстрадиола. В эндометрии развивается активная пролиферация. Под влиянием лютеинизирующего гормона формируется киста желтого тела с кровоизлияниями в полость и, возможно, с разрывом капсулы. Клиническими проявлениями в этой ситуации могут быть:

- болевой синдром, побуждающий женщину обратиться к врачу или в скорую медицинскую помощь;
- межменструальные кровяные выделения в результате отторжения эндометрия, как правило, не обильные;
- острая боль в молочных железах при кратковременном повышении продукции пролактина вследствие абсолютной гиперэстрогении. В этом случае может быть неоправданно поставлен диагноз фиброзно-кистозной болезни молочной железы.

При разрыве кисты с кровотечением в брюшную полость показано хирургическое лечение, при массивном внутрибрюшном кровотечении – лапаротомия с резекцией яичника, что снижает овариальные резервы и повышает риск функциональных кист, которые могут рецидивировать в каждом цикле. Высокая частота спайкообразования также является фоном для формирования функциональных кист.



Пре- и перименопауза

В пре- и перименопаузальном возрасте вследствие инволютивных процессов в центральных и периферических структурах репродуктивной системы после 40 лет наблюдается постепенное повышение уровня гонадотропинов. В результате в яичниках персистируют фолликулы или формируются фолликулярные кисты, синтезирующие большое количество эстрадиола. Однако абсолютная гиперэстрогения не может по принципу отрицательной обратной связи снизить продукцию гонадотропинов. Во-первых, на секрецию фолликулостимулирующего гормона большое влияние оказывает ингибин, продукция которого с возрастом снижается. Во-вторых, стареющая гипоталамо-гипофизарная система постепенно утрачивает способность адекватно реагировать на быстро изменяющуюся секрецию яичниковых стероидов. На фоне продолжающегося повышения уровня гонадотропинов в яичниках постепенно расходуются запасы фолликулов. Этот процесс происходит длительное время и продолжается даже в постменопаузе. Таким образом, женщины менопаузального возраста нуждаются в длительной профилактике.

Диагностика

Диагностика функциональных кист обычно не вызывает затруднений. Первым симптомом являются боли внизу живота, возможны кровяные выделения различной интенсивности в результате нарушения процессов созревания эндометрия и его избыточной пролиферации на фоне абсолютной гиперэстрогении. На эхографии в яичнике определяется анэхогенное образование при фолликулярных кистах и гиперэхогенная структура при кистах желтого тела.

Дифференциальный диагноз проводится между кистами желтого тела и эндометриомами. Для последних характерно утолщение капсулы, поскольку механизм

формирования эндометриомы состоит в инвагинации первичного очага в яичник. Другими словами, ложе кисты – это кора яичника с определенным запасом примордиальных фолликулов.

Фолликулярные кисты необходимо дифференцировать с параовариальными, которые не вызывают нарушение менструального цикла. Кроме того, следует исключить истинные опухоли яичников, которые не будут регрессировать на фоне антигонадотропной терапии.

Лечение

При определении тактики лечения необходимо учитывать возраст больной, клинические проявления, метаболические нарушения, сопутствующие гинекологические и экстрагенитальные заболевания, противопоказания и переносимость препарата.

Гормональная терапия

Как было изложено выше, механизм формирования функциональных кист связан с гонадотропной стимуляцией яичников, поэтому патогенетическая терапия подразумевает подавление (супрессию) гонадотропной функции гипофиза. Препаратами выбора являются комбинированные гормональные контрацептивы третьего поколения, в состав которых входит дезогестрел, не оказывающий андрогенных эффектов (Марвелон). Этот прогестаген в комбинации с 30 мкг этинилэстрадиола обладает выраженным антигонадотропным действием. Частая практика использования при функциональных кистах аналогов прогестерона, к сожалению, не эффективна, поскольку эти прогестагены не подавляют синтез гонадотропинов.

При кистах желтого тела, которые диагностируются на 15–17-й день цикла, особенно важно подавить секрецию гонадотропинов, поскольку кисты увеличиваются под влиянием лютеинизирующего гормона по типу синдрома гиперстимуляции яичников.

В многочисленных исследованиях продемонстрирован отличный контроль менструального цикла при использовании вагинальной рилизинг-системы НоваРинг в обычном режиме 21/7, а также по сравнению с комбинированными гормональными контрацептивами, содержащими 30 и 20 мкг этинилэстрадиола

В таких случаях сначала назначаются дезогестрел-содержащие комбинированные гормональные контрацептивы по одной или две таблетки (при кистах больших размеров) в течение 15 дней для подавления секреции лютеинизирующего гормона и достижения эффекта гормонального «кюрежа», что важно, поскольку эндометрий в таких циклах не подвергается нормальной секреторной трансформации. Далее с пятого дня цикла комбинированные гормональные контрацептивы применяются по одной таблетке в циклическом или пролонгированном режиме (при кистах больших размеров) под контролем эхографии до полного регресса кисты. При использовании коротких лечебных курсов комбинированных гормональных контрацептивов закономерен рецидив ввиду стимуляции овуляции по типу ребаунд-эффекта, следовательно, необходимо проводить профилактику рецидива низкодозированными комбинированными гормональными контрацептивами.

Негормональные методы лечения

Целесообразным считается применение нестероидных противовоспалительных препаратов в течение семи – десяти дней в виде таблеток или ректальных свечей один-два раза в сутки в зависимости от используемого лекарственного средства. Кроме противовоспалительного действия подобная терапия оказывает анальгетический эффект, купируя

часто сопутствующий кистам болевой синдром.

Антибактериальная терапия показана при апоплексии и наличии крови в малом тазу, по данным эхографии, или температурной реакции с повышением лейкоцитов в крови.

У пациенток формируется страх возможного хирургического лечения, что значительно усугубляет стресс. Для стабилизации эмоционального фона можно назначать седативные препараты на десять и более дней до купирования болевого синдрома и регресса кисты.

Профилактика

Девушкам-подросткам можно рекомендовать продолжить прием комбинированных гормональных контрацептивов с дезогестролом в циклическом режиме в течение шести месяцев. После отмены комбинированных гормональных контрацептивов происходит нормализация циклической секреции гонадотропин-рилизинг-гормона и устанавливаются овуляторные циклы. Рецидив функциональных кист наблюдается редко.

Сексуально активным женщинам с целью дальнейшей контрацепции целесообразно использовать вагинальную рилизинг-систему

НоваРинг, в состав которой входит самая низкая доза этинилэстрадиола (15 мкг) и 120 мкг этоногестрела, активного метаболита дезогестрела. Отсутствие первичного прохождения через печень и постоянное поступление активных субстанций в кровоток способствуют созданию стабильной концентрации этинилэстрадиола и этоногестрела в крови. Именно поэтому при использовании вагинального кольца НоваРинг отмечен хороший контроль цикла и редко наблюдаются ациклические кровяные выделения.

Женщины репродуктивного возраста, особенно при риске рецидива кисты (хирургические вмешательства на органах малого таза, резекции яичников, односторонняя овариэктомия в анамнезе), имеют необходимость длительно принимать комбинированные гормональные контрацептивы. По этой причине препарат должен содержать минимум эстрогенов и быть максимально удобным в использовании. На сегодня одним из комбинированных гормональных контрацептивов, отвечающим этим требованиям, является вагинальное кольцо НоваРинг. Следует отметить, что минимальная доза эстрогена (этинилэстрадиола) в пероральных комбинированных гормональных контрацепти-

вах составляет 20 мкг. В многочисленных исследованиях показан отличный контроль менструального цикла при использовании вагинального кольца НоваРинг в обычном режиме 21/7 и по сравнению с комбинированными гормональными контрацептивами, содержащими 30 и 20 мкг этинилэстрадиола. Благодаря ультранизкой дозе эстрогена НоваРинг крайне редко вызывает такие побочные эффекты, как прибавка массы тела, тошнота, масталгия, мигрень, побуждающие женщину отказаться от дальнейшего использования комбинированных гормональных контрацептивов.

Наша клиника имеет длительный, более 10 лет, опыт назначения вагинальной рилизинг-системы НоваРинг. В последние годы мы рекомендуем женщинам с частыми рецидивами функциональных кист или при их возникновении на фоне режима 21/7 использование вагинального кольца НоваРинг без перерыва – смена каждые 21–28 дней. На фоне пролонгированного режима отмечается более выраженная супрессия гипофизарной секреции гонадотропинов и, соответственно, фолликулогенеза. Результаты исследований по применению различных режимов кольца нами были опубликованы ранее [4].

При наличии противопоказаний к приему эстрогенов проводится терапия прогестагенами. С целью профилактики рецидива рекомендуется назначать дезогестрел (Чарозетта). В отличие от предыдущего поколения мини-пили механизм действия Чарозетты – подавление овуляции – сопоставим с таковым комбинированных гормональных контрацептивов. Высокая селективность дезогестрела обеспечивает надежное подавление овуляции, а также отсутствие андрогензависимых побочных реакций. Дозы 75 мкг дезогестрела достаточно для обеспечения этих эффектов. Как и все прогестагенные контрацептивы, Чарозетта применяется в непрерывном режиме без семидневных интервалов.

NB

Преимущества вагинальной рилизинг-системы НоваРинг (15 мкг этинилэстрадиола и 120 мкг этоногестрела)

- ✓ Удобство, с которым не сравнится ни одна таблетка
- ✓ Надежная контрацепция
- ✓ Оптимальный контроль цикла
- ✓ Профилактика функциональных кист
- ✓ Профилактика гиперпластических процессов эндометрия
- ✓ Стабилизация роста миомы
- ✓ Альтернатива эстроген-гестагенным препаратам менопаузальной гормональной терапии у женщин перименопаузального возраста
- ✓ Препарат выбора у женщин с метаболическим синдромом



В последние годы успешно используется длительная контрацепция (три года) – подкожное введение чистого прогестерона Импланон (этоногестрел), подавляющего овуляцию сравнимо с комбинированными гормональными контрацептивами.

Женщины перименопаузального возраста также нуждаются в длительной профилактике, поскольку секреция гонадотропинов прогрессивно нарастает и в перименопаузе риск развития фолликулярных кист повышается. В результате возникают рецидивирующие гиперпластические процессы в эндометрии, требующие неоднократных диагностических выскабливаний, отрицательно сказывающихся на здоровье, трудоспособности и качестве жизни женщины. Наиболее частыми ошибками практикующих врачей является назначение пациенткам с фолликулярными кистами прогестерона (Дюфастон, Утрожестан) во вторую фазу цикла. Как уже было сказано выше, эти препараты не оказывают антигонадотропного действия и поэтому не спо-

собствуют регрессу фолликулярных кист и персистирующих фолликулов.

Рекомендуется использовать НоваРинг до возраста естественной менопаузы. Еще одним преимуществом подобной тактики является стабилизация роста миомы матки, купирование симптомов климактерического синдрома, которые возникают в перименопаузе. Назначение комбинированных гормональных контрацептивов до наступления менопаузы имеет очевидные преимущества перед использованием менопаузальной гормональной терапии, поскольку до окончания менструальной функции проведение менопаузальной гормональной терапии сопряжено с высокой частотой прорывных кровотечений, риском рецидива кист из-за отсутствия супрессии фолликулогенеза, а также отсутствием контрацептивного эффекта у сексуально активных женщин.

Заключение

Выжидательная тактика наблюдения пациенток возможна при небольших размерах функ-

циональных кист и в течение только двух-трех циклов, далее целесообразно проводить антигонадотропную терапию с целью дифференциального диагноза с истинными опухолями яичников. При кистах желтого тела больших размеров и наличии болевого синдрома выжидательная тактика неоправдана, поскольку есть риск разрыва кисты с кровотечением в брюшную полость. Своевременная антигонадотропная терапия позволяет избежать травматических хирургических вмешательств, снижающих овариальные резервы у женщин, не реализовавших генеративную функцию. Частые выскабливания у женщин пре- и перименопаузального возраста с аномальными маточными кровотечениями на фоне фолликулярных кист приводят к снижению трудоспособности, отрицательно сказываются на здоровье и качестве жизни. Комбинированные гормональные контрацептивы последнего поколения с минимальным риском для здоровья позволяют избежать хирургических вмешательств, сохранить репродуктивное здоровье. ❁

Литература

1. *Wiegratz I., Kuhl H.* Long-cycle treatment with oral contraceptives // *Drugs*. 2004. Vol. 64. № 21. P. 2447–2462.
2. *Геворкян М.А., Манухин И.Б.* Механизмы формирования и принципы патогенетической терапии функциональных кист яичников // *Проблемы репродукции*. 2011. Т. 17. № 1. С. 22–27.
3. *Doret M., Raudrant D.* Functional ovarian cysts and the need to remove them // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2001. Vol. 100. № 1. P. 1–4.
4. *William C.* Ovarian Cysts // www.emedicine.medscape.com/article/255865-overview#showall.
5. *Grimes D.A., Jones L.B., Lopez L.M. et al.* Oral contraceptives for functional ovarian cysts // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 15. № 2. CD006134.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin no. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives // *Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 115. № 1. P. 206–218.
7. *Grimes D.A., Jones L.B., Lopez L.M. et al.* Oral contraceptives for functional ovarian cysts // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 4. CD006134.

Prevention of Developing Functional Cysts

M.A. Gevorkyan, Ye.I. Manukhina, S.O. Smirnova, Ye.M. Kuznetsova
Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Contact person: Marianna Aramovna Gevorkyan, marianagevorkyan@mail.ru

Here, we outlined pathogenetic mechanisms underlying development of functional cysts with respect to the features of reproductive system at different periods of life in women. Methods of diagnostics are described as well modern principles for therapy and prevention of functional cysts.

Key words: *functional cysts, pathogenesis, treatment, prevention, combined hormonal contraceptives*