

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СОКОЛОВА ЕКАТЕРИНА ИГОРЕВНА

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ
ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОК ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО
ВОЗРАСТА

14.01.01 -Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Куценко Ирина Игоревна

Краснодар – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	28
1.1 Эпидемиология и патогенез эндометриоидных кист яичников	28
1.2 Методы диагностики эндометриоидных кист яичников	33
1.3 Классификация эндометриоидных кист яичников	36
1.4 Современный взгляд на патогенез и механизмы снижения овариального резерва у пациенток с эндометриоидными кистами яичников	38
1.5 Влияние хирургического лечения на овариальный резерв яичников у пациенток с эндометриоидными кистами яичников	47
1.6 Адъювантная терапия после энуклеации эндометриодными кистами яичников	50
ГЛАВА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	55
2.1 Результаты проспективного этапа исследования пациенток позднего репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников	55
2.2 Сравнительная оценка применения различных видов эндохирургического гемостаза при энуклеации эндометриоидных кист яичников	87
2.3 Сравнительная эффективность различной терапии у пациенток после энуклеации эндометриоидных кист яичников с применением гемостатического материала	119
ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	144
ВЫВОДЫ	166
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	168
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	169
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	171

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность выбранной темы исследования обусловлена следующими аспектами.

Эндометриоидные кисты яичников (ЭКЯ) являются одной из наиболее актуальных тем современной гинекологии в связи с высокой частотой встречаемости (до 37%), выраженной клинической симптоматикой, склонностью к рецидивированию (от 19,2 до 47%) и спайкообразованию, возможностью малигнизации [4].

Важность рассматриваемой проблемы определяется также снижением овариального резерва (ОР) у данного контингента больных, что влечет в свою очередь нарушение генеративной функции даже в репродуктивном возрасте и ее усугубление - в позднем репродуктивном [2, 32, 73].

К пациенткам позднего репродуктивного возраста, согласно ежегодно публикуемым отчетам Европейской ассоциации репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) и Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), принято относить женщин после 35 лет. Появление формулировки «поздний репродуктивный возраст» связано с постепенным угасанием функции репродуктивной системы уже после 30 лет [15, 74]. Вышеуказанный биологический феномен исследователи объясняют снижением уровня стероидных гормонов крови и истощением ОР («возраста яичников») [32, 39, 144].

Этот факт определяет особую актуальность вопросов ведения и лечения больных с ЭКЯ в позднем репродуктивном периоде, который характеризуется физиологическим снижением ОР, поскольку на современном этапе повысился возраст желанной беременности и перешагнул границу 35 лет, в связи с чем возникла необходимость использования методов ВРТ.

Кроме того, снижение ОР у этих пациенток в дальнейшем ведет к ухудшению качества жизни в перименопаузальном и менопаузальном

периодах (раннее проявление климактерического синдрома, развитие остеопороза и др.) [99].

Традиционным методом лечения ЭКЯ является хирургический с последующим консервативным этапом. Существуют различные методики их оперативного лечения (дренирование с коагуляцией, цистэктомия, резекция яичников, пункционное склерозирование). Важно отметить, хотя мнение авторов об эффективности и безопасности различных методов хирургического лечения, в том числе с позиции сохранения ОР, остается дискуссионным, предпочтение отдается цистэктомии, особенно у больных с нарушением репродуктивной функции.

В качестве послеоперационной закрепляющей терапии основная роль отводится гормональному лечению: аналогам люлиберина, синтетическим эстроген-гестагенным, гестагенным соединениям, прогестагенам; антипрогестинам. До последнего времени препаратами выбора являлись агонисты ГнРГ, которые не лишены ряда побочных эффектов. Современными клиническими исследованиями доказана эффективность прогестагена, близкого по структуре к 19-нортестостерону-диеногеста, терапевтическая ценность которого эквивалентна агонистам-ГнРГ в плане купирования болевого синдрома, снижения количества рецидивов и спаечного процесса. Также положительной стороной прогестагена является отсутствие значимых гипоестрогенных побочных эффектов, андрогенных эффектов и негативного влияния на уровень липидов, что, безусловно, доказывает целесообразность длительного применения у пациенток репродуктивного возраста [13].

С точки зрения сохранения ОР методы лечения ЭКЯ у пациенток, независимо от возраста, требуют дальнейшей разработки. В исследовании Л.Ф. Курило с соавторами (2017) показано, что у больных с ЭКЯ, особенно в позднем репродуктивном возрасте, исходно отмечается снижение ОР. Объясняется данный факт следующими механизмами: негативные факторы

(такие как активные фракции кислорода, оксид азота), воздействуя на ооциты и фолликулярные клетки, вызывают нарушение стероидогенеза, дистрофические процессы в гранулезных и тека-клетках фолликулов, изменяя состав фолликулярной жидкости, повышая апоптотический индекс клеток гранулезы, вызывая дегенерацию ооцитов. Согласно современным представлениям, нормальное развитие и функционирование репродуктивной системы осуществляется при ее тесном взаимодействии с иммунной и эндокринной системами, в частности, за счет множества пептидных ростовых факторов реализуется действие гормонов на клеточном уровне [52]. Наиболее важными ростовыми факторами являются лимфогемопоетические цитокины, которые продуцируются иммунокомпетентными клетками. Присутствующие в тканях яичника клетки иммунной системы являются потенциальными модуляторами функций яичника, и они осуществляют свое регулирующее действие через продукцию цитокинов, изменение концентрации которых, носит циклический характер. Так, выявлена взаимосвязь между уровнем половых гормонов и содержанием цитокинов. Известно также, что состояние локального иммунитета при ЭКЯ соответствует компенсированному напряжению. При этом характеризуется изменением состава перитонеальной жидкости в сторону преобладания активированных клеточных элементов и повышения концентрации провоспалительных цитокинов, от которых зависит патогенез прогрессирования заболевания [21].

Кроме того, любое хирургическое вмешательство и обезболивание при данной патологии в 76% случаев приводит к угнетению иммунного ответа и усугублению снижения ОР, так как, помимо механического удаления пораженной ткани, присутствует термическая коагуляция ткани яичника, которая всегда сопровождается гипоксическими нарушениями, ведущими к деструктивным изменениям, а также повреждению генеративного и эндокринного аппарата яичников.

В связи с этим представляет интерес исследование про- и антиоксидантной системы, а также цитокинового профиля у больных с ЭКЯ позднего репродуктивного возраста до и после оперативного лечения в аспекте сохранения ОР [113, 114]. Кроме того, учитывая все вышеизложенное, не менее актуален вопрос оптимизации терапии.

Степень разработанности проблемы

Влияние ЭКЯ на ОР активно обсуждается, но большинство зарубежных и отечественных авторов утверждают, что данное образование, в отличие от других доброкачественных кист, негативно влияет на функциональное состояние яичников [16, 89, 120, 135, 145]. Это подтверждается снижением числа антральных фолликулов в пораженном яичнике, дистрофией, склерозом и участками кровоизлияния в строму яичника, ранней активацией развития фолликулов с усилением их атрезии и апоптоза ооцитов. Предполагают, что основой снижения овариального резерва при ЭКЯ служит «выгорание» ткани яичника (burnout theory). Во внутрифолликулярной среде наблюдается активированный провоспалительный цитокиновый каскад, повышение уровня внутриклеточных свободных радикалов и дисбаланс половых стероидов. Развитие оксидативного стресса приводит к избыточному апоптозу и некрозу примордиальных фолликулов и, как следствие, снижению ОР [98, 134, 137, 138]. Предполагают, что негативное влияние на здоровую ткань яичника оказывает содержимое ЭКЯ. Наличие средней концентрации свободного железа, сравнимое с концентрацией железа в ткани карциномы печени, может опосредовать выработку активных форм кислорода (АФК), включающих супероксидный анион, пероксид водорода и гидроксильные радикалы. Выработка АФК превышает способность клеточной антиоксидантной защиты удалять эти токсические вещества, что в итоге формирует каскад цепных реакций, приводящих к повреждению клеток здоровой ткани яичника [86, 111].

Участие дисбаланса цитокинового каскада в снижении ОР при ЭКЯ подтверждается наличием в тканях кисты гемосидерин-нагруженных макрофагов, экспрессирующих маркеры «альтернативной активации» с повышением уровней рецепторов к CD206 и CD163. Также данные макрофаги являются основным источником растворимых факторов воспалительного каскада, членов семейства TGF- β , интерлейкинов IL-1 β , IL-6, IL-8, уровень которых при ЭКЯ значительно выше, чем в фолликулярных и серозных кистах, но сходен с таковым при раке яичников [91, 125].

Современный подход к лечению пациентов с ЭКЯ при размерах образования более 4 см заключается в комбинации хирургического удаления кисты [67], преимущественно путем ее энуклеации в пределах неизмененных тканей, и последующей адьювантой терапии [4, 45]. При этом «золотым стандартом» является использование лапароскопического доступа, хотя вопросы по поводу объема и метода оперативного вмешательства на яичниках еще обсуждаются [82].

Практически однозначно постулируется снижение ОР после хирургического удаления ЭКЯ, что связывают с нейрогенными микроциркуляторными нарушениями вследствие локального воспаления, активации апоптоза, усиления оксидативного стресса. Данные процессы в итоге приводят к повреждению фолликулярного аппарата и, как следствие, овариальной недостаточности [16, 85, 128]. Во многом эти повреждения инициируются необходимостью гемостаза при энуклеации ЭКЯ, единый стандарт проведения которого отсутствует. Обсуждается использование биполярной (БПК) или аргоноплазменной коагуляции (АПК), лигатурного гемостаза и применения гемостатического материала [56, 92, 119, 130].

Практически неоспоримо, что использование БПК максимально и в значительной степени снижает овариальный резерв за счет распространения электрокоагуляции за здоровую ткань яичника, с активным образованием продуктов аутолиза некротизированных тканей, ишемии и ареактивного

воспалительного процесса. Применение АПК и лигатурного гемостаза при энуклеации ЭКЯ считается преимущественным [56]. В некоторых работах обсуждается применение гемостатических материалов на основе оксидируемой целлюлозы при удалении доброкачественных образований и согласно рекомендациям ESHRE, для предупреждения формирования спаек во время лапароскопии по поводу эндометриоза доказана эффективность только окисленной регенерированной целлюлозы, но оригинальных исследований, касающихся степени влияния данного метода гемостаза при энуклеации ЭКЯ на ОР, обнаружить не удалось [55].

Неоднозначен вопрос о влиянии адъювантной терапии на ОР у пациенток с удаленной ЭКЯ в послеоперационном периоде. Предполагается, что своевременное ее начало способствует ускоренной реабилитации, сохранению ОР, улучшению репродуктивного прогноза [96, 102].

Использование агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) снижает частоту рецидивов эндометриоза, но при всей эффективности гипоестрогенное состояние, как побочный эффект длительного применения агонистов, ограничивает их применение, особенно у пациенток с нереализованной фертильной функцией или в старшем репродуктивном возрасте [23].

Применение диеногеста сопоставимо по эффективности с аГнРГ [136, 137]. Препарат вызывает меньшую гипоестрогению, при его применении отсутствуют связанная с ней симптоматика, а также обладает некоторым иммуностропным воздействием, что важно, учитывая иммунные механизмы патогенеза эндометриоза. Однако влияние данного препарата на сохранение ОР, особенно у пациенток в позднем репродуктивном возрасте, недостаточно изучено [100, 134].

Некоторыми исследованиями доказано, что в отдаленном послеоперационном периоде удовлетворительные результаты даёт иммунокорректирующая терапия цитокинами [51]. При этом существует

альтернативное мнение о том, что терапия цитокинами должна начинаться интраоперационно и сочетанное применение гормоно- и иммуномодулирующих лекарственных препаратов позволяет добиться значительно большей эффективности при разных локализациях эндометриоза, чем при рутинном назначении существующих схем [26, 34, 35].

Однако при изучении данных литературы, практически не встречено работ, исследующих функциональную взаиморегуляцию иммунной, биохимической и репродуктивных систем у женщин с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте, хотя риск потери остаточного ОР у данных пациенток может привести как к окончательной потере фертильности, так и развитию ятрогенной преждевременной менопаузы, а патогенетически своевременная коррекция межсистемных взаимодействий может улучшить данный неблагоприятный прогноз.

Цель исследования: повышение возможности сохранения овариального резерва при лечении эндометриоидных кист яичников в позднем репродуктивном возрасте.

Задачи исследования:

1. Оценить исходное состояние ОР у пациенток с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте.
2. Оценить параметры про- и антиоксидантной системы и цитокинового профиля перитонеальной жидкости и периферической крови у исследуемого контингента пациенток, как факторов, влияющих на ОР.
3. Установить влияние на ОР цистэктомии с использованием различных методов хирургического гемостаза при энуклеации ЭКЯ у пациенток позднего репродуктивного возраста.
4. Оценить влияние различных методов хирургического гемостаза на состояние про- и антиоксидантной системы и цитокиновый профиль

перитонеальной жидкости и периферической крови у пациенток с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте.

5. Разработать патогенетически обоснованную комплексную терапию ЭКЯ, направленную на сохранение ОР у больных позднего репродуктивного возраста.

Научная значимость исследования определяется тем, что впервые доказано, что:

- состояние про- и антиоксидантной системы периферической крови и перитонеальной жидкости у больных с ЭКЯ не зависит от возраста пациенток и характеризуется интенсификацией процессов перекисного окисления с развитием явлений окислительного стресса;
- провоспалительный дисбаланс цитокинового профиля периферической крови и перитонеальной жидкости у пациенток с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте усугубляется снижением реализации иммунореактивности, обеспечиваемой инертностью выработки ИЛ-2;
- при энуклеации ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте по сравнению с пациентками репродуктивного возраста применение энергозависимого интраоперационного гемостаза (биполярный электрод, аргонплазменная коагуляция) интенсивнее усиливает проапоптотические влияния с замедлением регенеративно-восстановительных реакций, потенцирующих снижение ОР;
- применение интраоперационно гемостатического материала, изготовленного по методу контролируемого окисления восстановленной целлюлозы, вызывает наименьшие сдвиги в системах ПОЛ/АОС и цитокиновом балансе у всех пациенток с ЭКЯ, однако у пациенток позднего репродуктивного возраста они достоверно значимо выраженнее;
- восполнение исходного дефицита интерлейкина-2 в раннем послеоперационном периоде модулирует сниженную иммунореактивность организма и уменьшает интенсивность окислительного стресса у пациенток с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте;

- применение рекомбинантного IL2 в адьювантной терапии эндометриоидных кист яичников в позднем репродуктивном возрасте позволяет практически на исходном уровне сохранять овариальный резерв.

Практическая значимость исследования обусловлена тем, что на основании полученных результатов практическому здравоохранению предложена терапия ЭКЯ, направленная на сохранение овариального резерва пациенток позднего репродуктивного периода:

- интраоперационно использовать гемостатический материал, изготовленный по методу контролируемого окисления восстановленной целлюлозы, и по возможности отказаться от использования энергозависимых методов гемостаза;
- базовую адьювантную терапию диеногестом сочетать с иммуномодулирующей терапией рекомбинантным IL2.

Результаты исследования внедрены в работу гинекологических отделений клиники ФГБОУ ВО "Кубанского государственного медицинского университета" Министерства здравоохранения РФ, ГБУЗ "НИИ-ККБ №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ГБУЗ Родильного дома г. Краснодара. Материалы полученных исследований внедрены в учебный процесс обучающихся студентов, ординаторов, аспирантов на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ.

Методология исследования

Методологически исследование проводилось по принципу проспективного когортного с рандомизацией по критерию возраста (поздний репродуктивный и репродуктивный).

Соответственно дизайну исследования было обследовано 257 пациенток, наблюдавшихся в гинекологических отделениях клиники ФГБОУ ВО КубГМУ г. Краснодара, ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 имени профессора С.В. Очаповского» МЗ КК и ГБУЗ Родильного дома г. Краснодара.

Иммунологические исследования проводились на кафедре клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС, а также на кафедре фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава РФ. Включение больных в клиническое исследование проводилось после получения информированного согласия и протоколировалось по стандартам Этического комитета Российской Федерации.

Критерии включения в исследование:

- пациентки в возрасте 18-45 лет с наличием впервые выявленной односторонней ЭКЯ диаметром 4-7 см;
- условно здоровые женщины, поступившие для хирургической стерилизации.

Критерии исключения из исследования:

- рецидив эндометриoidной кисты;
- пациентки с миомой матки и аденомиозом II-IV степени;
- распространенные и инфильтративные стадии перитонеального эндометриоза;
- доброкачественная опухоль яичников другой этиологии;
- пациентки с подозрением на малигнизацию (данные УЗИ, данные ПГИ и цитологического исследования; имеющие отягощенный наследственный анамнез);
- наличие экстрагенитальной патологии в стадии обострения;
- проведенное в интервале 6 месяцев до исследования гормональное или противовоспалительное лечение.

В соответствии с дизайном на первом этапе исследования у всех пациенток с ЭКЯ было проведено ультразвуковое исследование органов малого таза, включающее параметры, определяющие ОР с доплерометрией сосудов бассейна маточных артерий. Осуществлен забор материала для получения исходных параметров гормонального профиля и овариального резерва (ФСГ,

ЛГ, эстрадиол, прогестерон, антимюллеров гормон (АМГ) и ингибин-β). Определялся начальный цитокиновый баланс (IL10, IL6, IL2, IL1β, RAIL, TNF-α) и состояние системы ПОЛ/АОС (диеновые конъюгаты ненасыщенных жирных кислот (ДК), малоновый диальдегид (МДА), супероксиддисмутаза (СОД), α-токоферол, молекулы средней массы (МСМ, E280, у.е ОП) периферической крови. Оценивались сходные параметры перитонеальной жидкости: цитокиновый баланс (IL10, IL6, IL2, TNF-α) и ПОЛ/АОС (ДК, МДА, СОД, МСМ, E280, у.е ОП). Рассчитывался провоспалительный индекс (ПВИ), как отношение IL6 к IL10 и интегральный показатель «окислительной активности», как отношение МДА/СОД. Забор периферической крови осуществлялся перед операцией, перитонеальной жидкости - интраоперационно перед началом цистэктомии. Пациентки были разделены на 2 клинические группы методом стратифицированной случайной выборки по критерию возраста.

Всем больным была произведена энуклеация ЭКЯ с применением различных методов интраоперационного гемостаза (коагуляция биполярным электродом, коагуляция с использованием аргонплазменной энергии, применение рассасывающегося гемостатического материала (ГСМ), изготовленного по методу контролируемого окисления восстановленной целлюлозы).

На втором этапе после проведения энуклеации кисты яичника обследование и наблюдение за пациентками проводилось в течение года, на фоне применения адъювантной терапии диеногестом (2 мг ежедневно в течение 6 месяцев, начиная с 5 суток послеоперационного периода). В динамике отслеживались и анализировались показатели гормонального профиля и ОР (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, АМГ и ингибин β, наиболее значимые параметры цитокинового баланса (IL10, IL6, IL2, TNF-α, ПВИ) и состояния системы ПОЛ/АОС (ДК, МДА, СОД, МСМ, E280, у.е ОП, МДА/СОД) периферической крови и перитонеальной жидкости с расчетом

провоспалительного индекса и интегрального показателя «окислительной активности». Анализ полученного материала оценивался по подгруппам, в зависимости от метода проведения интраоперационного гемостаза. После оценки влияния различных методов хирургического гемостаза на состояние про- и антиоксидантной системы и цитокиновый профиль перитонеальной жидкости и периферической крови у пациенток с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте, была разработана патогенетически обоснованная комплексная терапия, направленная на сохранение ОР у этой категории больных.

На третьем этапе была дополнительно набрана группа из 32 женщин с ЭКЯ в позднем репродуктивном периоде, которым была применена вновь разработанная терапия (энуклеация ЭКЯ с применением рассасывающегося ГСМ, адъювантной терапии диеногестом в течение 6 месяцев послеоперационного периода и внутривенным капельным введением рекомбинантного IL2 (Ронколейкин) в дозе 0,5 мг в 400 мл инъекционного изотонического раствора хлорида натрия интраоперационно и далее двукратно на 3 и 5 сутки послеоперационного периода) и отслежено ее влияние на течение послеоперационного периода, цитокиновый баланс и систему ПОЛ/АОС периферической крови и перитонеальной жидкости, оценена эффективность терапии, с акцентом на возможность сохранения ОР у данного контингента больных.

В процессе исследования сформированы клинические группы:

1 группа - 98 пациенток позднего репродуктивного возраста (старше 35 лет) с наличием впервые выявленной односторонней ЭКЯ ($d = 40-70$ мм).

Подгруппы:

1 (БПК), $n = 32$, интраоперационное применение гемостаза с помощью биполярного электрода.

1 (АПК), $n = 35$, интраоперационное применение аргоноплазменной энергии.

1(ГСМ), n = 31, интраоперационное применение рассасывающегося гемостатического материала, изготовленного по методу контролируемого окисления восстановленной целлюлозы.

2 группа – 92 пациентки репродуктивного возраста (18-34 года) с наличием впервые выявленной односторонней эндометриоидной кисты яичника (40-70 мм).

Подгруппы:

2 (БПК), n = 30, интраоперационное применение гемостаза с помощью биполярного электрода.

2 (АПК), n = 32, интраоперационное применение аргоноплазменной энергии.

2 (ГСМ), n = 30, интраоперационное применение рассасывающегося гемостатического материала, изготовленного по методу контролируемого окисления восстановленной целлюлозы.

4 (ГСМ+IL2) группа, n = 32, интраоперационное применение рассасывающегося гемостатического материала и использование в послеоперационном периоде рекомбинантного IL2 (Ронколейкин).

Группа контроля (3 группа) - 35 фертильных женщин в ПРВ без какой-либо генитальной и экстрагенитальной патологии, поступивших на плановую хирургическую стерилизацию по социальным показаниям согласно федеральному закону «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 года, №323-ФЗ.

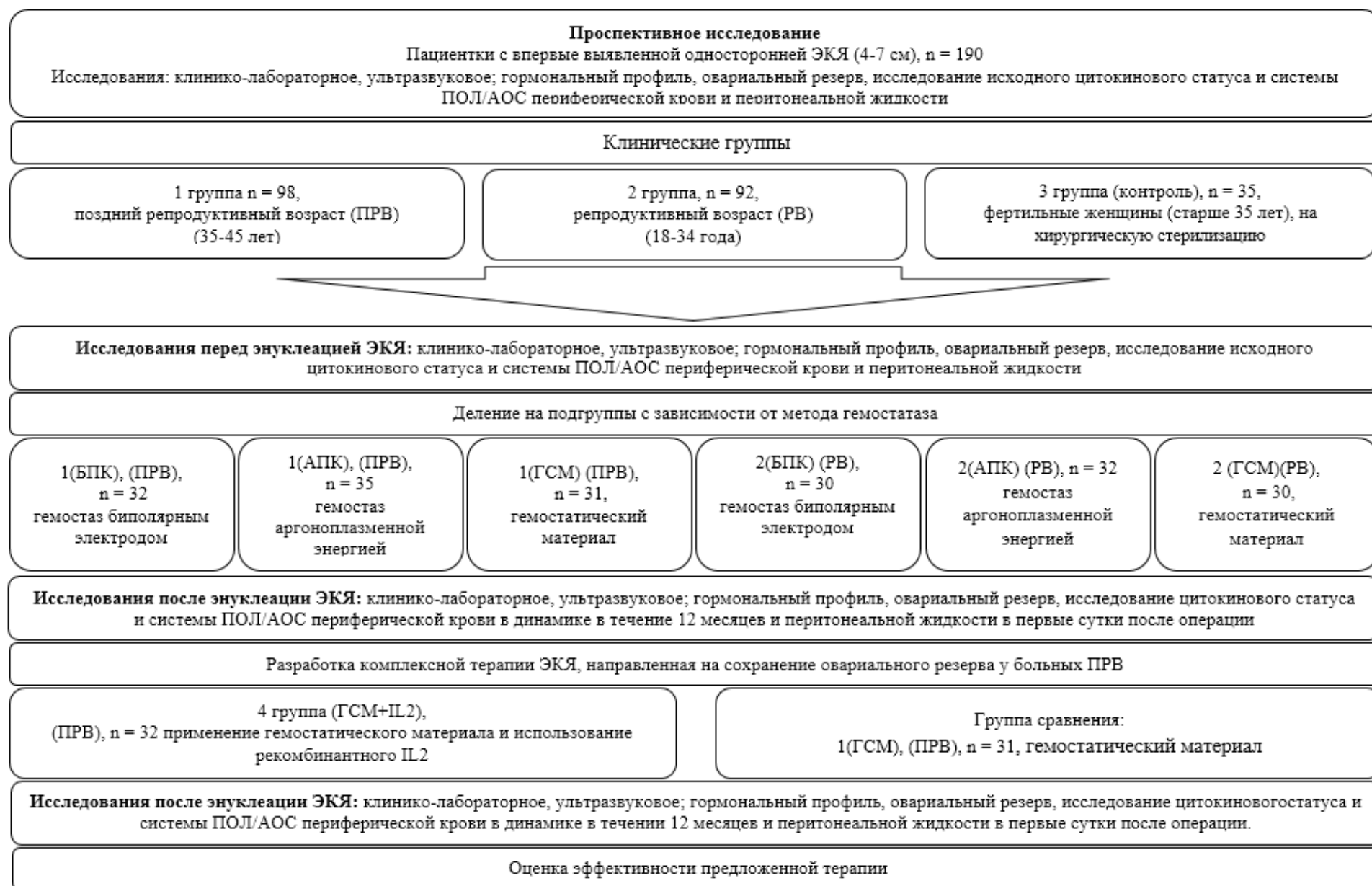


Рисунок 1. Дизайн исследования

Опрос пациенток состоял из сбора жалоб, изучения параметров менструальной функции (возраст менархе, регулярность, длительность, болезненность и обильность менструаций, наличие нарушений менструального цикла). Проводился анализ параметров репродуктивной и детородной функции (количество, течение, исходы беременностей, особенности ведения родов и послеродового периода). Выявлялись факты о наследственной и экстрагенитальной патологии, перенесенных и существующих заболеваниях, аллергоанамнез. Анализировались данные о диагностических манипуляциях, консервативном лечении, оперативных вмешательствах, проведенных в анамнезе.

Диагноз ЭКЯ выставлялся на основании ультразвуковых критериев:

- относительно небольшие размеры;
- диаметр кист в основном не более 7 см;
- расположение кисты сзади и сбоку от матки;
- средняя и повышенная эхогенность несмещаемой мелкодисперсной взвеси;
- двойной контур образования.

Части больных было проведено МРТ органов малого таза для уточнения характера и локализации кисты. При этом определялась инверсия МР-сигнала на T1- и T2-взвешенных изображениях: достаточно гомогенный высокий интенсивный МР-сигнал на T1-взвешенном изображении и гипоинтенсивный или изоинтенсивный (со слабым повышением) на T2-взвешенном изображении; гомогенный характер повышения или понижения сигнала с эффектом его равномерного «затенения» (shading) и кольцом гемосидерина по периферии.

С целью определения стадийности процесса применена клинко-анатомическая классификация ЭКЯ, предусматривающая выделение четырех стадий распространения патологического процесса.

- стадия I – мелкие точечные эндометриоидные образования на поверхности яичников, брюшине прямокишечно-маточного пространства, без образования кистозных полостей;

- стадия II – эндометриоидная киста одного яичника размером не более 5–6 см с мелкими эндометриоидными включениями на брюшине малого таза. Незначительный спаечный процесс в области придатков матки без вовлечения кишечника;
- стадия III – эндометриоидные кисты обоих яичников (диаметр кисты одного яичника более 5–6 см и небольшая эндометриома другого). Эндометриоидные гетеротопии небольшого размера на париетальной брюшине малого таза. Выраженный спаечный процесс в области придатков матки с частичным вовлечением кишечника;
- стадия IV – двусторонние эндометриоидные кисты яичников больших размеров (более 6 см) с переходом патологического процесса на соседние органы – мочевой пузырь, прямую и сигмовидную кишку. Распространенный спаечный процесс.

2. Исследование гормонального статуса

Исследование гормонального статуса у всех обследуемых пациенток с ЭКЯ и пациенток контрольной группы проводили перед проведением операции и через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев послеоперационного периода.

Исследование проводилось с помощью иммуноферментного анализа (ИФА), с использованием ряда реагентов: 100-02 Стероид ИФА-прогестерон, 100-35 Стероид ИФА-эстрадиол, 100-05 Гонадотропин ИФА-ЛГ, 100-06 Гонадотропин ИФА-ФГ, 449-1440 Антимюллеров гормон (АМН/МIS), 449-8410 Ингибинβ (от производителей компании «Алкор Био», «DSL») с использованием иммунохимического анализатора «Access/DxI». Проводилось исследование гормонального профиля: ФСГ, ЛГ, эстрадиол исследовали на 2 - 5 день цикла, прогестерон - на 21-24 день менструального цикла.

Забор материала для определения состояния цитокинового баланса и состояния системы ПОЛ/АОС

Забор периферической крови осуществляли из кубитальной вены в предоперационном периоде в 1-е и 5-е сутки после операции, а также через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после проведенной операции.

Забор перитонеальной жидкости выполняли интраоперационно аспирационной конюлей во время проведения лапароскопии, перед началом манипуляций и в первые сутки послеоперационного периода по дренажу перед его удалением.

3. Исследование цитокинового статуса периферической крови и перитонеальной жидкости

Концентрацию цитокинов (IL10, IL6, IL8, IL2, IL1 β , RAIL, TNF- α) в сыворотке крови определяли перед операцией, на 5 сутки после операции, а также через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после проведенной операции. Уровень цитокинов (IL10, IL6, IL2, TNF- α) в перитонеальной жидкости исследовался до проведения манипуляции и в первые сутки послеоперационного периода методом ИФА (ASCENT, Финляндия) и использованием панели моноклональных антител (ЗАО ВЕКТОР-БЕСТ).

4. Исследование системы ПОЛ/АОС периферической крови и перитонеальной жидкости

Изучено содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови и перитонеальной жидкости: диеновых конъюгатов ненасыщенных жирных кислот по Плацеру, малонового диальдегида (МДА) по методу T. Yoshioka et al. (1979) в модификации Е.Е. Дубининой и др. (1984) с введением в качестве прооксиданта аскорбиновой кислоты - 0,8 мМ. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по методу F. Rainer (1975).

Уровень МСМ определялся по методу скрининга. Сущность данного метода заключается в том, что происходит «очищение» плазмы крови (ПК) или перитонеальной жидкости (ПЖ) при взаимодействии с 10%-ым раствором трихлоруксусной кислоты от содержащихся в ней высокомолекулярных пептидов и белков; далее, после центрифугирования, полученная надосадочная

жидкость подвергается методу прямой спектрофотометрии с количественным определением уровня среднемолекулярных пептидов по поглощению в монохроматическом световом потоке. Применялась длина волны 280 нм для определения фракции МСМ, обусловленной накоплением биологически активных веществ. Для вычисления оптической плотности в ультрафиолетовой области спектра использовался спектрофотометр Beckman DU-800 (США).

5. Инструментальные исследования

Ультразвуковое исследование (УЗИ)

Сонографическое исследование проводилось всем пациенткам на 5-7 день менструального цикла трансвагинальным методом (конвексный датчик, частота 5МГц и 6,5 мГц) в режимах серой шкалы и трансабдоминальным доступом (конвексный датчик, частота 3,5 мГц) при помощи аппаратов «Toshiba Aplio 500» с применением ЦДК и оценкой индекса резистентности маточной артерии. Исследование проводили перед операцией и через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев после операции. Помимо стандартного протокола УЗИ органов малого таза, описывали УЗ-параметры в ОР: количество фолликулов, объем ткани здорового яичника и здоровой ткани пораженного яичника (определяют по следующей формуле: $V = 0,5236 \times L \times W \times T$, где L - длина, W - ширина, T - толщина яичника).

МРТ-исследование осуществлялось при помощи МРТ Brivo MR 355; напряженность поля сверхпроводящего магнита составляла 1.5Т (без контрастного усиления), с малым и средним наполнением мочевого пузыря. Весь комплекс МР-исследований проводился в клинике Екатерининской в г. Краснодаре. В ходе исследования изучались T2-взвешенные изображения при помощи импульсной последовательности Turbo Spin-Echo (MAGETOM Symphony Application Guide Numaris 3,5 VA11E, 2001) с TR/TE = 5000-7600/96-136 мсек в сагиттальной, аксиальной и коронарной проекциях. При подтверждении наличия и выявлении локализации кист использовался режим МР-миелографии; определение геморрагического компонента осуществляли с помощью импульсной последовательности FLASH (MAGETOM Symphony

Application Guide Numaris 3,5 VA11E, 2001) с TR/TE = 100- 250/4,6 м/сек и углом отклонения 70-900 с получением T1-взвешенного изображения.

6. Эндоскопические методы

Лапароскопия

Оперативное вмешательство выполняли стандартной трехпрокольной методикой с использованием оборудования фирмы Karl Storz, под комбинированным наркозом с наложением пневмоперитонеума в объеме 5 л иглой Вереша. Проводилась энуклеация эндометриоидной кисты. При осуществлении гемостаза изолированно использовались: биполярная коагуляция с помощью электрохирургического высокочастотного аппарата AUTOCON II 400 Karl Storz; аргоноплазменная коагуляция с использованием универсальной энергетической платформы FORCE TRIAD™ с блоком подачи аргона и нетканый многослойный материал из окисленной регенерированной целлюлозы (Surgicel fibrillar).

Примеры:

1. Больная Б., 37 лет.

Диагноз перед операцией: Опухоль правого яичника (эндометриоидная). Эндометриоз левого яичника, брюшины.

Произведено: Цистэктомия справа. Иссечение и коагуляция очагов эндометриоза левого яичника, брюшины.

Операционное поле обработано раствором хлоргексидина. Под ЭТА наложен пневмоперитонеум 5 л CO₂. В брюшную полость введены лапароскоп и 2 троакара для манипуляторов.

Обнаружено:

Переднематочное пространство: очаги эндометриоза по брюшине в диаметре 5-10 мм №3 (по rASRM-2 балла).

Позадиматочное пространство: очаги эндометриоза в области крестцово-маточные связок в диаметре 5-7 мм №4 (по rASRM-2 балла).

Тело матки не увеличено, обычной формы, в срединном положении, серозная оболочка розовая, гладкая.

Правые придатки: яичник размером 105х105х100 мм, увеличен за счет опухоли с толстой гладкой капсулой в диаметре 85 мм (по rASRM-20 баллов), с «шоколадным» содержимым, итимно подпаян к широкой маточной связке. Маточная труба длиной 10 см, просматривается на всем протяжении, фимбрии выражены.

Левые придатки: яичник размером 45х45х40 мм, у нижнего полюса очаг эндометриоза 20х20 мм (по rASRM- 16 баллов). Маточная труба длиной 10 см, просматривается на всем протяжении, фимбрии выражены.

Край печени свободен.

Лапароскопический диагноз: Опухоль правого яичника (эндометриоидная). Наружный генитальный эндометриоз (яичников, брюшины, крестцово-маточных связок) IV стадии.

Произведено: с помощью ножниц и эндожжима правый яичник выделен из бокового свода. При выделении опухоли из перфорационного отверстия из капсулы кисты излилось «шоколадное» содержимое, в полость кисты введена трубка аспирационной помпы, содержимое кисты эвакуировано, полость промыта. Капсула опухоли энуклеирована с помощью эндожжима и АПК. Произведено иссечение и коагуляция очагов эндометриоза левого яичника, брюшины. Осуществлен контроль гемостаза АПК. Капсула опухоли извлечена из брюшной полости в эвакуационном мешке (белесоватого цвета, гладкая). Туалет брюшной полости S.NaCl 0,9% - 1500 мл. В брюшной полости оставлен микроирригатор.

Отчет операционной сестры – инструменты и салфетки все.

Серийный номер оптической системы - 1810401.

Интраоперационная кровопотеря – 50 мл.

Макропрепарат: капсула опухоли левого яичника - гладкая, содержимое - «шоколадное».

2. Больная В., 41 год.

Диагноз перед операцией: Опухоль левого яичника (эндометриоидная).

Произведено: Лапароскопия цистэктомия слева. Адгезиолизис.

Операционное поле обработано раствором хлоргексидина. Под ЭТА наложен пневмоперитонеум 5 л CO₂. В брюшную полость введены лапароскоп и 2 троакара для манипуляторов.

Обнаружено: в брюшной полости выпота нет.

Переднематочное пространство: свободно, спаек и очагов эндометриоза нет.

Позадиматочное пространство: спайки единичные в проекции левых придатков матки - рыхлые, тонкие, рассечены.

Тело матки отклонено кзади, ротировано вправо, обычной формы, не увеличено. Сероза бледно-розовая с очагами мраморного цвета. Миоматозных узлов нет.

Правые придатки: яичник овальной формы размерами 20×20×25 мм без особенностей. Маточная труба обычной формы, длиной 10 см, ампулярный отдел выражен, фимбрии выражены.

Левые придатки: яичник обычной формы, размером 80×70×85 мм за счет образования, размерами 65×60×70 мм с «шоколадным» содержимым (по rASRM-16 баллов). Запаян в заднебоковом своде, выделен тупым путем, при выделении излилось «шоколадное» содержимое. Маточная труба - обычной формы, длиной 10 см, ампулярный отдел выражен, фимбрии выражены.

Лапароскопический диагноз: Опухоль левого яичника (эндометриоидная).

Спаечный процесс органов малого таза 1 ст.

Эндозажимом и биполярным электродом произведена энуклеация капсулы опухоли левого яичника, коагуляция ложа БПК. Капсула опухоли эвакуирована из малого таза в эвакуационном мешке Endobag. Контроль гемостаза. Туалет брюшной полости. В малый таз введен микроиригатор. Десуфляция. Края кожной раны соединены, фиксированы Dermabond.

Общая кровопотеря – 10 мл.

Серийный номер оптической системы -1688005

Макропрепарат: капсула опухоли левого яичника.

3. Больная К., 38 лет.

Диагноз перед операцией: Опухоль правого яичника.

Произведено: Адгезиолизис. Цистэктомия справа.

Операционное поле обработано раствором хлоргексидина. Под эндотрахеальным наркозом наложен пневмоперитонеум 5 л CO₂. В брюшную полость введены лапароскоп и 2 троакара для манипуляторов.

Обнаружено:

Переднематочное пространство: без видимой патологии.

Позадиматочное пространство: единичные тонкие, плоскостные спайки.

Крестцово-маточные связки без видимой патологии.

Тело матки не увеличено, обычной формы, серозная оболочка физиологичной окраски.

Левые придатки: яичник размером 30x25x30 мм, фиксирован к брюшине яичниковой ямки. Маточная труба длиной 10 см, визуализируется на всем протяжении, фимбрии визуализируются, выражены.

Правые придатки: яичник размером 85x70x80 мм, увеличен за счет опухоли овальной формы размерами 70x60 мм, подпаян к заднему листку широкой связки матки (капсула плотная, с налетом гемосидерина, содержимое – «шоколадное»). Маточная труба длиной 10 см, визуализируется на всем протяжении, фимбрии визуализируются, выражены.

Лапароскопический диагноз: Опухоль правого яичника, эндометриоидная.

Наружный генитальный эндометриоз (тазовой брюшины) I степени.

Произведено: Капсула опухоли правого яичника вылущена. Опухоль извлечена из брюшной полости. Очаги эндометриоза тазовой брюшины скоагулированы.

Гемостаз при помощи нетканого многослойного материала из окисленной регенерированной целлюлозы (Surgicel fibrillar). Туалет брюшной полости.

Контроль гемостаза по брюшине позадиматочного пространства. В брюшной

полости оставлен микроирригатор. Разрезы на коже восстановлены узловыми швами.

Серийный номер оптической системы – 1806386.

Макропрепарат: капсула опухоли правого яичника.

Кольпоскопия

Кольпоскопия выполнялась на аппарате CARL ZEISS 150FC, применялась стандартизированная методика расширенной кольпоскопии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Снижение параметров овариального резерва у пациенток с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте связано с функционированием фолликулярного аппарата яичников и обусловлено развитием окислительного стресса на местном уровне и выраженным провоспалительным дисбалансом цитокинового профиля на общем и местном уровнях со снижением реализации иммунореактивности, обеспечиваемой ИЛ-2.
2. Наименьшие сдвиги в системах ПОЛ/АОЗ и цитокиновом балансе у пациенток позднего репродуктивного возраста, и, как следствие, снижении овариального резерва наблюдаются при применении интраоперационных гемостатиков из материала, изготовленного по методу контролируемого окисления восстановленной целлюлозы.
3. Применение рекомбинантного ИЛ-2 в раннем послеоперационном периоде восполняет исходный дефицит регуляторного цитокина и модулирует нормальную иммунологическую реактивность организма пациенток с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте, сохраняя овариальный резерв.

Личный вклад автора в проведении исследования

Личный вклад автора объясняется выбором направленности исследования, разработкой цели и соответствующих ей задач, статистической обработкой и анализом полученных результатов. При проведении работы автор непосредственно выполнял лапароскопическую энуклеацию кисты и ведение

послеоперационного периода, а также осуществлял сбор анамнестических данных, обследование, наблюдении за пациентками, забор материала для исследования и интерпретацию полученных клинико-лабораторных показателей.

Степень достоверности и апробация работы

Научные положения диссертации основаны на эмпирической базе, опирающейся на теоретический и практический материал, собранный автором. Достоверность результатов исследования подтверждена достаточным количеством клинического материала. Методологически правильно использован широкий спектр современных клинико-лабораторных исследований. Первичная статистическая обработка полученных данных выполнена автором с помощью современных методов статистики. Основные разделы диссертационного исследования были представлены и обсуждены в виде 6 устных докладов на межрегиональных и общероссийских конференциях: IV Региональной научно-практической конференции «Сохранение репродуктивного здоровья женского населения. Амбулаторно-поликлиническая помощь. Роль эндокринной патологии в нарушении репродуктивного здоровья и течения беременности» (Краснодар, 2016); Региональной научно-практической конференция «Актуальные вопросы сохранения репродуктивного здоровья» (Краснодар, 2017); XI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2018); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Акушерство и гинекология: от науки к практике. Актуальные вопросы в сохранении репродуктивного здоровья» (Краснодар, 2018). IV Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от предгравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2019), XII Региональном научно-образовательном форуме акушеров-гинекологов «Мать и Дитя» (Сочи, 2019). Полученные результаты внедрены и используются в работе отделений гинекологии клиники ФГБОУ ВО

КубГМУ Министерства здравоохранения РФ, ГБУЗ Родильного дома г. Краснодара, активно применяются в учебном процессе ФГБОУ ВО КубГМУ Министерства здравоохранения РФ.

Публикации По материалам исследования опубликовано 7 работ, включая 3 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований («Результаты проспективного этапа исследования пациенток позднего репродуктивного возраста с ЭКЯ», «Сравнительная оценка применения различных видов эндохирургического гемостаза при энуклеации ЭКЯ», «Сравнительная эффективность различной терапии у пациенток после энуклеации ЭКЯ с применением гемостатического материала»), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, который содержит 69 отечественных работ и 81 - зарубежную. Работа изложена на 186 страницах машинописного текста. Диссертация иллюстрирована 35 таблицами и 38 рисунками.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы «STATISTICA» 10 (StatSoft, Inc., США) в среде операционной системы Windows 7. Полученные данные исследований были обработаны методом вариационной статистики с определением критерия Манна-Уитни для оценки непараметрических показателей групп малых выборок и критерием Стьюдента (t) для независимых групп. Во всех случаях определялись: среднее арифметическое, средняя ошибка среднего арифметического, стандартная ошибка среднего арифметического. Достоверность различий параметрических данных оценивали по критерию Стьюдента. Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология и патогенез эндометриоидных кист яичников

Эндометриоз представляет собой хроническое доброкачественное эстрогензависимое гинекологическое заболевание, характеризующееся имплантацией, ростом и развитием ткани эндометрия вне матки, которое приводит к возникновению синдрома тазовых болей, нарушениям овариально-менструально цикла, бесплодию и, как следствие, к ухудшению качества жизни пациенток [4, 76]. Распространенность и тяжесть заболевания и его последствий, трудности диагностики ранних стадий, отсутствие единых тактических стандартов ведения обуславливают интерес медицинской науки и практики к разностороннему изучению данной патологии. Несмотря на многочисленные работы по изучению данного заболевания, проводимые в течение многих десятилетий, результаты остаются неутешительными.

По данным популяционных исследований, проводимых World Endometriosis Research Foundation (WERF), более 176 млн. женщин в возрасте от 15 до 49 лет (до 10% женщин репродуктивного возраста) в современном мире болеют эндометриозом [4]. Число этих пациенток неуклонно растет, поэтому данное заболевание относят к разряду современных эпидемий.

По данным Федеральной службы государственной статистики за 2017 год, в России за последние 10 лет заболеваемость эндометриозом возросла на 72,9%, и данная патология остается центральной медико-социальной проблемой ввиду всего негативизма последствий для репродуктивной системы женщины, и существенного влияния на демографическую ситуацию в целом [6, 84].

Эндометриоидное поражение яичников выходит на первый план среди других форм генитального эндометриоза, а ЭКЯ являются одной из наиболее

актуальных проблем современной гинекологии в связи с высокой частотой встречаемости (17-44%), выраженной клинической симптоматикой, во многих случаях необходимостью проведения оперативного лечения, склонностью к рецидивированию (от 19,2 до 47%), спайкообразованию, возможностью малигнизации, а также существенным снижением ОР яичников и бесплодием [1, 73].

Потенциальными факторами, предрасполагающими к развитию эндометриоза, являются генетические и эпигенетические проявления в эндометриальных стволовых клетках, основным предназначением которых является формирование некоторых органов и тканей малого таза. В подобных органах и тканях происходит нарушение экспрессии генов, отвечающих за стероидогенный фактор 1 (СФ-1) и эстрогеновый рецептор β (ЭР- β). Доказано, что предрасполагающим фактором к развитию генитального эндометриоза, в том числе и кист яичников, можно считать носительство аллеля С и генотипов GC и CC полиморфного варианта *G-405C* гена *VEGF*, аллеля А и генотипов GA и AA полиморфного участка *G-1154A* гена *VEGF*, аллеля С и генотипов TC и CC полиморфизма *T-604C* гена *KDR*, а также аллеля А и генотипов CA и GA полиморфизма *G-735A* гена *Ang2* [31]. В аспекте патогенеза дискутируется влияние окружающей среды, в частности, повышенное содержание диоксина в атмосфере, а также внутренний молекулярный профиль эндометрия [38, 148].

Среди факторов, обуславливающих развитие и прогрессирование ЭКЯ, выделяют теорию «ретроградной менструации», сущность которой заключается в следующих аспектах: манифестирование заболевания связано с метаплазией целомических мембран, покрывающих яичники и перитонеум, формируя тем самым типичные эндометриальные железы и строму. Также манифест может быть связан с аномальной миграцией мюллеровых протоков в период эмбриогенеза и последующей метаплазией [122, 133].

По мнению многочисленных авторов, начало заболевания можно описать в виде следующей цепочки механизмов: подобно ткани эндометрия, железисто-

стромального очаг, локализующийся в яичнике, вступает в фазу пролиферации и секреции, на фоне чего происходит расширение желез, приводящее к макрокистозной трансформации, атрофии эпителия и его постепенной утрате [45]. Хорошее кровоснабжение цитогенной стромы может приводить к кровоизлияниям как в просвет желез, так и в саму строму, способствуя ее фиброзированию и кистозной трансформации желез, также формируется перифокальный склероз с развитием фиброзной стенки. Анатомические особенности и локализация процесса в самом яичнике определяют формирование макрокистозной трансформации при ЭЯ. На начальном этапе железисто-стромальные очаги локализуются только в корковом слое яичников. При прогрессировании процесса формируется «шоколадная» киста, заполняя собой интрамуральный отдел яичника [46].

Многие авторы в качестве предрасполагающего фактора выделяют наличие у пациенток с эндометриозом гормонального дисбаланса с выявлением относительной гиперэстрогении и гиперпролактинемии [24].

В настоящее время большое внимание уделяется иммунологическим нарушениям, участвующим в возникновении, развитии и рецидивировании эндометриоидных кист яичников, в том числе процессам иммунного воспаления и патологическому неоангиогенезу на системном и местном уровне, с увеличением абсолютного количества и активности макрофагов, представляющих клеточный состав перитонеальной жидкости на 85%. Известно, что активированные макрофаги при ЭКЯ продуцируют в большом количестве цитокины (MCP-1, IL-6, IL-8, IL-4, TNF α , IL-1, MIG, RANTES и IP-10). Избыточная продукция IL-8 индуцирует апоптоз цитотоксических Т-лимфоцитов, снижая элиминацию эндометриальных клеток, в перитонеуме при ретроградном забросе менструальной крови, а также IL-8 обладает мощным ангиогенным потенциалом, тем самым усиливая ангиогенез.

Цитокины IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, TNF α при наличии ЭКЯ каскадно участвуют в формировании провоспалительного иммунного ответа. Так, в ответ

на увеличение концентрации IL-1 в перитонеальной жидкости при ЭКЯ макрофаги при непосредственном участии IL-2 секретируют IL-4 и IL-6, которые, в свою очередь, усиливают провоспалительный ответ на местном уровне, что свидетельствует о непосредственном участии указанных цитокинов в развитии данной патологии [8, 61].

Некоторыми исследованиями доказано повышение уровня данных цитокинов и в периферической крови. Так, М. Beste и соавт. показали, значительное повышение содержания интерлейкинов (IL-1, IL-1b, IL-6, IL-8, IL-10, IL-16); факторов роста гепатоцитов (HGF); моноцитарного хемотоксического фактора (MCP-1); интерферона гаммы (IFN-g); гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора (G-CSF-granulocyte-colonystimulating factor); онкогена, регулирующего рост (GRO-a-growth-regulated on cogene) и RANTES (regulated up on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted); хемокина, выделяемого Т-клетками при активации [42, 81].

При изучении патогенеза эндометриоза, в том числе и ЭКЯ, доказана роль различных факторов роста [17]. В исследованиях В.А. Бурлеева (2016) доказано, что в субэпителиальной строме эндометриоидных кист яичника наблюдается увеличение пролиферативной (Ki-67) и ангиогенной активности (ПМС, экспрессия СЭФР-А в сосудах) с параллельным повышением содержания СЭФР-А, pСЭФР Р-1, pСЭФР Р-2, ФРФ-2 в сыворотке крови и в перитонеальной жидкости.

Доказано, что эктопический эндометрий в капсуле ЭКЯ характеризуется изменением экспрессии ER- α , PR- α , ki-67, bcl-2, NF-kb p65, COX-2 и b-катенина. При рецидивирующем течении ЭКЯ выявляют повышение экспрессии PR- α и понижение экспрессии Ki-67 в эпителиальном компоненте капсулы ЭКЯ. При этом в стромальном компоненте капсулы ЭКЯ обнаруживают понижение экспрессии NF-kb, p65 и COX-2 с повышением экспрессии b-катенина в эктопическом эндометрии [47].

Изучению перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты при генитальном эндометриозе, в том числе и при ЭКЯ посвящено множество клинических исследований, суть которых можно объяснить следующими механизмами: при воздействии на организм какого-либо неблагоприятного фактора запускаются процессы свободно-радикального окисления, способствующие накоплению эндотоксинов. Неспецифическими тестами эндогенной интоксикации являются: увеличение в сыворотке крови концентрации продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), усиление активности ферментов детоксикации АФК. Образующиеся в ходе воспаления, кислородные радикалы (супероксидный, гидроксильный, пероксидный) обладают высокой реакционной способностью, что ускоряет процесс перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот. Аналогично разрушительное влияние на различные структуры клетки, белки, нуклеиновые кислоты оказывают продукты распада липидов (альдегиды, диальдегиды, эпоксиды) [22, 28].

По данным ряда авторов, оксидативный стресс играет значительную роль и в развитии эндометриоза. В многоцентровом исследовании американских ученых, изучавших роль оксидативного стресса в развитии различных заболеваний репродуктивной системы, показано, что наибольшее значение при ЭКЯ имеют увеличение оксида азота, липидных пероксидов и активности NO-синтазы, и значительное снижение общей антиоксидантной способности организма и уровня антиоксидантных ферментов, наиболее выраженное на местном уровне [72]. Источником оксидативного стресса в липидах, который получен за счет прооксидантного действия продуктов распада гемоглобина, является содержащееся в эндометриоме. Прогрессирование ЭКЯ влечет за собой снижение функции тканевого дыхания в пораженном яичнике. Кроме того, в ответ на стимул митохондриального дыхания и циклооксигеназной системы снижается ответная реакция по продукции радикалов самой тканью яичника [36].

1.2 Методы диагностики эндометриoidных кист яичников

Ввиду многообразия симптомов и отсутствия высокоспецифичных неинвазивных маркеров, эндометриоз называют «упущенным» заболеванием в связи с длительностью (в среднем 7-8 лет) постановки диагноза от первых клинических проявлений [18]. Безусловно, своевременная диагностика поверхностных форм эндометриоза чрезвычайно сложна, что связано с многогранностью и разнообразием его проявлений, отсутствием единых стандартов ведения после получения данных инструментальных методов обследования (эхографических методов).

Болевой синдром является наиболее частым клиническим проявлением ЭКЯ (до 70%), и отсутствие эффекта от проводимой противовоспалительной терапии [1]. Считается, что болевой синдром не зависит от размеров эндометриом. В связи с этим пациентки получают симптоматическое лечение у несоответствующих специалистов, тем самым затягивая время выявления истинного диагноза. Одним из многообразных проявлений ЭКЯ является бесплодие. Его распространенность при ЭКЯ колеблется от 30–40 до 70–80% [10, 53, 97].

Тема преодоления бесплодия при ЭКЯ является наиболее часто обсуждаемой, в том числе и при использовании ВРТ, но до настоящего времени вопрос о тактике ведения пациенток неоднозначен и дискуссионен [25, 108, 102].

Многие авторы отмечают, что при наличии ЭКЯ наблюдаются такие симптомы, как нарушение менструально-овариального цикла, дисменорея, диспареуния. Отмечено, что чаще они характеризуются более выраженной интенсивностью при склонности к рецидиву кисты. У многих пациенток клинические проявления заболевания отсутствуют, а ЭКЯ случайно выявляются при проведении планового УЗИ [24].

Анамнестически у пациенток с ЭКЯ чаще встречаются патологии эндокринной и сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта. В

гинекологическом анамнезе преобладают воспалительные заболевания и нарушения менструально-овариального цикла. Акушерский анамнез неоднозначен, однако многие авторы отмечают увеличенное число искусственных абортов у данных пациенток [37, 40].

При диагностике ЭКЯ гинекологический осмотр является обязательной частью обследования, несмотря на высокий процент ложноотрицательных и ложноположительных результатов.

При наличии разного рода яичниковых образований оптимальным, информативным, общедоступным методом является ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗ-исследование). Отрицательным моментом данного вида исследования является отсутствие возможности диагностики поверхностных эндометриoidных гетеротопий на яичниках. Положительной стороной УЗ-метода является надежная диагностика ЭКЯ с чувствительностью - 74% и специфичностью - 75%. Метод помогает уточнить локализацию кисты, динамику роста под воздействием терапии [57, 69]. Типичными УЗ-признаками ЭКЯ являются следующие: топография эндометриомы сзади и сбоку от матки, наличие несмещаемой мелкодисперсной взвеси, двойной контур образования, наличие средней и повышенной эхогенности, неравномерность стенки образования (30% случаев) при отсутствии на ЦДК кровотока внутри образования [18]. Также отличительными УЗ-критериями эндометриоза являются признаки асептического воспаления брюшины, такие как увеличение объема перитонеальной жидкости и, как следствие, развитие спаечного процесса, локализующегося преимущественно вокруг яичников [12].

Также одним из неинвазивных методов исследования является магнитно-резонансная томография. Более чем в 90% случаев МРТ проводится для установления стадии инфильтративных форм эндометриоза, по данным Европейского общества урогенитальной радиологии (ESUR) [78, 100, 107].

МРТ включает в себя формирование двухмерных T2- и T1-взвешенных изображений с подавлением или без подавления визуализации жировой ткани. Для повышения эффективности выявления спаечного процесса органов малого таза и брюшной полости применяются гадолиний и функциональные методы визуализации (диффузно-взвешенное изображение или кино-МРТ) [106, 110]. Используя режимы T2W и T1W МРТ, выявляется только средняя точность при отличии эндометриом от геморрагических образований [115]. Использование МРТ с контрастированием повышает эффективность в дифференцировке эндометриоза яичников от других кист, tuboовариальных абсцессов, которые вызывают интенсивное усиление визуализации стенки кисты [142]. Кроме того, контрастирование играет немаловажную роль для верификации атипичных признаков, прогнозирующих потенциальную злокачественность. Таким образом, выявлено, что использование МРТ с контрастированием (гадолинием) рекомендуется, как дополнительный метод при оценке эндометриоза яичников [143].

Неинвазивная лабораторная диагностика образований яичников, в том числе и ЭКЯ, затруднена, так как отсутствует высокая специфичность биохимических маркеров. Известно около 100 сывороточных маркеров эндометриоза, некоторые из них широко используются в клинической практике, к ним относят опухоль-ассоциированные антигены (онкомаркеры) (CA125, CA-19-9, SICAM-1, гликоделин). Наиболее целесообразно определение вышеперечисленных маркеров с целью оценки эффективности проводимой терапии. Средняя чувствительность метода СА-125 для выявления эндометриоза, составляющая 20-50%, может быть повышена до 66% при исследовании крови в фолликулярную фазу менструального цикла и во время менструации. На наличие эндометриоза может указывать отношение показателей уровня СА-125 во время менструации к показателю во время фолликулярной фазы цикла, более 1,5 [29, 44]. Только четыре показателя (антиэндометриальные антитела, IL-6, СА-199 и СА-125) выбраны в результате Кохрановского обзора, проведенного в

2016 году для мета-анализа. В настоящее время, ни один маркер из представленных не обладает достаточной точностью для неинвазивной диагностики заболевания [124]. В качестве диагностических маркеров были предложены также аутоантитела к маркерам оксидативного стресса; плацентарный протеин 14 (PP14); генетические маркеры - EGR-1 gene (Early growth response); цитокины; тканевые маркеры: ароматаза P450, цитокератины, гормоны и рецепторы к ним (hormone receptors ER- α and ER β , PRA and PR-B Beta-3) [93, 118].

Таким образом, на сегодняшний день только лапароскопия является «золотым стандартом» для выявления гистологического подтверждения и лечения пациенток с эндометриозом яичников и ЭКЯ. Этот метод позволяет визуально оценить вид опухоли и структуру ее внутреннего содержания; интраоперационный забор гистологического материала позволяет со 100% чувствительностью и специфичностью определить вид опухолевого образования [4, 30].

1.3 Классификация эндометриоидных кист яичников

С начала развития школы об эндометриозе было предложено более 30 классификаций. С прогрессом науки и усовершенствованием диагностики этого заболевания каждая из предшествующих классификаций дорабатывалась. Однако, несмотря на многочисленные труды ученых, неоспорим факт, что из существующих классификаций нет той, которая в полной мере удовлетворяет потребности медиков [133]. Первым описал геморрагические кисты и отметил наличие спаек в 1977 году А.Н. Стрижаков, он предложил одну из первых классификаций:

I степень — мелкие точечные гетеротопии эндометриоза на поверхности яичников и на брюшине прямокишечно-маточного углубления;

II степень — односторонняя эндометриоидная киста диаметром не более 5–6 см, мелкие очаги эндометриоза на брюшине малого таза, спаечный процесс в области придатков;

III степень — эндометриоидные кисты обоих яичников диаметром более 5–6 см, очаги эндометриоза на серозном покрове матки, маточных труб, брюшине малого таза, выраженный спаечный процесс;

IV степень — двусторонние кисты больших размеров с переходом на соседние органы.

Классификация, предложенная Л.В. Адамян в 1993 году (переработанная в 1998 году), отражает патогенез эндометриоидных поражений [3]:

- стадия I — мелкие точечные эндометриоидные образования на поверхности яичников, брюшине прямокишечно-маточного пространства без образования кистозных полостей;

- стадия II — эндометриоидная киста одного яичника размером не более 5–6 см с мелкими эндометриоидными включениями на брюшине малого таза. Незначительный спаечный процесс в области придатков матки без вовлечения кишечника;

стадия III — эндометриоидные кисты обоих яичников (диаметр кисты одного яичника более 5–6 см и небольшая эндометриома другого). Эндометриоидные гетеротопии небольшого размера на париетальной брюшине малого таза. Спаечный процесс в области придатков матки с частичным вовлечением кишечника;

- стадия IV — двусторонние ЭКЯ больших размеров (более 6 см) с переходом патологического процесса на соседние органы (мочевой пузырь, прямую и сигмовидную кишку). Распространенный спаечный процесс.

По своему гистологическому строению ЭКЯ подразделяют на следующие группы:

- 1) по локализации: очаговый (внутрикорковый) и диффузный (корково-мозговой);
- 2) по гистологическому строению: железистый, железисто-кистозный и кистозный (макро- и микрокистозный);

3) по морфофункциональной активности: растущий (пролиферирующий), стабильный (фиброзный), регрессирующий (дистрофический) и опухолевого превращения (малигнизированный) [48].

Учитывая, что в 2000-е годы ЭКЯ рассматриваются в аспекте со снижением ОР, возникла необходимость в классификации, оценивающей репродуктивный резерв пациенток, ранее оперированных на яичниках. Классификация, получившая название «Индекс фертильности при эндометриозе» (endometriosis fertility index — EFI), представленная G. Adamson et al. в 2009 году, отражает факторы, приводящие к эндометриоз-ассоциированному бесплодию [70]. Возможную частоту наступления беременности у пациенток с хирургически подтвержденным эндометриозом оценивают по EFI, основой которой являются данные анамнеза, такие как: функциональная оценка маточных труб и яичников, длительности бесплодия, течение предыдущих беременностей, также степени классификации r-AFS. Недостатком EFI является отсутствие оценки таких немаловажных факторов, как: ОР яичников, морфофункциональное состояние эндометрия, что является принципиально важным при планировании беременности [7].

1.4 Современный взгляд на патогенез и механизмы снижения овариального резерва у пациенток с эндометриоидными кистами яичников

Овариальный резерв (ОР) — это функциональный запас яичников, способный к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой, а также к адекватному ответу на овариальную стимуляцию. Примордиальный пул является ведущим фактором, от которого напрямую зависит ОР. К моменту менархе у девочки количество примордиальных фолликулов около 300 тыс. Фолликулярный запас - это число фолликулов в яичнике, которое не отражает их функциональное состояние. Понятие ОР стоит отличать от фолликулярного запаса. Стратегический запас ооцитов напрямую отражается на способности

женщины к зачатию, поэтому её репродуктивный потенциал во многом зависит именно от ОР [41].

Согласно общепопуляционной статистике, женщины 20-30 лет способны осуществить свою репродуктивную функцию, к 40 годам фертильность сохраняется только у 50% из них, а после 43 лет, в связи с физиологическим ограничением ОР, почти все теряют способность к зачатию, даже при отсутствии менопаузы [41, 112]. В результате проведенной работы было доказано, что апоптоз - основной механизм атрезии фолликулов. Анализируя данные отечественных и английских исследователей, можно сделать вывод о том, что от возраста женщины зависит апоптоз лютеинизированных клеток гранулезы и клеток яйценосного бугорка и учащается в возрасте старше 31 года [20, 21].

Известно также, что апоптоз гранулезных клеток нормальных яичников происходит в связи с дисбалансом между прогестероном и эстрадиолом в фолликулярной жидкости. Известно также, что на активность некоторых ферментативных систем тех клеток-мишеней, которые задействованы в процессах проведения сигнала гибели клеток, влияют прогестины, модулируя ответ клетки на апоптический сигнал за счет подавления Fas и активности каспазы-3. Отмечается, что при усилении апоптоза, связанная с ним атрезия фолликулов, может отрицательно влиять на репродуктивную функцию, обуславливая патогенез хронической ановуляции и овариальной дисфункции.

К. Kugu с соавторами идентифицировали в яичниках белки bcl, bax и 53 [140]. Семейство белков bcl-2 участвует в регуляции апоптоза: проявляют специфическую ферментативную активность или являются транскрипционными факторами, участвуют в формировании ионных каналов. Неоспоримо, что ряд белков, продуцируемых яичниками, предотвращают апоптоз (bcl-2 и bcl-xL), а некоторые из них (bax и bcl-xS) индуцируют данный процесс. Также апоптоз клеток гранулезы можно связать с экспрессией белка p53. Данный белок индуцирует процесс апоптоза непосредственно в

гранулезных клетках зрелого преовуляторного фолликула. Этот факт подтверждает мнение о том, что «пусковым моментом» для индукции апоптоза может быть дисфункция клеточного дыхания, которая запускает окислительный стресс в митохондриях, затем в цитоплазме и клетке в целом, далее переизбыток АФК, продуктов перекисного окисления липидов и белков. Тем самым создается дисбаланс, показатель которого возрастает в стареющих клетках, но еще более - в апоптических. Затем вышеупомянутые сигнальные молекулы занимают ведущую роль на всех этапах работы исполнительных звеньев (факторов транскрипции теломераз, каспаз, онкобелков, протеинкиназ, эндонуклеаз и др.).

В конце 80-х годов стали появляться исследования о неинвазивных методах оценки ОР. Несмотря на столь длительный временной интервал, актуальность изучения этого вопроса только возрастает в связи с вновь появляющимися факторами, способными отразить ОР [11]. На сегодняшний день разработаны несколько подходов к оценке ОР, которые подразделяют на пассивный и функциональный. Пассивный - предполагает использование биохимических и гормональных методов исследования, косвенно оценивающих функциональную активность репродуктивной системы. Инструментальный метод определяет функцию яичника, позволяет визуализировать его архитектуру, наличие фолликулярного аппарата, динамику развития. В качестве инвазивного метода исследования в настоящее время дискутируется вопрос о биопсии яичников, как метода определения ОР [33]. Отмечая при этом, что корреляции между уровнем АМГ в сыворотке крови и количеством растущих фолликулов не выявлено.

Несмотря на множество мнений, в настоящее время существуют стандартные критерии оценки ОР, такие как: ультразвуковые (число антральных фолликулов, объем яичников, показатели внутрияичникового кровотока), биохимические (концентрация фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), ингибина В, эстрадиола (Е2), антимюллера гормона (АМГ)),

а также динамические тесты (тест с нагрузкой кломифен цитратом (КЦ), тест с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, проба с экзогенным ФСГ).

Три критерия, относящиеся к мировому стандарту оценки ОР [96]:

- 1) концентрация АМГ;
- 2) количество и диаметр антральных фолликулов при УЗИ;
- 3) объем яичников при УЗИ (трансвагинальным доступом).

Овариальный резерв делится на 3 степени, учитывая вышеперечисленные критерии оценки:

- 1) нормальный ОР: регулярный менструальный цикл — 28-30 дней, уровень ФСГ ≤ 10 МЕ/л, уровень ингибина В ≥ 40 пг/мл, уровень АМГ $\geq 1,0$ нг/мл, объем яичников ≥ 5 см³, число антральных фолликулов ≥ 5 в каждом яичнике;
- 2) сниженный ОР: укорочение менструального цикла на 2-3 дня, эпизоды повышения уровня ФСГ > 15 МЕ/л, эпизоды снижения ингибина В < 40 пг/мл, уровень АМГ $< 1,0$ нг/мл, объем яичников от 3 до 5 см³, число антральных фолликулов ≤ 3 в каждом яичнике;
- 3) крайне низкий ОР: стойкие нарушения менструального цикла, стойкое повышение ФСГ > 15 МЕ/л, стойкое понижение уровня ингибина В < 40 пг/мл, уровень АМГ $\leq 0,01$ нг/мл, объем яичников < 3 см³, число антральных фолликулов не более 2 в каждом яичнике [95].

Кроме физиологических факторов, на ОР влияют различные патологические состояния, такие как перенесенные и существующие заболевания, интоксикации и различные ятрогенные состояния (перенесенные ранее оперативные вмешательства, химиотерапия и радиационное облучение органов малого таза) [83].

В современной литературе неоднозначным остается вопрос о негативном влиянии эндометриомы на ОР. Специалисты спорят о том, что более негативно влияет на функции яичников: наличие самой кисты или проведение цистэктомии [16, 89].

ЭКЯ отрицательно влияют на функциональное состояние яичников и на качество ооцитов, что подтверждается работами зарубежных и отечественных авторов [120, 145]. Данный вывод доказывается эхографическими, гистологическими, а также биохимическими критериями: меньшее число фолликулов у женщин с эндометриоидными кистами, они более атретичны, отмечаются изменения во внутрифолликулярной среде и гранулезных клетках, повышается уровень внутриклеточных свободных радикалов [98, 134, 138]. Для понимания возможности негативного влияния на здоровую ткань яичника литература последних лет рассматривает этот вопрос с точки зрения содержимого ЭКЯ. В состав эндометриоидного содержимого кист яичников входит свободное железо, что также указывает на то, что природа жидкости в эндометриоидных кистах фактически является старой кровью. При этом, средняя концентрация свободного железа в эндометриоидных кистах сравнима с концентрацией железа, сообщенной в ткани карциномы печени, и является достаточным количеством железа, чтобы вызвать злокачественную трансформацию.

Железо, не связанное с белками, как наиболее распространенный переходный металл в организме человека, может опосредовать выработку активных форм кислорода (АФК), включающие супероксидный анион, пероксид водорода и гидроксильные радикалы, через реакцию Фентона. Когда накопленное трехвалентное железо (Fe^{3+}) восстанавливается до двухвалентного железа (Fe^{2+}), образуются свободные от кислорода радикалы [111]. Свободнорадикальные частицы являются нестабильными и очень реактивными. Они становятся стабильными, приобретая электроны из нуклеиновых кислот, липидов, белков, углеводов или любых соседних молекул, вызывая каскад цепных реакций, приводящих к повреждению клеток. Окислительный стресс возникает, когда выработка АФК превышает способность клеточной антиоксидантной защиты удалять эти токсические вещества. Фактически АФК первоначально регулируются действием антиоксидантов, которые превращают

АФК в неактивное состояние [147]. Важно, что АФК могут свободно диффундировать через клеточную мембрану [150] и разрушительно влиять на здоровые ткани яичника [86]. Таким образом, жидкость в эндометриоидной кисте является сильным индуктором окислительного стресса в жизнеспособных клетках.

Кроме того, в ЭКЯ содержатся активные формы азота, в частности, оксид азота (NO), избыток которого также токсичен, поскольку он может повредить белки, углеводы, нуклеотиды и липиды. Система активации плазминогена в жидкости ЭКЯ и в других типах кист, а также в опухолях яичников была изучена Boss et al., 2002. При этом обнаружено, что концентрация PAI-1 в жидкости эндометриомы находилась в том же диапазоне, что и в злокачественных опухолях. Потенциал повреждения этими большими количествами продуктов, связанных с коагуляцией, очевиден в случае разрыва кисты. По некоторым данным, разрыв эндометриотической кисты яичника может вызвать быстрое повышение уровня димера D в плазме, специфического маркера деградации сшитых полимеров и активного фибринолиза. Кроме того, разрыв эндометриомы часто вызывает повышение температуры тела, реактивного белка сыворотки С и лейкоцитоз, которые рассматриваются как реакция на местную острую и разрушительную воспалительную реакцию, вызванную жидкостью кисты на тканях брюшины. вступить в прямой контакт. Эти данные свидетельствуют о том, что жидкость кисты содержит биологически активные молекулы, способные вызывать сильную воспалительную реакцию в нормальной ткани. Сообщалось также, что окислительный метаболизм участвует в каждой стадии развития фолликулярных яичников и созревания ооцитов. Дисбаланс окислительного стресса в среде фолликулярной жидкости яичника оказывает вредное влияние на развитие яйцеклеток и эмбрионов, а также на исход беременности. Действительно, он вызывает апоптоз и некроз ооцитов в ранних фолликулах [117]. Таким образом, изменение статуса окислительного стресса в нормальной

коре может, по крайней мере, частично объяснить уменьшение числа развивающихся фолликулов и ооцитов, обнаруженных в циклах ЭКО у женщин с двусторонними эндометриомами, снижение скорости спонтанной овуляции в яичниках, содержащих эндометридную кисту [80]. Статус окислительного стресса в нормальной коре яичника, окружающей эндометриому, был изучен [117]. Это исследование является очень информативным для конкретной цели данного обзора, поскольку показывает, что количество окислительного стресса, влияющего на нормальную кору яичника, окружающего эндометриому, больше, чем в других типах кист. Объяснения для этого открытия могут быть различными: присутствие кисты как объекта, вызывающего структурное искажение архитектуры яичника, может инициировать его локальную воспалительную реакцию, вызывающую выработку АФК. Альтернативным фактором, присутствующим в кисте, является наличие железа, которое может диффундировать в окружающую ткань, вызывая образование АФК. Наконец, некоторые АФК проникаемы для мембран, что делает их отличными кандидатами паракринных молекул для окружающих тканей [86].

Сообщалось, что АФК могут вызвать катастрофическое повреждение здоровых тканей, если их не нейтрализовать.

Очень важно подчеркнуть, что АФК вместе с мощным профибротическим PAI-1 и членами семейства TGF- β вовлечены в фиброз тканей. Патологическими проявлениями фиброза является экспансия мезенхимальных элементов, включая миофибробласты, чрезмерное накопление белков ЕСМ и сокращение тканей. Миофибробласты, как клетки, наиболее ответственные за развитие фиброза, происходят из активированных резидентных фибробластов или из фибробластов, происходящих из эпителиально-мезенхимального или эндотелиально-мезенхимального перехода. Они синтезируют в основном коллаген и фибронектин [77, 105]. TGF- β 1 и ROS являются основными факторами, ответственными за дифференцировку миофибробластов в профибротический фенотип [77]. TGF- β 1 стимулирует выработку АФК с

помощью различных механизмов, которые, в свою очередь, вовлекают нижестоящие сигнальные пути, что приводит к экспрессии подмножества профибротических генов, среди которых PAI-1 является одним из наиболее характерных. PAI-1, контролирующий активность пламина и плазмин-зависимых MMP, регулирует степень и локализацию ремоделирования коллагенового матрикса [132]. Демонстрация повышенного окислительного стресса, затрагивающего нормальную кору яичника, окружающую эндометриому, убедительно подтверждает возможность индуцированного АФК фиброгенного ответа на этом уровне.

Гемосидерин-нагруженные макрофаги являются частым гистологическим обнаружением эндометриотической кисты. Такие макрофаги называют классически активированными / воспалительными макрофагами или клетками M1. Макрофаги также могут подвергаться отдельной программе активации, «альтернативной активации», клетками M2, поскольку они регулируют воспалительные реакции и адаптивный иммунитет, проявляют активность в отношении опухолей и способствуют заживлению ран, как микроокружение опухоли. Данные, полученные на животных моделях эндометриоза, позволяют предположить, что макрофаги в очагах эндометриоза «альтернативно активируются» и играют роль в развитии очагов поражения, способствуя их росту, поддерживая типичную железистую и стромальную архитектуру и целостность сосудов. Кроме того, макрофаги от пациентов с эндометриозом экспрессируют типичные маркеры «альтернативной активации», особенно высокие уровни рецепторов мусорщика CD206 и CD163. CD206 принадлежит к суперсемейству лектинов C-типа и способствует удалению или инактивации воспалительных сигналов. CD163 опосредует эндоцитоз комплексов гаптоглобин-гемоглобин с деградацией компонентов гем-железо, которые могут быть переработаны для эритропоэза [88]. Эндометриотические кисты на самом деле содержат плотные инфильтраты CD163-позитивных макрофагов [87].

Высокое содержание железа в кисте может связываться с гаптоглобином, выделяемым эритроцитами. Комплекс может быть интернализован макрофагами через рецептор поглотителя гемоглобина / гаптоглобина CD163 [116]. «Альтернативно активированные» макрофаги фактически способны эффективно усваивать и перерабатывать металл, что подтверждается относительным увеличением количества макрофагов, перегруженных железом [91].

Недавно было замечено, что макрофаги в эндометриотических кистах также положительны для CDC42, внутриклеточного белка семейства RHO GTPase, который регулирует актиновый цитоскелет и участвует в клеточной трансформации [87]. Считается, что CDC42 необходим для образования макрофагов в чашке фагоцитов. Наконец, макрофаги, инфильтрирующие поражения эндометриоза, являются основным источником растворимых факторов, особенно членов семейства TGF- β , и поэтому могут быть важными регуляторами многих клеточных функций внутри и вокруг кисты [75, 91]. Различные цитокины с разнообразным регуляторным влиянием на рост и дифференцировку, которые являются репрезентативными для основного воспалительного процесса, были обнаружены в жидкости эндометриотической кисты [146]. Показано, что уровни интерлейкина (IL8) выше по сравнению с уровнями фолликулярных и серозных кист, но сходны с таковыми, обнаруженными при раке яичников. По данным этих авторов, уровни фактора некроза опухоли- α и IL-6 были одинаковыми в эндометриомах и других доброкачественных кистах яичников. И наоборот, Velasco et al (2010) сообщили о более высоких уровнях IL-6 и IL-8 в кисте эндометриомы по сравнению с другими типами кист. Цитокины обладают способностью опосредовать хемотаксис лейкоцитов яичников и способствовать притоку гранулоцитов в и вокруг фолликулов, чтобы способствовать их разрыву [126]. Неизвестно, может ли воспалительный компонент ЭКЯ усиливать эти явления, но считается, что

нарушение регуляции провоспалительных цитокинов отрицательно влияет на фолликулярную функцию [90, 94].

1.5 Влияние хирургического лечения на овариальный резерв яичников у пациенток с эндометриoidными кистами яичников

В результате обсуждений первого Европейского конгресса по эндометриозу, состоявшегося в 2012 г. в Сиене, верифицированные ЭКЯ до 3 см в диаметре не подлежат хирургическому лечению, при их наличии можно допускать беременность.

P. Vercellini (2008) утверждает: «Общему убеждению, что предварительная лапароскопия должна всегда выполняться, чтобы точно диагностировать заболевание, нужно бросить вызов, поскольку нехирургическая диагностика эндометриоза продемонстрировала свою высокую надежность». Спорными являются рекомендации Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), свидетельствующие о том, что энуклеация ЭКЯ до 4 см в диаметре не показана, так как цистэктомия приведет к снижению ОР [104]. Гинекологи, придерживающиеся позиций сохранения овариального запаса, предлагают консервативное ведение и даже планирование беременности у данного контингента больных, как в естественном цикле, так и с помощью методов ВРТ [101]. Некоторые авторы считают [9, 50], что у пациенток репродуктивного возраста с ЭКЯ размерами до 3 см и эндометриоз-ассоциированным бесплодием, на первом этапе, с целью сохранения ОР, является обоснованным назначение эмпирической консервативной терапии диеногестом в дозе 2 мг, и лишь при отсутствии восстановления фертильности в срок через 6 месяцев после консервативного лечения, необходимо своевременное решение вопроса о проведении хирургического лечения.

По мнению другого ряда авторов, любая доброкачественная опухоль яичника является абсолютным показанием к ее удалению [103]. Размеры ЭКЯ

более 4 см, тем более с наличием болевого синдрома и бесплодия, служат показанием к удалению кисты.

Перед специалистами встает неоднозначный вопрос по тактическому ведению пациенток с ЭКЯ, особенно с нереализованной репродуктивной функцией.

Снижение ОР после хирургического удаления ЭКЯ связано с нарушением интраовариального кровотока, вследствие свертывания белковых структур, изменений ткани яичника, локального воспаления. Во время цистэктомии происходят необратимые нейрогенные и микроциркуляторные нарушения, приводящие к повреждению фолликулярного аппарата и, как следствие, овариальной недостаточности [16, 85]. При проведении необходимого гемостаза при энуклеации ЭКЯ на сегодняшний день нет единых стандартизированных методов остановки кровотечения при операциях на яичниках, которые позволяют максимально сохранить примордиальный пул и минимизировать потери ОР женщины. Ситуативно используют биполярную (БПК) или аргоноплазменную коагуляцию (АПК), лигатурный гемостаз и гемостатический материал [44, 54, 56, 58, 92, 119, 121, 130, 131].

По результатам исследования, наиболее щадящее воздействие на морфофункциональную овариальную ткань достигается отсутствием гемостаза при цистэктомии [55]. Снижение ОР, независимо от морфологической структуры образования, в большей степени достигается при использовании БПК. Угнетение качественных и количественных характеристик ОР объясняется термическим действием БПК. Ишемия и ареактивный воспалительный процесс, сохраняющаяся отечность ткани, которые получены в результате распространения электрокоагуляции, выходящей за пределы видимой зоны воздействия, являются возможными механизмами альтерации гонад. Усугубляющий эффект наносят продукты аутолиза некротизированных тканей. При выборе метода гемостаза во время остановки кровотечения предпочтение должно быть отдано наиболее щадящим методам (АПК и

лигатурный гемостаз). Применение АПК при лечении доброкачественных образований яичников приводит к снижению овариального резерва только в 10% случаев, при использовании БЭК — в 28% [101]

На сегодняшний день в хирургической практике «золотой серединой» можно считать цистэктомию с применением ГСМ на основе оксидируемой целлюлозы (Surgicel Fibrillar). Преимуществами данного метода являются энуклеация капсулы эндометриомы при проведении цистэктомии, отсутствие воздействия энергии на фолликулярную ткань яичника. Гемостатик Surgicel Fibrillar, производитель «Johnson & Johnson» (США) представляет собой рассасывающийся нетканый 7-слойный материал, изготовленный из окисленной регенерированной целлюлозы «Surgicel Fibrillar». Контакт с кровью (биологической жидкостью), формирует кислую среду (pH 2,5 – 3,0), катализирующая гемостатические качества Surgicel Fibrillar, основанные на абсорбирующих способностях оксидируемой целлюлозы. Тромбоциты и разрушившиеся эритроциты, под воздействием кислой среды, выделяют кислый гематин, который является каркасом для образования тромбоцитарного сгустка. Взаимодействуя с кислым гематином, происходит окрашивание Surgicel Fibrillar в тёмно-коричневый цвет. Гемостатик накладывается слоями, пучками, турундами, целиком удобен в применении в труднодоступных местах. Время остановки кровотечения при применении Surgicel Fibrillar в среднем составляет 2 - 4 минуты. Ввиду своей послойной структуры, материал не крошится при нарезании, принимает форму и обладает хорошей адгезией к ткани. Благодаря уникальной технологии обработки окисленной регенерированной целлюлозы, материал удобно фиксируется в нужной локализации, «плавится» на кровоточащей поверхности и остается на месте до удаления, обеспечивает непрерывную бактерицидную защиту против роста резистентных штаммов патогенных микроорганизмов [127].

Изучив методы гемостаза, применяемые при лапароскопической цистэктомией ЭКЯ, можно сделать вывод, что все они в большей или меньшей

степени усугубляют ОР, в связи с чем необходимо решение, целью которого была бы минимизация рецидивов, соответственно снижение рисков повторных оперативных вмешательств. Хирургическая тактика в отношении ЭКЯ должна определяться возрастными параметрами, репродуктивным статусом пациентки, гистотипом образования. В настоящее время цистэктомия лапароскопическим доступом с использованием щадящего метода гемостаза, которая позволяет максимально сохранить здоровую ткань яичника, является преимущественным оперативным методом лечения ЭКЯ. Немаловажная роль отводится послеоперационному периоду с своевременно начатой долгосрочной адъювантной терапией. Такая тактика ведения (оперативное лечение с последующей адъювантной терапией) позволит ускорить реабилитацию, сохранить ОР, улучшить репродуктивный прогноз и отсрочить менопаузальный период [96, 103].

1.6 Адъювантная терапия после энуклеации эндометриодными кистами яичников

Несмотря на то, что литературные данные последних лет частично склоняются к возможности консервативного ведения женщин с ЭКЯ, мнения по поводу изолированной консервативной терапии весьма противоречивы. Часть авторов отмечают эффективность применения диеногеста при наличии ЭКЯ, при этом постулируя, что данное лечение успешно лишь при малых размерах ЭКЯ [26, 27, 49, 60, 109, 129].

По мнению других авторов, положительного влияние диеногеста на ЭКЯ при размерах кисты более 4 см отмечено не было, а, следовательно, консервативному этапу терапии должен предшествовать оперативный с проведением последующей адъювантной терапии [6, 123].

После удаления ЭКЯ перед врачом стоит задача подбора адекватной адъювантной терапии для профилактики рецидива кисты, снижения риска повторных оперативных вмешательств и восстановления фертильной функции, а для женщин, находящихся в позднем репродуктивном и перименопаузальном

периоде, - сохранение остаточного ОР с целью отсрочки менопаузального этапа. Сложность этой проблемы состоит в том, что в целом послеоперационная терапия после удаления ЭКЯ направлена на создание медикаментозной менопаузы, именно она способствует подавлению пролиферативной активности эндометриоидных гетеротопий [60, 63].

Медикаментозное лечение традиционно разделяют на гормональное и негормональное. В результате применения препаратов гормональной природы добиваются временного угнетения функции яичников и блокады пролиферации эндометриоидной ткани, что профилактирует рецидив заболевания. В последнее десятилетие с целью адъювантной терапии используют агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (курс не более 6 месяцев) и прогестагены. В дальнейшем при необходимости рекомендуют применение комбинированных оральных контрацептивов или назначение заместительной гормональной терапии [62]. Но поскольку некоторые исследования подтверждают [79] участие рецепторов эстрадиола в качестве промоторов пролиферации гормонозависимых тканей репродуктивного тракта женщины, избежать рецидива процесса при применении эстрогенсодержащих препаратов достаточно трудно.

Подавление секреции эстрадиола яичниками - основной принцип медикаментозной терапии эндометриоза [59]. Целью медикаментозной терапии эндометриоза является индукция гипоэстрогении, подавление овуляции, вызов атрофии очагов эндометриоза, остановка прогрессирования процесса. Тактика ведения пациенток с ЭКЯ должна быть индивидуальной, долговременной, зависеть от размеров образования и репродуктивных планов женщины, клинических проявлений заболевания [4, 16, 52, 54]. В течении многих лет в послеоперационном периоде пациенткам с ЭКЯ назначались агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, которые снижали частоту рецидивов эндометриоза, сокращали риск развития спаечного процесса. Агонисты Гн-РГ вызывают десенситизацию, а также снижение чувствительности гипофиза к

пульсирующим выбросам эндогенного пептида (десинтизация). Десинтизация гипофиза сопровождается снижением уровня эндогенного ФСГ и ЛГ и прекращением их стимулирующей активности в отношении яичников. Уровень эстрогенов, прогестерона и тестостерона в периферической крови снижается (стремится к уровню постменопаузы). Поэтому, при всей эффективности данных препаратов в отношении обеспечения атрофических изменений эндометриодных очагов, и клинической симптоматики, присущей эндометриозу, гипоестрогенное состояние формирует развитие «приливов», сухости и атрофии слизистой оболочки влагалища, головные боли, снижение либидо, а также деминерализацию костной ткани [2, 42]. В результате возникновения данных побочных эффектов длительное применение агонистов гонадотропин-релизинг-гормонов, особенно у пациенток с нереализованной фертильной функцией или в старшем репродуктивном возрасте, ограничено [44].

В качестве адъювантной терапии заслуживает внимания препарат диеногест, рекомендованный в качестве монотерапии эндометриоза в Японии, Европе и других странах. Диеногест - пероральный прогестин, обладающий выраженным прогестагенным и умеренным антигонадотропным эффектами. Андрогенной, глюкокортикоидной и минералокортикоидной активностью не обладает. Снижает синтез эстрадиола путем подавления секреции гонадотропинов. Достигается децидуализация, а затем атрофия эндометриальной ткани за счет гипоестрогении и гиперпрогестеронемии при длительном применении [50, 120]. Диеногест вызывает апоптоз гранулезных клеток яичников, подавляет пролиферацию и ангиогенез, что доказано исследованиями на животных [98, 135]. По сравнению с плацебо, принимаемый перорально, диеногест более эффективен при купировании болевого синдрома при подтвержденном эндометриозе [138].

При проведении сравнительного анализа, выявлено, что при приеме диеногеста в течение 16 и 24 недель и приеме агонистов ГнРГ, получены

сопоставимые результаты по уменьшению количества рецидивов [137]. По итогам проведенного рандомизированного исследования, диеногест позиционируют как аналогичный по эффективности, но лучше переносимый препарат, ввиду отсутствия побочных проявлений, присутствующих у агонистов ГтРГ [100, 134].

Использование направленной иммуотропной терапии при эндометриозе различных локализации неоднократно обсуждалось, так как она влияет на конкретные звенья патогенеза эндометриоза — пролиферацию клеток, ангиогенез, воспалительные реакции, рост и развитие эктопической и соединительной ткани. Анализируются механизмы болевого синдрома и репродуктивные процессы. В послеоперационном периоде некоторыми авторами рекомендовано применение интерферонов, функциональная недостаточность и нарушение синтеза которых провоцирует патогенетическую основу большого числа процессов - воспаление, иммунопатологические реакции, репарацию. Некоторыми исследованиями доказано, что в отдаленном послеоперационном периоде удовлетворительные результаты даёт иммунокорректирующая терапия цитокинами [51]. Также при сочетании гормоно - и иммуномодулирующей терапии достигали значительно большей эффективности, чем при стандартном назначении существующих схем [26]. Нашими предыдущим исследованиями доказано, что при выявлении эндометриоза иммуномодулирующая терапия должна начинаться максимально рано после оперативного вмешательства или даже интраоперационно [26, 35]. Резюмируя приведенные данные аналитических обзоров зарубежных и отечественных ученых, приходим к заключению о том, что ЭКЯ снижают ОР яичников и до применения хирургического лечения [88, 141]. Консервативная терапия ЭКЯ возможна в случае наличия кист малых размеров и при существовании у пациентки репродуктивных планов, однако при отсутствии реализации фертильной функции в течении 6 месяцев, удаление ЭКЯ становится единственным возможным способом преодоления бесплодия. Важно отметить,

удаление ЭКЯ может негативно сказываться на ФЗ, особенно при применении с целью гемостаза биполярной коагуляции, но, в связи с наличием непреодолимых иным способом клинических проявлений, становится единственно возможным начальным этапом в лечении данного заболевания. Адьювантная терапия, начатая на раннем послеоперационном этапе, профилактирует рецидивы ЭКЯ и в некоторой мере позволяет сократить потерю ОР у пациенток в активном репродуктивном возрасте. Однако практически не встречено исследований, изолированно касающихся пациенток в возрасте старше 35 лет, когда отмечается физиологическое снижение ОР с угасанием репродуктивной функции даже у здоровых женщин. Наличие ЭКЯ, вероятно, еще более ускоряет этот процесс, особенно в случае необходимости ее удаления. Изучение функциональной взаиморегуляции иммунной, биохимической и репродуктивных систем у пациентов с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте является несомненно актуальным, так как коррекция межсистемных взаимодействий может послужить патогенетической основой прогностических, лечебных и профилактических методов терапии ЭКЯ, в том числе и с целью сохранения ОР у данной категории пациенток.

ГЛАВА 2. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Результаты проспективного этапа исследования пациенток позднего репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников

2.1.1 Клиническая характеристика обследованных пациенток

Клинические группы были сформированы из когорты пациенток с впервые выявленной односторонней ЭКЯ диаметром 4-7 см, подлежащей хирургическому удалению путем стратифицированной выборки по возрастному критерию. Распределение обследованных женщин по возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1 - Распределение обследованных пациенток по возрасту

	1 группа (n = 98)	2 группа (n = 92)	3 группа (контроль) (n = 35)
Средний возраст, годы	38,3±2,1	28,2±3,2	33,6±2,1

По данным, полученным в ходе исследования (таблица 2), у пациенток с наличием ЭКЯ в равных долях (клинические группы репродуктивного и позднего репродуктивного периода) преобладали клинические симптомы: болевой синдром, бесплодие, дисменорея, диспареуния, нарушения менструального цикла.

Жалобы на болевой синдром различной степени выраженности предъявляли 91,8% (n = 90) пациенток 1 группы и 91,5% (n = 86) - 2 группы. В контрольной группе данного симптома не выявлено. Бесплодие зафиксировано у 17,3% (n = 17) пациенток 1 группы и у 14,9% (n = 14) - 2 группы. В контрольной группе все пациентки фертильны.

Дисменорея отмечалась у 68,4% (n = 67) пациенток 1 группы и у 59,6% (n = 56) пациенток 2 группы, диспареуния зафиксирована практически в равных

процентных соотношениях в первых двух группах соответственно 48,0% (n = 47) и 44,7% (n = 42).

Таблица 2 - Распределение пациентов в наблюдаемых группах с различными клиническими симптомами заболевания

	1 группа (n = 98)		2 группа (n=92)		3 группа (контроль) (n=35)	
	Абс.	%	Абс.	%.	Абс.	%
Болевой синдром	90	91,8	86	91,5	0	0
Бесплодие	17	17,3	14	14,9	0	0
Дисменорея	67	68,4	56	59,6	2	5,7
Диспареуния	47	48,0	42	44,7	0	0
Нарушения менструального цикла	21	21,4	19	20,2	0	0

Нарушение менструального цикла также выявлено в равной доле в первых двух группах: 21,4% (n = 21) и 20,2% (n = 19).

В целом симптоматика у пациенток с ЭКЯ была непатогномонична, в ряде случаев ЭКЯ явились предметом «находки» при ультразвуковом плановом обследовании.

Средний возраст наступления менархе у пациенток 1 группы составил $12,3 \pm 1,2$ лет; у пациенток 2 группы - $12,4 \pm 1,5$ лет; у пациенток группы контроля - $13,5 \pm 0,7$ лет. Раннее наступление менархе было зафиксировано у четырех пациенток позднего репродуктивного возраста, что составило 4,1%; у трех пациенток (3,2%) - в возрасте 18-35 лет; у двух пациенток (5,7%) контрольной группы. Позднее менархе отмечено у трех пациенток (3,1%) в первой группе; у пяти пациенток (5,3%) второй группы; у двух пациенток – (5,7%) третьей группы. В группе контроля возраст менархе был незначительно выше, чем у

пациенток с наличием патологии (ЭКЯ), число наступления раннего и позднего менархе практически в два раза меньше, чем в клинических группах (таблица 3)

Таблица 3 - Характер менструальной функции обследуемых женщин, $M \pm m$

	1 группа (n = 98)		2 группа (n = 92)		3 группа (контроль) (n = 35)	
Средний возраст менархе, лет	12,3±1,2		12,4±1,5		13,5±	
Средняя продолжительность менструального цикла, дни	32,4±2,3*		31,2±2,3*		28,2±1,2	
Средняя длительность менструации, дни	6,4±1,2*		6,2±1,3*		4,2±1,2	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Раннее менархе	4	4,1	3	3,2	2	5,7
Позднее менархе	3	3,1	5	5,3	2	5,7

* - соответствует статистически значимому различию показателей ($p < 0,05$)

Средняя продолжительность менструального цикла у пациенток обеих клинических групп была статистически достоверно выше, чем в группе контроля, $p < 0,05$. Также отмечалось достоверно значимое удлинение менструации, $p < 0,05$ (таблица 3).

Средний возраст начала половой жизни в исследуемых группах примерно одинаков: пациентки 1 группы - 18,3±1,4 лет; пациентки 2 группы - 19,2±1,5 лет; группа контроля - 18,4±1,2 лет. Среднее количество беременностей в клинических группах у пациенток с ЭКЯ равнозначно и в два раза ниже, чем в группе контроля. По среднему количеству аборт в исследуемых группах

видно, что оно выше в 3 раза в первой и второй группах (у пациенток с ЭКЯ), чем в контрольной группе, $p < 0,05$.

Среднее количество своевременных родов на одну пациентку в исследуемых двух группах примерно одинаково ($0,9 \pm 0,7$ - в 1 группе и $0,8 \pm 0,6$ - во 2 группе) и в два раза меньше, чем в группе контроля.

Таким образом, после анализа репродуктивной функции у исследуемых групп женщин видно, что частота наступления беременностей и количество своевременных родов в два раза выше в контрольной группе, чем у пациенток клинических групп с наличием ЭКЯ.

Анализ характера репродуктивной функции отражен в таблице 4.

Таблица 4- Характеристика репродуктивной функции обследованных женщин

	1 группа (n = 98)	2 группа (n = 92)	3 группа (контроль) (n = 35)
Средний возраст начала половой жизни, лет	$18,3 \pm 1,4$	$19,2 \pm 1,5$	$18,4 \pm 1,2$
Среднее количество беременностей на одну женщину	$1,1 \pm 0,8^*$	$1,2 \pm 0,9^*$	$2,7 \pm 0,9$
Среднее количество абортов на одну женщину	$0,7 \pm 0,1^*$	$0,6 \pm 0,1^*$	$0,2 \pm 0,1$
Среднее количество своевременных родов на одну женщину	$0,9 \pm 0,7^*$	$0,8 \pm 0,6^*$	$2,1 \pm 0,8$

*- соответствует статистически значимому различию показателей ($p < 0,05$)

У пациенток трех групп проведен анализ особенностей репродуктивной функции, включающий наличие в анамнезе генитальной патологии: первичное и вторичное бесплодие, искусственные аборты, самопроизвольные выкидыши и/или неразвивающиеся беременности, эктопические беременности, преждевременные роды, своевременные роды (таблица 5).

Таблица 5 - Особенности репродуктивной функции обследуемых женщин

	1 группа (n = 98)		2 группа (n = 92)		3 группа (контроль) (n = 35)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Бесплодие первичное	8*	8,2*	9*	9,6	0	0
Бесплодие вторичное	9*	9,2*	5*	5,3	0	0
Искусственные аборты	68*	69,4*	65*	69,1	5	14,3
Самопроизвольные выкидыши/или неразвивающиеся беременности	10*	10,2*	9*	9,6	2	5,7
Эктопическая беременность	2*	2,0*	2*	2,1*	0	0
Преждевременные роды	9*	9,2*	4*	4,3*	2	5,7
Своевременные роды	85*	86,7*	79*	84,0*	35*	100

*- соответствует статистически значимому различию показателей ($p < 0,01$)

При анализе анамнестических данных у пациенток первых двух групп (с наличием ЭКЯ) превалирует первичное и вторичное бесплодие соответственно по сравнению с группой контроля: первая группа - у 8 пациенток (8,2%), во второй группе - у 9 пациенток (9,6%); первая группа - у 9 пациенток (9,2%);

вторая группа - у 5 пациенток (5,3%). В группе контроля у пациенток в анамнезе данных о наличии бесплодия не выявлено.

Так, в первой группе количество пациенток с проведенными искусственными абортами составило 68 (69,4%), во второй группе - 65 (69,1%), в контрольной группе - 5 пациенток (14,3%), что практически в 15 раз меньше, чем в группах больных с ЭКЯ.

По наличию самопроизвольных выкидышей и\или неразвивающихся беременностей в два раза превалирует количество пациенток первых двух групп: 1 группа - 10 пациенток (10,2%), 2 группа - 9 пациенток (9,6%), 3 группа - 2 пациентки (5,7%).

Эктопических беременностей в контрольной группе не отмечено. В первых двух группах - по 2 пациентки, что составило соответственно 2,0% и 2,1%.

Преждевременные роды в 1 группе отмечены у 9 пациенток (9,2%), во 2 группе - у 4 пациенток (4,3%), что практически в два раза больше, чем в 3 группе - у 2 пациенток (5,7%).

Проведен анализ анамнестических данных о длительности бесплодия у исследуемой группы пациенток. Данная сравнительная характеристика отражена в таблице 6.

Таблица 6 - Длительность бесплодия у обследуемых пациенток

Длительность бесплодия, лет	1 группа (n = 98)		2 группа (n = 92)		3 группа (контроль) (n = 35)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 2	3	3,1	3	3,2	0	0
3-5	9	9,2	7	7,4	0	0
5 и более	5	5,1	4	4,3	0	0

Из приведенной таблицы видно, что пациенток с диагнозом: Бесплодие I и/или II в контрольной группе не было.

При сравнении клинических групп больных видно, что данная патология отмечается практически у одинакового количества пациенток 1 и 2 групп и по длительности заболевания варьирует в пределах от 2 до 5 лет. Так, число женщин с наличием бесплодия в течение 2 лет в первой группе составило 3(3,1%), во второй группе - 3 (3,2%); число пациенток с длительностью бесплодия в течение 3-5 лет: в 1 группе - 9 (9,2%), во второй группе - 7(7,4%); количество пациенток с бесплодием в течение 5 лет и более в первой и второй группах составило соответственно 5 (5,1%) и 4 (4,3%).

Также проведен сравнительный анализ используемых методов контрацепции в исследуемых группах женщин, что отражено в таблице 7.

Таблица 7 - Используемые методы контрацепции

Контрацепция	1 группа (n = 98)		2 группа (n = 92)		3 группа (контроль) (n = 35)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Внутриматочная	23*	23,5*	12*	12,8*	0	0
КОК	15*	15,3*	16*	16,3*	4	11,4
Барьерные методы	98*	100*	94*	100*	23	65,7
Не использовали	9	9,2	8	8,6	3	8,6

* - соответствует статистически значимому различию показателей ($p < 0,01$)

Из таблицы 7 видно, что пациентки контрольной группы не использовали внутриматочные контрацептивы. Пациентки 1 группы использовали ВМС - 23 (23,5%), 2 группа - 12 человек (12,8%); КОК использовали в равной степени пациентки первых двух групп соответственно: 15 пациенток (15,3%) - 1 группы и 16 женщин - 2 группы (16,3%); в 3 группе КОК использовали 4 пациентки

(11,4%). Барьерный метод контрацепции (презерватив) использовали 100% пациенток первых двух групп и 23 пациентки (65,7%) из третьей группы. Практически равное количество пациенток не использовали методы контрацепции или применяли традиционные методы (прерванный половой акт и календарный метод: 1 группа - 9 (9,2%), 2 группа - 8 (8,6%), 3 группа - 3 (8,6%).

На основании имеющихся у пациенток заключений смежных специалистов выяснили наличие перенесенных в анамнезе экстрагенитальных патологий, таких как: детские инфекции (ветряная оспа, корь, коревая краснуха); респираторные заболевания (ОРЗ, ОРВИ); сердечно-сосудистые заболевания (ВСД по гипо- и гипертензивному типу); хроническая болезнь вен нижних конечностей; урологические заболевания (хронический пиелонефрит, цистит, МКБ); заболевания ЖКТ (хронический гастрит и \или гастродуоденит, холецистит, язвенная болезнь желудка, ДПК); болезни органов дыхания (хронический ларингит, бронхит, пневмония, астма); заболевания щитовидной железы.

Таблица 8 - Экстрагенитальная патология в анамнезе у обследуемых пациенток

	1 группа (n = 98)		2 группа (n = 92)		3 группа (контроль) (n = 35)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Детские инфекции (ветряная оспа, корь, коревая краснуха)	93	94,9	91	96,8	32	91,4
Частые респираторные заболевания	76*	77,6*	76*	80,9*	6	17,1
Анемия ЖДА	24	24,4	19	20,6	2	5,7

Сердечно-сосудистые заболевания (НЦД по гипо- или гипертоническому типу)	35*	35,7*	33*	35,1*	3	8,6
Варикозная болезнь нижних конечностей	12*	12,2*	9	9,6	2	5,7
Заболевания мочевыделительной системы (хр. пиелонефрит, хр. цистит, МКБ)	4	4,1	6	6,4	2	5,7
Заболевания ЖКТ (хр. гастрит и/или гастродуоденит, хр. холецистит, ЖКБ, язвенная болезнь желудка, ДПК)	7*	7,1*	8*	8,5*	2	5,7
Заболевания органов дыхания (хр. ларингит, хр. бронхит, пневмония, бронхиальная астма)	8	8,2	9	9,6	3	8,5
Заболевания щитовидной железы	7*	7,1*	6*	6,5*	1	2.8

* - соответствует статистически значимому различию показателей ($p < 0,01$)

При проведении сравнительного анализа в анамнезе экстрагенитальной патологии отмечено, что процентное соотношение перенесенных детских инфекций в клинических группах примерно одинаково. Так, количество пациенток, переболевших детскими инфекциями, в 1 группе составило 93 (94,9%), во 2 группе - 91 (96,8%), в 3 группе - 32 (91,4%).

Частые респираторные заболевания в первых двух группах оказались в преобладающем большинстве по сравнению с контрольной группой, что, вероятно, связано со сниженным иммунным ответом: 1 группа - 76 пациенток (77,6%), 2 группа - 76 пациенток (80,9%), 3 группа (контрольная) - 6 пациенток (17,1%).

Обращала на себя внимание частая встречаемость железодефицитных анемий по сравнению с группой контроля (24 (24,4%) пациентки 1 группы и 19 (20,6%) пациенток 2 группы против 5,7% - в группе контроля). Очевидно это связано с более длительными и обильными менструациями у пациенток с ЭКЯ.

Сердечно-сосудистые заболевания распределились у пациенток в 1 и 2 группах примерно в равных долях - 35 (35,7%) и 33 (35,1%) соответственно, в контрольной группе - 3 человека (8,6%). Варикозная болезнь нижних конечностей отмечена у пациенток 1 группы - 12 (12,2%), 2 группы - 9 (9,6%) и 3 группы - 2 (5,7%). Заболевания мочевыделительной системы распределены примерно в равном процентном соотношении в первых двух группах: 4 (4,1%) и 6 (6,4%), в 3 группе - 2 пациентки (5,7%). Заболевания ЖКТ у исследуемых групп пациенток отмечены примерно в равных соотношениях: 1 группа - 7 (7,1%), 2 группа - 8 (8,5%), 3 группа - 3 (8,6%). Заболевания органов дыхания в исследуемых группах отмечены также в равном процентном соотношении: 1 группа - 8 (8,2%), 2 группа - 9 (9,6%), 3 группа - 3 (8,6%). Заболевания щитовидной железы в первых двух группах распределены в равном соотношении 7 (7,1%) и 6 (6,5%), что в 2 раза чаще, чем у пациенток третьей группы - 1 (2,8%).

Таблица 9 - Перенесенные ранее оперативные вмешательства

	1 группа (n = 98)		2 группа (n = 92)		3 группа (контроль) (n = 35)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Аппендэктомия	8	8,2	8	8,5	3	8,6
Холецистэктомия	3	3,1	3	3,2	1	2,8
Флебэктомия	3	3,0	3	3,2	1	2,9
Аднексэктомия	6	6,1	8	8,5	3	8,6

Наиболее частыми оперативными вмешательствами, присутствующими в анамнезе явились аппендэктомия, холецистэктомия, флебэктомия и аднексэктомия. Процентное соотношение перенесенных аппендэктомий в первых двух группах достоверно не отличается: 1 группа- у 8 пациенток (8,2%), 2 группа -у 8 (8,5%), 3 группа (контроль) - у 3 (8,6%).

Холецистэктомии у исследуемых пациенток трех групп распределились примерно в равных долях соответственно: 3 (3,1%), 3 (3,2%), 1 (2,8%). Флебэктомии у исследуемых групп также распределены с незначительными различиями в равных соотношениях: 1 группа - 3 (3,0%), 2 группа - 3 (3,2%), 3 группа -1 (2,9%). Аднексэктомии, проведенные в анамнезе у трех групп исследуемых больных, распределены практически в равных процентных соотношениях: 1 группа - 6 (6,1%), 2 группа – 8 (8,5%), 3 группа - 3 (8,6%) (таблица 9).

Особое внимание при исследовании уделяли анализу структуры гинекологической патологии в анамнезе обследуемых пациенток (таблица 10).

Таблица 10 - Гинекологическая патология в анамнезе обследуемых женщин

Нозологические формы гинекологической патологии	1 группа (n = 98)		2 группа (n = 92)		3 группа (контроль) (n = 35)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Воспалительные заболевания органов малого таза (эндометриты, сальпингиты, аднекситы)	57*	58,5	58*	61,7*	3	8,6
ИППП	56*	57,1*	57*	60,6*	7	20
Дисбиозы	15	15,3	18	19,1	5	14,3
Неинвазивные заболевания шейки матки	46*	46,9*	42*	44,7*	9	25,7
Кисты яичников (ретенционные)	12*	12,2*	9*	9,6*	1	2,9
НМОЦ	14*	14,3*	13*	13,8*	2	5,7
Полип эндометрия	6*	6,1*	5*	5,3*	1	2,8
Гиперплазия эндометрия	7*	7,1*	6*	6,4*	0	0
Доброкачественные заболевания молочной железы	12*	12,2*	18*	19,1*	2	5,7

* - соответствует статистически значимому различию показателей ($p < 0,01$)

Воспалительные заболевания органов малого таза встречались в равной степени у пациенток с ЭКЯ (1 и 2 группы). Так, процентное соотношение в группах распределилось следующим образом: 1 группа - 57 пациенток (58,2%), 2 группа - 58 (61,7%), группа контроля - 3 (8,6%).

Наличие в анамнезе ИППП также отмечены в преобладающем большинстве в первых двух группах, превышающих группу контроля практически в 2,5 раза: 1 группа - 56 (57,1%), 2 группа - 57 (60,6%), 3 группа (контроль) - 7 (20%). При этом дисбиозы отмечены в равном процентном соотношении по всем исследуемым группам: 1 группа - 15 пациенток (15,3%), 2 группа - 18 пациенток (19,1%), 3 группа - 5 пациенток (14,3%). Неинвазивные заболевания шейки матки преобладают практически в 2 раза у пациенток клинических групп: 1 группа - 46 (46,9%), 2 группа - 42 (44,7%), 3 группа - 9 (25,7%). Выявленные в анамнезе ретенционные кисты яичников незначительно преобладают у пациенток 1 группы - 12 (12,2%), 2 группа - 9 (9,6%) и достоверно преобладают над количеством данной патологии у пациенток 3 группы - 1 (2,9%), $p < 0,05$.

Частота зафиксированных в анамнезе НОМЦ практически в 1,5 раза выше у пациенток с наличием ЭКЯ (1 группа - 14 (14,3%), 2 группа - 13 (13,8%), чем у пациенток контрольной группы - 2 (5,7%). Выявленные гиперпластические процессы эндометрия отмечены у пациенток только первых двух групп: 1 группа - 7 (7,1%), 2 группа - 6 (6,4%). Доброкачественные заболевания молочной железы также в подавляющем большинстве были зафиксированы у больных первых двух групп соответственно: 12 (12,2%) и 18 (19,1%), по сравнению с контрольной группой - 2 (5,7%).

Таблица 11 - Гинекологические и акушерские операции в анамнезе обследуемых женщин

	1 группа (n = 98)		2 группа (n = 92)		3 группа (контроль) (n = 35)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Тубэктомия/туботомия	2*	2,0*	2*	2,1*	0	0
Кесарево сечение	16	16,3	13	13,8	3	8,5
Диагностическая лапароскопия	5*	5,1*	6*	6,4*	0	0
Гистероскопия (РДВ)	15*	15,3*	18*	19,1*	2	5,7
Хирургические манипуляции на шейке матки	36*	36,*	31*	33,0*	7	20,0

* - соответствует статистически значимому различию показателей ($p < 0,01$)

При сборе анамнеза у пациенток исследуемых групп проведен анализ структуры акушерских и гинекологических операций (таблица 11). Так, имеющиеся в анамнезе туботомии/тубэктомии в одинаковом процентном соотношении распределились у пациенток первых двух групп: 1 группа - у 2 (2%), 2 группа - у 2 (2,1%), в контрольной группе данного объема оперативного вмешательства не выявлено.

Родоразрешение путем кесарева сечения произошло в равном процентном соотношении у пациенток с ЭКЯ: 1 группа - 16 (16,3%), 2 группа - 13 (13,8%), тогда как в 3 (контрольной) группе данный показатель был значительно ниже - 3 (8,5%).

Диагностические лапароскопии произведены в равной доле у пациенток первых двух групп: 5 пациенток (5,1%) и 6 пациенток (6,4%), в контрольной группе - не выявлено. Частота гистероскопии (РЛДВМ) в 3 раза больше у

пациенток первых групп соответственно: 15 (15,3%) и 18 (19,1%), по сравнению с контрольной группой - 2 (5,7%).

Хирургические манипуляции на шейке матки проведены практически в равных процентных соотношениях у пациенток всех обследуемых групп: 1 группа - 36 (36,7%), 2 группа - 31 (33,0), 3 группа - 7 (20,0%).

Таблица 12 - Структура основных экстрагенитальных заболеваний у обследованных пациенток

Нозологические формы экстрагенитальной патологии	1 группа (n = 98)		2 группа (n = 92)		3 группа (контроль) (n = 35)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Анемия	23*	23,4*	24*	25,5*	3	8,5
Заболевания органов ЖКТ и гепатобиллиарного комплекса (хронические гастриты, энтероколиты, холециститы, гепатиты)	12*	12,2*	11*	11,7*	2	5,6
Ожирение	22*	22,5*	19*	20,2*	3	8,5
Заболевания щитовидной железы	6*	6,1*	6*	6,5*	2	5,6
НЦД по гипотоническому типу	25*	25,5*	19*	20,2*	4	11,2
НЦД по гипертоническому типу	9*	9,2*	8*	8,5*	1	2,8

* - соответствует статистически значимому различию показателей ($p < 0,01$)

Структура основных форм экстрагенитальной патологии в равной степени выражена в клинических группах пациенток.

Показатели распределились следующим образом: анемия зафиксирована практически в равных долях у пациенток первых двух групп: 1 группа - 23 (23,4%) пациентки и 2 группа - 24 (25,5%), частота встречаемости анемии в клинических группах была достоверно выше, чем в группе контроля - 2 (8,5%) пациентки, $p < 0,01$.

Заболевания органов ЖКТ и гепато-билиарного комплекса также в равных соотношениях зафиксированы у пациенток 1 и 2 групп: 12 (12,2%) и 11 (11,7%), что в 2 раза превысило данный показатель у больных в контрольной группе. Частота встречаемости пациенток с ожирением в равной степени распределена в клинических группах: 1 группа - 22 (22,5%), 2 группа - 19 (20,2%), что практически в 4 раза больше, чем у пациенток контрольной группы - 2 (5,6%).

Патология щитовидной железы (диффузная гиперплазия) в равных соотношениях выявлена у пациенток трех групп: 1 группа - 6 (6,1%), 2 группа - 6 (6,5%), 3 группа - 2 пациентки (5,7%).

Частота встречаемости НЦД по гипотоническому и гипертоническому типу преобладала у пациенток клинических групп, по сравнению с группой контроля, $p < 0,01$ для всех показателей.

Таким образом, анамнестические данные пациенток с ЭКЯ, независимо от возраста, выявили более раннее менархе, с установлением в репродуктивном возрасте более удлиненных менструальных циклов, сочетающихся с длительными менструациями, хотя и не выходящими за пределы референсной нормы. По данной причине, вероятно, у пациенток с ЭКЯ была увеличена частота железодефицитных анемий. Соматический и гинекологический анамнез пациенток с ЭКЯ отягощался статистически значимым увеличением количества инфекционно-воспалительных заболеваний, в некоторых случаях, приводящих к оперативным вмешательствам. Этот факт можно расценивать двояко, как

признак исходного дисбаланса в иммунной системе и как патогенетический фактор, способствующий развитию эндометриоза яичников, за счет напряженности иммунитета, вызванного инфекционными агентами.

Также у пациенток с ЭКЯ обращало на себя внимание большее число как аборт, так и репродуктивных неудач, связанных с бесплодием и ранними и репродуктивными потерями, и увеличенная частота родоразрешений путем кесарева сечения, причем в основном за счет патологии родовой деятельности в экстренном порядке. Среди соматической патологии у пациенток с ЭКЯ, помимо анемии, преобладали эндокринные дисфункции и нейроциркуляторные дистонии.

2.1.2 Результаты лабораторной и инструментальной диагностики в исследуемых группах

2.1.2.1 Результаты ультразвукового исследования

Сонографическое исследование с применением ЦДК выполнено у обследуемых пациенток. При проведении эхографического исследования оценивались размеры, структурные изменения матки (миометрий, переходная зона, эндометрий), объем здорового яичника, размеры кисты, объем здоровой яичниковой ткани, число антральных фолликулов в здоровом яичнике (ЧАФ1) и пораженном яичнике (ЧАФ2), а также индекс резистентности яичниковой артерии в интактном яичнике (IR1) и пораженном яичнике (IR2). Исследование проводилось в первую (раннюю пролиферативную) фазу цикла.

По данным обследования, длина тела матки, ширина и ее переднезадний размер у пациенток с ЭКЯ не отличались от таковых в контрольной группе и соответствовали нормальным размерам матки женщин репродуктивного возраста. Структура миометрия у 80,7 % пациенток с ЭКЯ была однородной, у 37 (19,2%) больных наблюдались его умеренные диффузные изменения. У 35 (35,7%) пациенток 1 группы, 38 (40,4%) пациенток 2 группы и 14 пациенток (40%) контрольной группы определялась переходная зона размером до 3,5 мм.

При исследовании на 5-7 день менструального цикла полость матки у всех женщин была щелевидной, М-эхо не визуализировалось (таблица 13).

Таблица 13 - Параметры ультразвукового исследования матки у пациенток с ЭКЯ сравнительно с группой контроля

	1 группа (n = 98)	2 группа (n = 92)	3 группа (контроль) (n = 35)
Длина тела матки, мм	52,3±1,2	51,3± 2,2	51,2±1,8
Переднезадний размер, мм	36,2±2,3	35,3±2,1	36,5±1,6
Ширина, мм	50,2±2,1	49,2±2,1	50,4±1,3
Толщина переходной зоны, мм	3,1±1,5	3,2±1,8	2,9±0,9

Яичники определялись в основном сбоку от матки у 167 (86,9%) пациенток, у 12 пациенток (6,3%) - кзади от нее и у 13 (6,8%) - примыкали к одному из маточных углов. Косвенные признаки спаечного процесса, такие как наличие нечеткого контура, отсутствие движения яичников при увеличении давления датчиком и расположение яичника рядом с маткой, не изменяющееся при пальпации, определялись у 59 (30,7%) пациенток. У 100% пациенток 1 и 2 групп в области правого (101 пациентка – 52,6%) или левого (91 пациентка (47,4%)) яичника определялись однокамерные, округлой формы образования. Размеры их колебались от 40 до 70 мм в диаметре, составив в 1 группе 48,6±7,2 мм, во 2 группе - 47,4±6,7 мм. Эхографический диагноз энometriомы устанавливался на основании визуализации неодинаковой толщины стенок кисты (местами до 7-8 мм), мелкоячеистой структуры, внутрикистозных включений с толщиной стенок ячеек не более 1,5 мм, при низкой эхоплотности

и наличия жидкости в просвете ячеек (таблица 18). Диагноз при дальнейшем обследовании был подтвержден гистологически.

С помощью доплерометрии была произведена оценка IR в здоровом и пораженном яичнике. Выявлено что у пациенток с ЭКЯ IR1 яичниковой артерии (интактный яичник) не отличался от параметров группы контроля (1 группа - $0,56 \pm 0,03$, 2 группа - $0,54 \pm 0,04$ и 3 группа - $0,55 \pm 0,02$, $p > 0,01$). На стороне кистозного поражения IR2 статистически значимо отличался как от параметров IR1 (1 группа - $0,76 \pm 0,04$, 2 группа - $0,74 \pm 0,05$, $p < 0,05$), так и от IR2 в 3 группе - $0,54 \pm 0,03$, $p < 0,05$ (таблица 14).

Таблица 14 - Параметры ультразвукового исследования матки и придатков у пациенток с ЭКЯ сравнительно с группой контроля

	1 группа (n = 98)	2 группа (n = 92)	3 группа (контроль) (n = 35)
Индекс резистентности (IR1) яичниковой артерии (интактный яичник)	$0,56 \pm 0,03$	$0,54 \pm 0,04$	$0,55 \pm 0,02$
Индекс резистентности (IR2) яичниковой артерии (ЭКЯ)	$0,76 \pm 0,04^*$	$0,74 \pm 0,05^*$	$0,54 \pm 0,03$

* - соответствует статистически значимому различию показателей по сравнению со средними значениями аналогичных показателей в контроле, ($p < 0,05$)

^ - соответствует статистически различию показателей по сравнению со средними значениями во 2 группе ($p < 0,05$)

При оценке фолликулогенеза у пациенток с ЭКЯ в интактном контрлатеральном яичнике у 62 (63,3%) пациенток 1 группы и у 59 (62,7%) - 2 группы отмечено отсутствие созревания фолликула и последующей овуляции.

У 7 пациенток (7,1%) 1 группы и 9 (9,5%) пациенток 2 группы выявлено образование функциональных кист яичников (фолликулярные кисты и кисты желтого тела) в интактном яичнике ($p>0,01$).

2.1.2.2 Оценка параметров гормонального профиля и овариального резерва в исследуемых группах

Оценка гормонального профиля

Перед оценкой у всех пациенток проводился анализ состояния гормонального фона: уровень концентрации гонадотропных и стероидных гормонов на 3-5 день менструального цикла (таблица 15).

Таблица 15 - Концентрация гонадотропных и стероидных гормонов на 3-5-й день менструального цикла в крови пациенток с ЭКЯ сравнительно с группой контроля ($M\pm m$)

Показатель	1 группа (n = 98)	2 группа (n = 92)	3 группа (контроль) (n = 35)
ЛГ, МЕд/л	6,7 $\pm$ 1,4	6,3 $\pm$ 1,7	6,2 $\pm$ 1,6
ФСГ, МЕд/л	6,7 $\pm$ 1,04	6,5 $\pm$ 1,4	5,5 $\pm$ 1,2
ЛГ/ФСГ	1,2 $\pm$ 0,3	1,01 $\pm$ 0,5	1,0 $\pm$ 0,5
Эстрадиол, пмоль/л	262,3 $\pm$ 34,6	265,4 $\pm$ 12,6	263,6 $\pm$ 67,7
Пролактин, мЕд/мл	315,3 $\pm$ 67,2*	312,3 $\pm$ 34,5	265,4 $\pm$ 49,3*

* - соответствует статистически значимому различию показателей ($p<0,05$)

По результатам нашего исследования, уровень центральных и периферических гормонов не превышал референтных значений для данной возрастной группы. Уровень ЛГ и ФСГ у всех пациенток статистически достоверно не отличался: 1 группа – ЛГ - 6,7 $\pm$ 1,4 МЕд\мл, 2 группа - 6,3 $\pm$ 1,7 МЕд\мл, 3 группа - 6,2 $\pm$ 1,6 МЕд\мл, ФСГ - 1 группа - 6,7 $\pm$ 1,04 МЕд\мл, 2 группа

- $6,5 \pm 1,4$ МЕд\мл, 3 группа - $5,5 \pm 1,2$ МЕд\мл, $p > 0,1$ для всех показателей. Соответственно не было изменено соотношение ЛГ\ФСГ - 1 группа - $1,0 \pm 0,3$; 2 группа - $1,01 \pm 0,5$; 3 группа - $1,0 \pm 0,5$, $p > 0,1$. Концентрация эстрадиола также статистически значимо не отличалась (1 группа - $262,3 \pm 34,6$ пмоль\л; 2 группа - $265,4 \pm 12,6$ пмоль\л; 3 группа - $263,6 \pm 67,7$ пмоль\л, $p > 0,1$). Уровень пролактина в группах пациенток с ЭКЯ был статистически значимо выше показателей контрольной группы, но находился в пределах референсных значений (1 группа - $315,3 \pm 67,2$ МЕд\мл; 2 группа - $312,3 \pm 34,5$ МЕд\мл; 3 группа - $265 \pm 49,3$ МЕд\мл), $p < 0,01$.

При проведении анализа гормонального фона у пациенток с ЭКЯ на 21-23 день менструального цикла выявлено, что концентрация эстрадиола в группах у пациенток с ЭКЯ статистически равнозначна и находится в пределах референсных значений, но превышает таковую в контрольной группе. Так, показатели эстрадиола в 1 группе составили $654,6 \pm 123,5$ пмоль\л; во 2 группе - $667,4 \pm 102,3$ пмоль\л против группы контроля - $467,4 \pm 87,2$ пмоль\л, $p < 0,05$.

Таблица 16 - Концентрация гонадотропных и стероидных гормонов на 21-23-й день менструального цикла в крови пациенток с ЭКЯ сравнительно с группой контроля ($M \pm m$)

Показатель	1 группа (n = 98)	2 группа (n = 92)	3 группа (контроль) (n = 35)
Эстрадиол, пмоль/л	$654,6 \pm 123,5^*$	$667,4 \pm 102,3^*$	$467,4 \pm 87,2^*$
Прогестерон, нмоль/л	$22,4 \pm 6,7^*$	$23,8 \pm 8,8^*$	$43,2 \pm 3,3$
Эстрадиол/прогестерон (Э2/Пр), у.е	$29,1 \pm 12,1^*$	$28,2 \pm 14,5$	$11,8 \pm 7,3^*$

* - соответствует статистически значимому различию показателей ($p < 0,01$)

Концентрация прогестерона соответствовала референсным значениям и была примерно одинакова у пациенток с ЭКЯ, но практически в два раза ниже по сравнению с концентрацией данного гормона в крови пациенток 3 контрольной группы (1 группа - $22,4 \pm 6,7$ нмоль/л; 2 группа - $23,8 \pm 8,8$ нмоль/л; 3 группа - $43,2 \pm 3,3$ нмоль/л. При этом соотношение Э2/Пр у пациенток с наличием ЭКЯ в 3,2 раза больше, чем у пациенток контрольной группы, что обеспечивает относительную гиперэстрогению у данного контингента больных (1 группа - $29,1 \pm 12,1$ у.е; 2 группа - $28,2 \pm 14,5$ у.е. против группы контроля $11,8 \pm 7,3$ у.е., $p < 0,01$).

Оценка параметров овариального резерва

При оценке гормональных параметров овариального резерва не выявлено статистически значимых различий уровня ФСГ и эстрадиола в группах пациенток с ЭКЯ от группы контроля, $p > 0,01$.

При этом отмечено статистически значимое уменьшение уровня АМГ у пациенток 1 группы ($3,7 \pm 2,3$ нг/мл, $p < 0,05$) сравнительно с пациентками 2 группы ($5,1 \pm 2,8$ нг/мл, $p < 0,05$) и группой контроля (3 группа - $8,2 \pm 1,6$ нг/мл, $p < 0,05$).

Таблица 17 - Сравнительная характеристика гормональных параметров овариального резерва у пациенток с ЭКЯ и в группе контроля, ($M \pm m$)

Параметры ОР	1 группа (n = 98)	2 группа (n = 92)	3 группа (контроль) (n = 35)
ФСГ, МЕд/л	$6,9 \pm 1,04$	$6,5 \pm 1,4$	$6,5 \pm 1,2$
Эстрадиол, пмоль/л	$262,3 \pm 34,6$	$265,4 \pm 12,6$	$263,6 \pm 67,7$
Антимюллеров гормон, нг/мл	$3,7 \pm 2,3^{*^{\wedge}}$	$5,1 \pm 2,8^{*}$	$8,2 \pm 1,6$
Ингибин В, пг/мл	$44,8 \pm 26,1^{*^{\wedge}}$	$59,3 \pm 15,4^{*}$	$86,6 \pm 13,5$

* - соответствует статистически значимому различию показателей по сравнению со средними значениями аналогичных показателей в контроле ($p < 0,05$)

^ - соответствует статистически значимому различию показателей по сравнению со средними значениями во 2 группе ($p < 0,05$)

Уровень ингибина у пациенток 1 группы также был статистически достоверно снижен ($44,8 \pm 26,1$ пг/мл в 1 группе, против $59,3 \pm 15,4$ пг/мл – во 2 группе и $86,6 \pm 13,5$ пг/мл – в 3 группе, $p < 0,05$). Отмечено, что уровень АМГ и ингибина у пациенток 2 группы статистически значимо отличался от параметров 3 контрольной группы, но по модулю эти различия были меньше, чем у пациенток 1 группы, $p < 0,05$ (таблица 17).

Таблица 18 - Параметры ультразвуковой оценки овариального резерва у пациенток с ЭКЯ, сравнительно с группой контроля

	1 группа (n = 98)	2 группа (n = 92)	3 группа (контроль) (n = 35)
Объем интактного яичника, см ³	$8,5 \pm 0,9$	$8,6 \pm 0,8$	$8,6 \pm 0,7$
Объем яичниковой ткани в пораженном яичнике, см ³	$3,2 \pm 1,4$	$3,5 \pm 1,4$	-
Суммарный объем яичниковой ткани, см ³	$12,5 \pm 2,8^*$	$13,1 \pm 3,1^*$	$18,3 \pm 1,0$

* - соответствует статистически значимому различию показателей по сравнению со средними значениями аналогичных показателей в контроле ($p < 0,05$)

Объем здорового яичника составил в среднем $8,6 \pm 0,8$ см³, что не имело статистического отличия от объема яичников в группе контроля - $8,6 \pm 0,7$ см³, $p > 0,01$. Объем яичниковой ткани в пораженном яичнике в среднем составил $3,4 \pm 1,2$ см³. В итоге суммарный объем здоровой яичниковой ткани составил в

среднем $12,8 \pm 2,7 \text{ см}^3$ в группах пациенток с ЭКЯ, против $18,3 \pm 1,0 \text{ см}^3$ в контрольной группе (таблица 18).

На эхографической картине у пациенток 1 группы количество антральных фолликулов в здоровом яичнике составило в среднем $3,2 \pm 2,1$, что выявило статистически значимую разницу с пациентами 2 группы - $4,3 \pm 2,1$ и 3 группы (контроль) - $9,2 \pm 1,5$, $p < 0,05$.

В пораженном яичнике число антральных фолликулов было статистически значимо ниже по сравнению с здоровым яичником и составило $0,6 \pm 0,6$ и $0,5 \pm 0,3$ в 1 и 2 группах соответственно, $p < 0,01$.

Таблица 19 - Сравнительная характеристика параметров овариального резерва у пациенток с ЭКЯ и в группе контроля ($M \pm m$)

Параметры ОР	1 группа (n = 98)	2 группа (n = 92)	3 группа (контроль) (n = 35)
Число антральных фолликулов в интактном яичнике	$3,2 \pm 2,1^{* \wedge}$	$4,3 \pm 2,1^{*}$	$9,2 \pm 1,5$
Число антральных фолликулов в пораженном яичнике.	$0,6 \pm 0,6$	$0,5 \pm 0,3$	-

* - соответствует статистически значимому различию показателей по сравнению со средними значениями аналогичных показателей в контроле ($p < 0,05$)

$\wedge$ - соответствует статистически значимому различию показателей по сравнению со средними значениями во 2 группе ($p < 0,05$)

Таким образом, несмотря на отсутствие изменения уровня центральных (ФСГ) и периферических (эстрадиол) гормонов в сыворотке крови у пациенток с ЭКЯ, отмечено достоверно значимое уменьшение параметров ОР,

непосредственно связанных с функционированием фолликулярного аппарата яичников (АМГ, ингибин-β, суммарный объем яичниковой ткани, см³ и число антральных фолликулов в интактном яичнике) у пациенток всех возрастных категорий. При этом максимальное снижение параметров ОР отмечено при наличии ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте (старше 35 лет).

2.1.3 Исходное состояние про- и антиоксидантной системы периферической крови и перитонеальной жидкости у больных с эндометриоидными кистами яичников в позднем репродуктивном возрасте

Анализ исходных показателей перекисного окисления липидов сыворотки периферической крови у пациенток с ЭКЯ показал, что в 1 и 2 группе (основная группа и группа сравнения) были статистически достоверно повышены уровень диеновых конъюгатов и малонового диальдегита (таблица 20).

Таблица 20 - Показатели про- и антиоксидантной системы периферической крови сыворотки крови у пациенток с ЭКЯ сравнительно с пациентками контрольной группы, $M \pm m$

Показатели	ДК, мкмоль/ л	МДА, мкмоль/л	СОД, ед/мг	МДА/С ОД, у.е	α- токоферол , мг/мл	МСМ, Е280, у.е ОП
1 группа, n = 98	9,3±1,5 *	10,8±2,9*	6,8±1,8*	1,6±0,8*	15,1±1,9*	0,27±0,03 *
2 группа, n = 92	8,6±1,8 *	11,5±2,3*	7,3±1,5*	1,5±1,2*	16,3±1,2*	0,28±0,04 *
3 группа (контроль), n = 35	4,2±0,6	5,2±0,9	12,2±1,3	0,4±0,2	21,6±2,1	0,24±0,05

* - соответствует статистически значимому различию показателей по сравнению со средними значениями аналогичных показателей в контроле ($p < 0,001$)

Уровень ДК составил $9,3 \pm 1,5$ мкмоль/л в 1 группе и $8,6 \pm 1,8$ мкмоль/л во 2 группе против $4,2 \pm 0,6$ мкмоль/л - в контрольной группе, $p < 0,005$. При этом статистически достоверной межгрупповой разницы выявлено не было. Уровень МДА у пациенток 1 группы составил $10,8 \pm 2,9$ мкмоль/л и $11,5 \pm 2,3$ мкмоль/л у 2 группы против $5,2 \pm 0,9$ мкмоль/л в 3 группе (контроль), $p < 0,005$. Статистически значимой межгрупповой разницы по обоим показателям выявлено не было.

Анализ антиоксидантных свойств периферической крови у пациенток с ЭКЯ показал статистически значимое уменьшение активности супероксиддисмутазы по сравнению со здоровыми женщинами: 1 группа - $6,8 \pm 1,8$ ед/мг, 2 группа - $7,3 \pm 1,5$ ед/мг, 3 группа - $12,2 \pm 1$ ед/мг, $p < 0,005$. Уровень токоферола также был статистически значимо снижен в 1 и 2 группах в сравнении с группой контроля ($p < 0,005$) (таблица 20). Статистически значимой межгрупповой разницы по уровню СОД и токоферола выявлено не было. Содержание молекул средней массы (МСМ) в периферической крови при измерении на длине волны 280 нм у пациенток с ЭКЯ статистически достоверно не различалось от содержания МСМ у здоровых женщин, $p > 0,1$ (таблица 21).

Таблица 21 - Показатели про- и антиоксидантной системы перитонеальной жидкости у пациенток с ЭКЯ сравнительно с пациентками контрольной группы, $M \pm m$

Показатели	ДК, Ед/ мл	МДА, мкмоль/л	СОД, ед/мг	МСМ, E280, у.е. ОП
1 группа, n = 98	$4,1 \pm 0,5^*$	$7,8 \pm 1,1^*$	$5,3 \pm 1,0^*$	$0,38 \pm 0,09^*$
2 группа, n = 92	$4,6 \pm 0,6^*$	$7,5 \pm 0,9^*$	$4,9 \pm 0,8^*$	$0,32 \pm 0,05^*$
3 группа (контроль), n = 35	$0,65 \pm 1,1$	$3,6 \pm 0,8$	$7,5 \pm 0,6$	$0,03 \pm 0,02$

* - соответствует статистически значимому различию показателей по сравнению со средними значениями аналогичных показателей в контроле ($p<0,005$)

При анализе показателей перекисного окисления липидов в перитонеальной жидкости наблюдались такие же тенденции. Статистически значимо по сравнению с контрольной группой было увеличено содержание малонового диальдегита ($7,8\pm1,1$ мкмоль/л - 1 группа, $7,5\pm0,9$ мкмоль/л - 2 группа, против $3,6\pm0,8$ мкмоль/л - 3 группа (контроль), $p<0,005$) и диеновых конъюгатов (1 группа - $4,1\pm0,5$ Ед/мл, 2 группа - $4,6\pm0,6$ Ед/мл, против $0,65\pm1,1$ Ед/мл - 3 группа, $p<0,005$). Содержание СОД было статистически значимо уменьшено в 1 и 2 группах ($5,3\pm1,0$ ед/мг и $4,9\pm0,8$ ед/мг соответственно, против $7,5\pm0,6$ ед/мг - в 3 группе, $p<0,005$). При этом обращало на себя внимание, что содержание молекул средней массы (маркер эндоинтоксикации) в перитонеальной жидкости у пациенток с ЭКЯ было статистически значимо увеличено $0,38\pm0,09$ E280, у.е. ОП, против $0,03\pm0,02$ E280, у.е. ОП в контрольной группе (таблица 21), в отличие от уровней МСМ периферической крови.

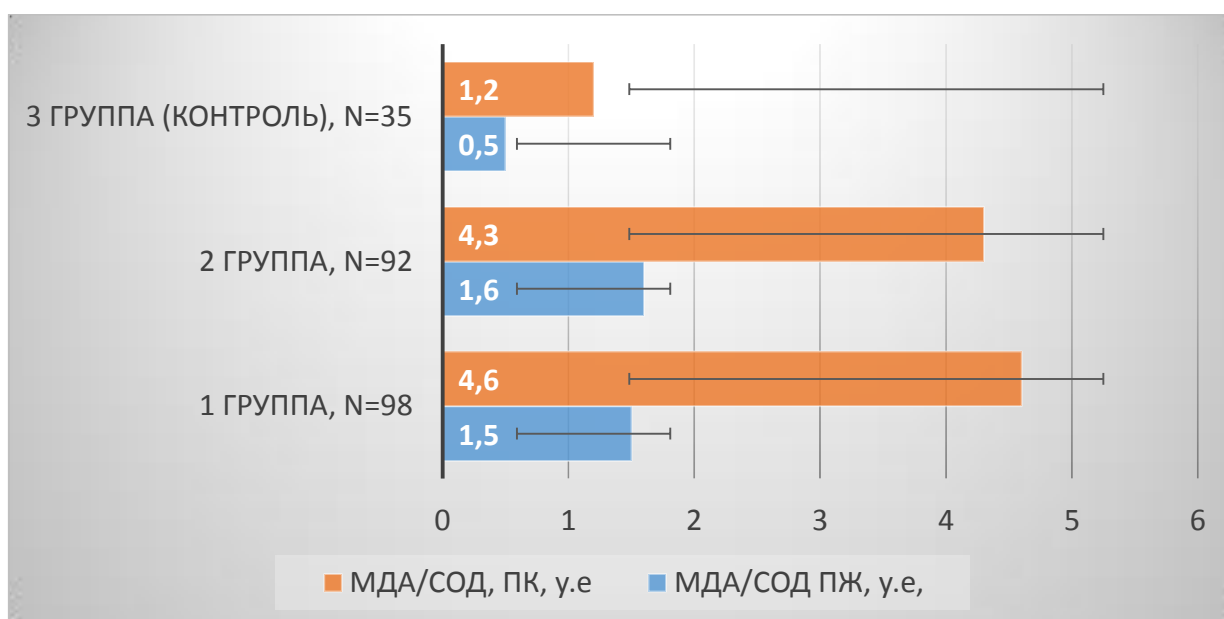


Рисунок 2 - Окислительный потенциал сыворотки крови и перитонеальной жидкости у пациенток с ЭКЯ сравнительно с пациентками контрольной группы ($M\pm m$)

Для интегральной оценки «окислительного потенциала» крови и перитонеальной жидкости рассчитывали отношение МДА/СОД, который статистически значимо был повышен во всех средах у пациенток с ЭКЯ, независимо от возраста. Так, в сыворотке периферической крови отношение МДА/СОД составило $1,5 \pm 0,8$ у.е. - в 1 группе, $1,6 \pm 0,9$ у.е. - во 2 группе, против $0,5 \pm 0,29$ у.е. - в группе контроля, $p < 0,001$. В перитонеальной жидкости «окислительный потенциал» также характеризовался увеличением отношения МДА/СОД в три раза (1 группа - $1,5 \pm 0,9$ у.е., 2 группа - $1,6 \pm 0,9$ у.е., против $0,5 \pm 0,02$ у.е. в третьей контрольной группе ($p < 0,005$)).

Таким образом, состояние про- и антиоксидантной системы периферической крови и перитонеальной жидкости у больных с ЭКЯ больших размеров (4-7 см) характеризуется интенсификацией процессов перекисного окисления с развитием явлений окислительного стресса. Степень выраженности возникающих изменений не зависит от возраста пациенток. Данный процесс может быть обусловлен гормональнозависимой активацией аденилатциклазы, с последующим накоплением цАМФ в тканях яичника (Хватова Е.М. и соавт., 1987). Избыточная выработка цАМФ через активацию фосфолипазы Ф₂ катализирует гидролиз фосфолипидов клеточных мембран и обеспечивает мобилизацию ненасыщенных жирных кислот, потенцируя реакции свободнорадикального окисления, что проявляется повышением токсических продуктов пероксидации ДК и МДА как в ткани яичника, так и перитонеальной жидкости. Также возможен и дополнительный путь активации ПОЛ у больных ЭКЯ яичников, поддерживаемый двувалентными анионами железа, которые входят в состав гемоглобина "шоколадных" кист за счет лизиса эритроцитов.

2.1.4 Исходное состояние цитокинового профиля периферической крови и перитонеальной жидкости у больных с эндометриоидными кистами яичников в позднем репродуктивном возрасте

При анализе цитокинового статуса периферической крови сравнивали показатели, полученные в группах у пациенток с ЭКЯ в позднем и активном репродуктивном возрасте, с пациентками группы контроля. Выявлено, что состояние цитокинового статуса у больных с ЭКЯ (1 и 2 группы) характеризуется статистически высоко значимым повышенным содержанием уровня провоспалительных цитокинов периферической крови (IL-1 β , IL-8, IL-6, TNF- α) по сравнению с контрольной группой. Так, уровень IL-6 составил $79,5 \pm 6,7$ пкг/мл и $76,3 \pm 7,2$ пкг/мл (1 и 2 группа соответственно) против $38,1 \pm 8,8$ пкг/мл у пациенток группы контроля, $p < 0,005$ (таблица 22).

Таблица 22 - Показатели цитокинового статуса периферической крови у пациенток с ЭКЯ сравнительно с пациентками контрольной группы ($M \pm m$)

	IL10 пкг/мл	IL6 пкг/мл	IL8 пкг/мл	IL2, пкг/мл	IL1 β , пкг/мл	РАИЛ, пкг/мл	TNF- α , пкг/мл
1 группа, n = 98	$9,2 \pm 2,3^*$	$79,5 \pm 6,7^*$	$62,0 \pm 8,9^*$	$3,5 \pm 1,3^*$	$92,5 \pm 12,3^*$ $\wedge$	$267,2 \pm 22,4^*$	$4,7 \pm 1,8^*$
2 группа, n = 92	$8,9 \pm 1,7^*$	$76,3 \pm 7,2^*$	$59,4 \pm 5,6^*$	$4,5 \pm 0,9^*$	$89,8 \pm 11,6^*$	$282,6 \pm 24,7^*$	$5,1 \pm 1,4^*$
3 группа (контроль), n = 35	$13,4 \pm 1,1$	$38,1 \pm 8,8$	$28,7 \pm 2,2$	$2,8 \pm 0,2$	$66,9 \pm 5,3$	$367,6 \pm 63,3$	$1,1 \pm 1,1$

* - соответствует статистически значимому различию показателей по сравнению со средними значениями аналогичных показателей в контроле ($p < 0,005$).

$\wedge$ - соответствует статистически значимому различию показателей по сравнению со средними значениями во 2 группе ($p < 0,01$)

Уровень IL-1 β составил $92,5 \pm 12,3$ пг/мл (1 группа) и $89,8 \pm 11,6$ пкг/мл (2 группа) против $66,9 \pm 5,3$ пкг/мл в группе контроля; уровень TNF- α ($4,7 \pm 1,8$ пкг/мл, $5,1 \pm 1,4$ пкг/мл и $1,1 \pm 1,1$ пкг/мл 1, 2 и 3 группы соответственно, $p < 0,005$). Напротив, содержание противовоспалительных цитокинов (РАИЛ, IL-10)

периферической крови было статистически значимо снижено у пациенток 1 и 2 группы по сравнению с контрольной 3 группой. Так, уровень RAIL составил $267,2 \pm 22,4$ пкг/мл в 1 группе, $282,6 \pm 24,7$ пкг/мл во 2 группе и $367,6 \pm 63,3$ пкг/мл в 3 группе, $p < 0,001$. Уровень IL10 составил $9,2 \pm 2,3$ пкг/мл, $8,9 \pm 1,7$ пкг/мл и $13,4 \pm 1,1$ пкг/мл 1, 2 и 3 группы соответственно, $p < 0,001$ к контролю. При этом межгрупповой разницы в 1 и 2 группах по уровню как провоспалительных, так и провоспалительных цитокинов отмечено не было (таблица 22).

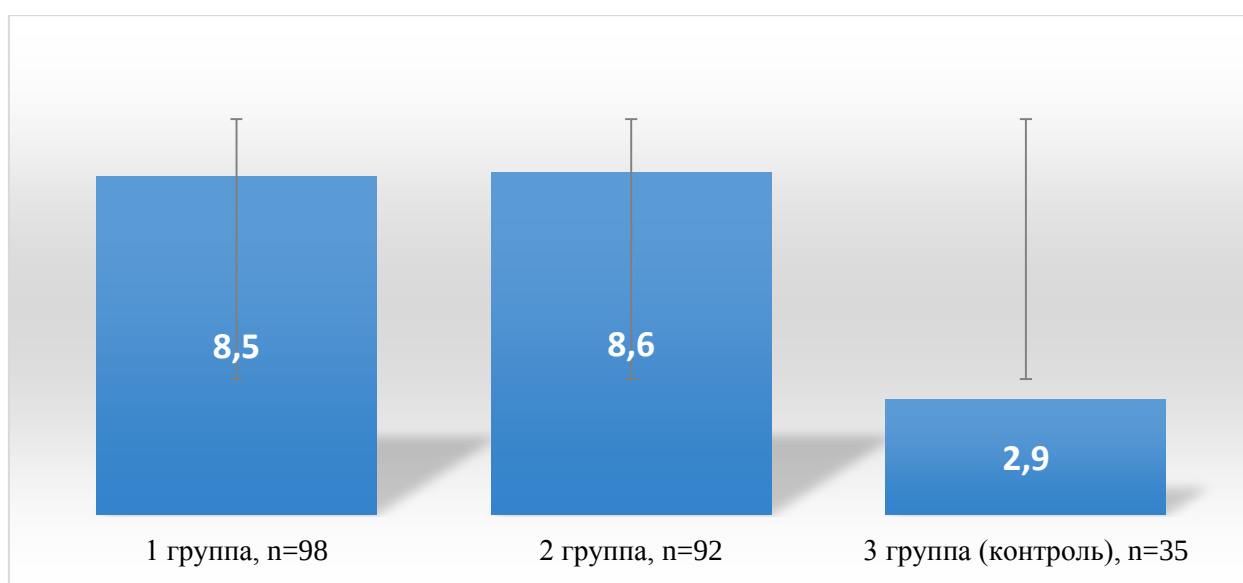


Рисунок 3 - Провоспалительный индекс периферической крови у.е. у пациенток с ЭКЯ сравнительно с пациентками контрольной группы

Рассчитанный нами провоспалительный индекс, отражающий отношение IL6 к IL10, подтвердил преобладание провоспалительного компонента в цитокиновом профиле периферической крови у пациенток с ЭКЯ вне зависимости от возраста пациенток, и составил $8,5 \pm 1,9$ у.е. в 1 группе, $8,6 \pm 2,1$ у.е. - во 2 группе и $2,9 \pm 0,9$ - в 3 группе (контроль), $p < 0,005$ к контролю (рисунок 3). При этом межгрупповой разницы в 1 и 2 группах по уровню как провоспалительных, так и провоспалительных цитокинов отмечено не было. Уровень регуляторного цитокина IL2 у пациенток с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте (1 группа) был статистически значимо ниже

показателей пациенток 2 группы (активный репродуктивный возраст), ($3,5 \pm 1,3$ пкг/мл против $4,5 \pm 0,9$ пкг/мл), $p > 0,01$ и практически не отличался (недостовверное различие) от уровня IL2 в группе контроля (3 группа) ($2,8 \pm 0,2$ пкг/мл), $p < 0,001$ к контролю).

При анализе показателей цитокинового профиля перитонеальной жидкости, полученной при проведении операции на придатках, в отношении провоспалительных цитокинов прослеживалась тенденция, подобная показателям периферической крови.

Таблица 23 - Показатели цитокинового статуса перитонеальной жидкости у пациенток с ЭКЯ сравнительно с пациентками контрольной группы, $M \pm m$

	IL10, пкг/мл	IL6, пкг/мл	IL 2, пкг/мл	TNF- α , пкг/мл
1 группа, n = 98	$9,8 \pm 1,4^*$	$27,2 \pm 5,3^*$	$5,9 \pm 2,8^{*\wedge}$	$6,4 \pm 2,6^*$
2 группа, n = 92	$9,4 \pm 0,9^*$	$28,3 \pm 4,2^*$	$7,8 \pm 2,1^*$	$6,9 \pm 3,1^*$
3 группа (контроль), n = 35	$9,2 \pm 1,4$	$10,8 \pm 2,8$	$4,4 \pm 1,6$	$1,9 \pm 0,7$

* - соответствует статистически значимому различию показателей по сравнению со средними значениями аналогичных показателей в контроле ($p < 0,005$)

$\wedge$ - соответствует статистически значимому различию показателей по сравнению со средними значениями во 2 группе ($p < 0,01$)

Статистически значимо по сравнению с группой контроля был увеличен уровень IL6 ($27,2 \pm 5,3$ пкг/мл – 1 группа, $28,3 \pm 4,2$ пкг/мл - 2 группа против $10,8 \pm 2,8$ пкг/мл в 3 группе, $p < 0,005$ к контролю) и уровень TNF- α ($6,4 \pm 2,6$ пкг/мл - 1 группа, $6,9 \pm 3,1$ пкг/мл – 2 группа против $1,9 \pm 0,7$ пкг/мл – 3 группа, $p < 0,005$ к контролю).

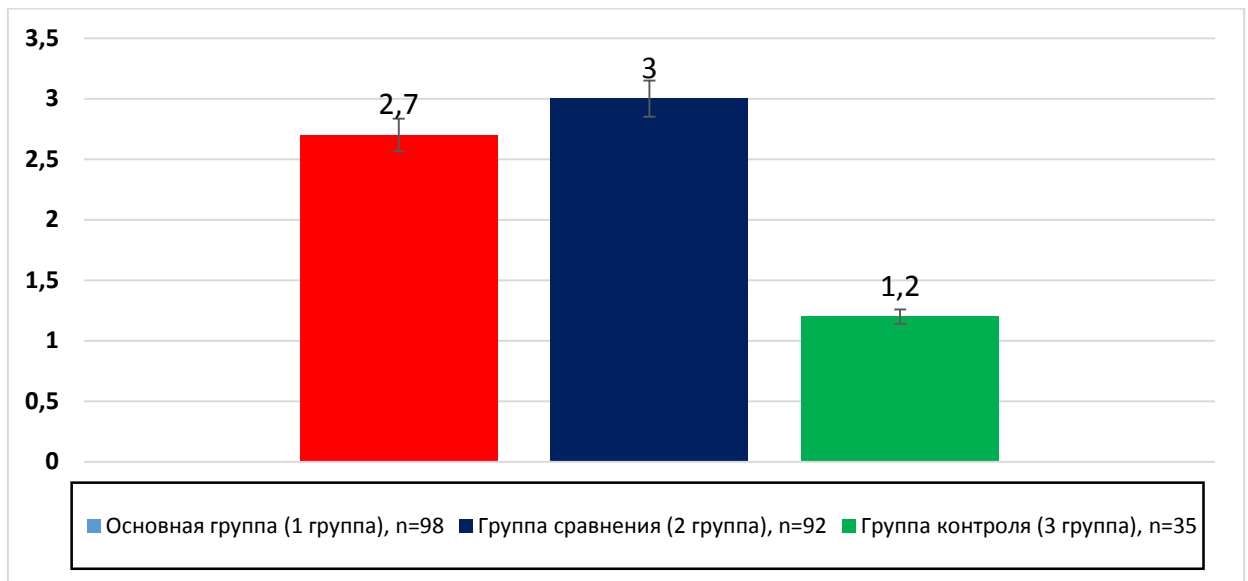


Рисунок 4 - Провоспалительный индекс перитонеальной жидкости у пациенток с ЭКЯ сравнительно с пациентками контрольной группы ($M \pm m$)

Отсутствовала статистически значимая разница уровня IL10 (таблица 23) как по отношению к контролю, так и внутри групп, что отражалось на показателях ПВИ ПЖ ($2,7 \pm 0,8$ у.е. - 1 группа, $3,0 \pm 1,2$ у.е. – 2 группа против $1,2 \pm 0,5$ у.е. – 3 группа, $p < 0,005$ к контролю) (рисунок 3). Уровень IL2 был повышен у всех пациенток с ЭКЯ и максимален во 2 группе ($7,8 \pm 2,1$ пкг/мл против $4,4 \pm 1,6$ пкг/мл в контроле, $p < 0,005$).

Цитокиновый баланс пациенток с ЭКЯ в любом периоде репродуктивного возраста характеризуется выраженной активацией провоспалительного звена цитокинов в периферической крови и перитонеальной жидкости, при этом уровень регуляторного цитокина IL2, несмотря на статистически достоверное возрастание в группе пациенток с ЭКЯ, существенно отстает по модулю прироста от пула цитокинов провоспалительного звена у всех пациенток с ЭКЯ позднего репродуктивного возраста. Таким образом, у пациентов с ЭКЯ позднего репродуктивного возраста наблюдается выраженный дисбаланс цитокинового профиля периферической крови, характеризующийся повышением провоспалительной активности и снижением реализации иммунореактивности, обеспечиваемой ИЛ-2.

2.2 Сравнительная оценка применения различных видов эндохирургического гемостаза при энуклеации эндометриоидных кист яичников

При хирургическом лечении лапароскопическим доступом энуклеация эндометриоидной кисты повреждает здоровые ткани яичника, но в связи с необходимостью данного хирургического вмешательства, это момент остается неизбежным. Объем повреждения во многом зависит от опыта хирурга, размеров образования и конструктивных особенностей инструмента. Однако применение наиболее щадящего метода интраоперационного гемостаза, вероятно, сможет уменьшить степень воздействия различных методов гемостаза на яичниковую ткань и ОР пациенток с ЭКЯ.

2.2.1 Динамика показателей про- и антиоксидантной системы и цитокинового профиля перитонеальной жидкости в раннем послеоперационном периоде

2.2.1.1. Динамика показателей про- и антиоксидантной системы и токсических метаболитов

При анализе продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы перитонеальной жидкости выявлено, что при поведении гемостаза методом биполярной коагуляции в первые сутки послеоперационного периода в 1(БПК) и 2(БПК) группах максимально, по сравнению с другими способами интраоперационного гемостаза, статистически значимо высоко возрастает уровень ДК ($11,3 \pm 2,1$ Ед/мл против $4,2 \pm 0,8$ Ед/мл исходно и $4,1 \pm 0,5$ Ед/мл против $11,0 \pm 1,9$ Ед/мл исходно соответственно) и МДА ($13,6 \pm 2,2$ мкмоль/л против $7,9 \pm 1,5$ мкмоль/л исходно соответственно и $13,9 \pm 2,1$ мкмоль/л против $7,8 \pm 1,1$ мкмоль/л исходно соответственно) (таблица 22). Отмечен максимальный статистически высоко значимый прирост МСМ, Е280, у.е. ОП (1 (БПК) группа ($0,9 \pm 0,2$ против $0,37 \pm 0,07$ исходно)); (2 (БПК) группа - ($0,8 \pm 0,1$ против $0,38 \pm 0,1$ исходно)), $p < 0,001$.

Таблица 24 - Динамика показателей системы ПОЛ/АОС в перитонеальной жидкости при применении метода биполярной коагуляции ($M \pm m$)

Показатели		ДК, Ед/ мл	МДА, мкмоль/л	СОД, ед/мг	МСМ, Е280, у.е ОП
1 (БПК), n = 32	До операции	4,2±0,8	7,9±1,5	5,8±1,5	0,37±0,07
	1 сутки	11,3±2,1*	13,6±2,2*	2,2±0,9*	0,9±0,2*
2 (БПК), n = 30	До операции	4,1±0,5	7,8±1,1	5,3±1,0	0,38±0,1
	1 сутки	11,0±1,9*	13,9±2,1*	2,3±0,7*	0,8±0,1*

* - соответствует статистически значимому различию показателей в послеоперационном периоде по сравнению со средними значениями аналогичных показателей до операции ($p<0,001$).

Параллельно отмечается снижение активности СОД, в 1 (БПК) группе - 2,3±0,7 ед/мг против 5,3±1,0 ед/мг исходно и во 2 (БПК) группе - 2,2±0,9 ед/мг против 5,8±1,5 ед/мг исходно (таблица 24).

Таблица 25 - Динамика показателей системы ПОЛ/АОС в перитонеальной жидкости при применении метода аргонплазменной коагуляции ($M\pm m$)

Показатели		ДК, Ед/ мл	МДА, мкмоль/л	СОД, ед/мг	МСМ, Е280, у.е ОП
1 (АПК), n = 35	До операции	4,4±0,2	7,4±1,5	6,1±1,0	0,45±0,8
	1 сутки	8,0±2,8*	9,2±1,6*	3,4±0,6*	0,6±0,1*
2 (АПК), n = 32	До операции	4,2±0,6	7,7±1,2	5,6±1,0	0,41±0,9
	1 сутки	7,5±0,9*	9,9±1,0*	3,0±0,7*	0,6±0,1*

* - соответствует статистически значимому различию показателей в послеоперационном периоде по сравнению со средними значениями аналогичных показателей до операции ($p<0,001$).

При использовании аргонплазменной коагуляции уровень ДК, МДА и МСМ, Е280, у.е. ОП также статистически значимо высоко увеличивается независимо от возраста пациенток (таблица 25), $p<0,001$. При этом отмечается менее выраженный рост показателей по сравнению с применением биполярной

коагуляции. Если уровень ДК в 1 (БПК) группе составил в послеоперационном периоде $11,3 \pm 2,1$ Ед/мл, то в 1 (АПК) группе - $8,0 \pm 2,8$ Ед/мл, $p < 0,001$. Такая же тенденция наблюдается при применении аргоноплазменной коагуляции по всем параметрам, определяющим степень эндогенной интоксикации. При этом уровень СОД (ед/мг) снижается менее значимо, хотя и статистически достоверно, межгрупповые отличия по нашим данным отсутствуют ($3,4 \pm 0,6$ в 1 (АПК) группе против $2,2 \pm 0,9$ в 1 (БПК) группе), $p < 0,001$.

Таблица 26 - Динамика показателей системы ПОЛ/АОС в перитонеальной жидкости при применении гемостатического материала ($M \pm m$)

Показатели		ДК, Ед/мл	МДА, мкмоль/л	СОД, ед/мг	МСМ, E280, у.е. ОП
1 (ГСМ), n = 31	До операции	$4,6 \pm 0,5$	$8,1 \pm 1,2$	$5,9 \pm 0,9$	$0,36 \pm 0,8$
	1 сутки	$6,1 \pm 1,1^*$	$8,6 \pm 0,6^*$	$4,4 \pm 0,6^*$	$0,4 \pm 0,1$
2 (ГСМ), n = 30	До операции	$4,1 \pm 0,4$	$7,8 \pm 1,0$	$5,4 \pm 0,9$	$0,38 \pm 0,9$
	1 сутки	$5,9 \pm 1,1^*$	$8,8 \pm 0,5^*$	$4,0 \pm 0,5^*$	$0,4 \pm 0,1$

* - соответствует статистически значимому различию показателей в послеоперационном периоде по сравнению со средними значениями аналогичных показателей до операции ($p < 0,001$).

Наименьшее нарастание параметров, определяющих степень эндогенной интоксикации, наблюдалось у пациенток, которым был применен гемостатический материал. Так, уровень ДК у них составил в среднем $6,3 \pm 1,2$ Ед/мл, уровень МДА - $8,8 \pm 0,9$ мкмоль/л и уровень МСМ, E280, у.е. ОП - $0,4 \pm 0,1$, что явилось высоко статистически значимой разницей по сравнению со средними значениями при проведении биполярной коагуляции (ДК - $11,3 \pm 2,1$ Ед/мл, МДА - $13,6 \pm 2,2$, МСМ, E280, у.е. ОП - $0,9 \pm 0,1$), $p < 0,01$, и статистически значимой разницей со средними показателями по группам, которые получены при проведении аргоноплазменной коагуляции (ДК - $8,3 \pm 2,3$

Ед/мл, МДА - $9,4 \pm 1,5$, МСМ, E280, у.е. ОП - $0,9 \pm 0,1$), $p < 0,05$. При этом отмечено менее значимое снижение уровня СОД (1 (ГСМ) группа - $4,4 \pm 0,6$ ед/мл против $5,9 \pm 0,9$ ед/мл исходно и 2 (ГСМ) группа - $4,0 \pm 0,5$ ед/мл против $5,4 \pm 0,9$ ед/мл исходно)) по сравнению со средними значениями в других группах ($4,3 \pm 1,2$ ед/мл при применении ГМС, $2,3 \pm 0,5$ ед/мл при применении БПК и $3,1 \pm 0,9$ ед/мл при применении АПК, $p < 0,01$ для всех показателей).

Более наглядно данные тенденции отражает интегральный показатель окислительной активности перитонеальной жидкости, представляющий отношение МДА/СОД у.е. (рисунок 5).

По данным нашего исследования, максимальное высоко статистически значимое нарастание окислительного потенциала наблюдалось в группах пациенток с применением БПК, независимо от возраста (1 (БПК) группа - $6,6 \pm 2,4$ против $1,5 \pm 0,9$ исходно, 2 (БПК) группа - $6,8 \pm 2,3$ против $1,7 \pm 0,4$ исходно, $p < 0,001$).

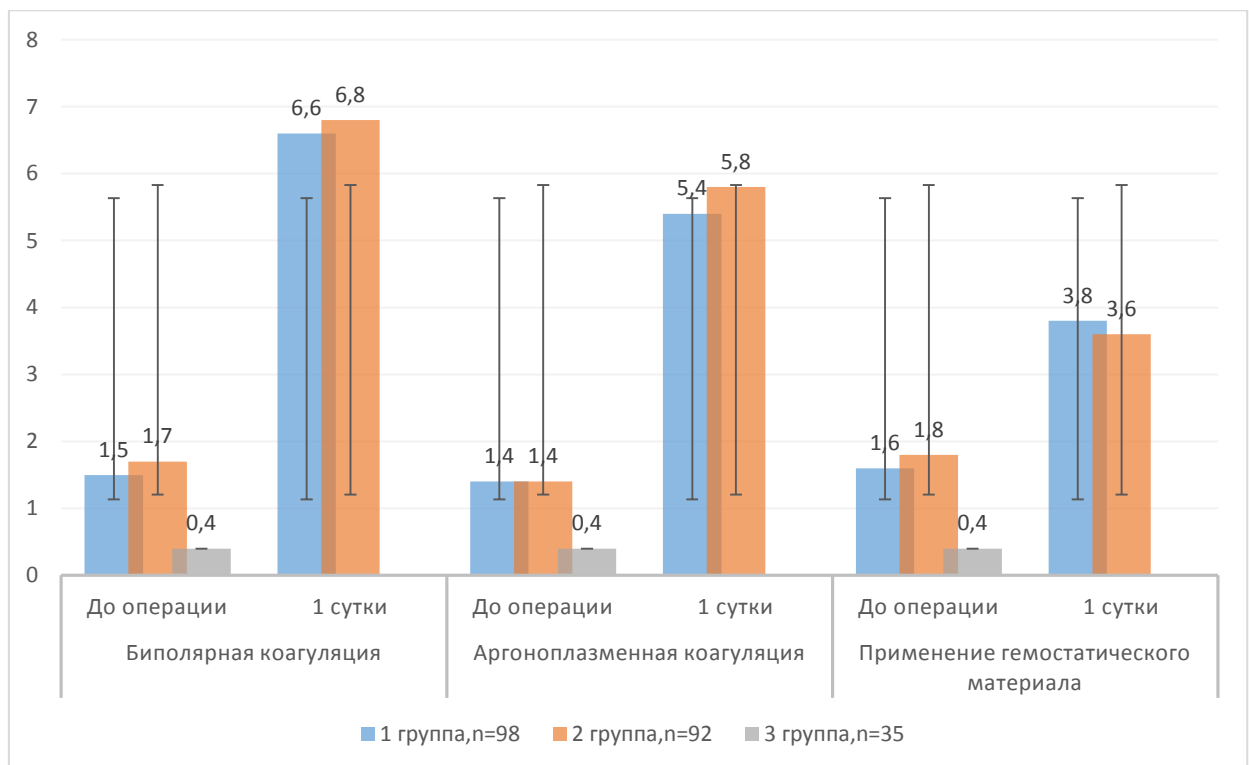


Рисунок 5 - Динамика интегрального показателя окислительной активности МДА/СОД, у.е. в перитонеальной жидкости в зависимости от метода эндохирургической коагуляции

Минимальный статистически значимый прирост отмечался в группах с изолированным применением гемостатического материала (1 (ГСМ) группа - $2,2 \pm 1,7$ против $1,65 \pm 0,9$ исходно и 2 (ГСМ) группа - $2,4 \pm 1,7$ против $1,7 \pm 0,9$ исходно, $p < 0,05$)

2.2.1.2 Динамика цитокинового профиля перитонеальной жидкости у пациенток с ЭКЯ в зависимости от метода эндохирургического гемостаза

Забор перитонеальной жидкости на данном этапе нашего исследования проводился при лапароскопии непосредственно перед началом манипуляций на яичнике и повторно - в первые сутки из ситуационного дренажа.

Таблица 27 - Динамика показателей цитокинового статуса перитонеальной жидкости при применении метода биполярной коагуляции у пациенток с ЭКЯ (M $\pm$ m)

Показатели		IL10 пкг/мл	IL6 пкг/мл	TNF- α , пкг/мл
1 (БПК), n = 32	До операции	$10,2 \pm 1,4$	$28,6 \pm 5,3$	$7,1 \pm 1,6$
	1 сутки	$10,1 \pm 1,9$	$65,8 \pm 4,3^*$	$16,5 \pm 0,9^*$
2 (БПК), n = 30	До операции	$10,4 \pm 1,5$	$30,3 \pm 5,3$	$7,6 \pm 2,1$
	1 сутки	$9,8 \pm 2,1$	$68,5 \pm 5,2^*$	$15,6 \pm 1,4^*$

* - соответствует статистически значимому различию показателей в послеоперационном периоде по сравнению со средними значениями аналогичных показателей до операции ($p < 0,001$)

Во всех случаях после энуклеации эндометриоидной кисты и проведения интраоперационного гемостаза в перитонеальной жидкости наблюдалось возрастание провоспалительного потенциала, выражающегося повышением концентрации IL6 и TNF- α . При этом максимальный высоко статистически значимый прирост как IL 6, так и TNF- α наблюдался в 1 (БПК) и во 2 (БПК)

группах. Так, уровень IL6 составил: 1 (БПК) - $65,8 \pm 4,3$ пкг/мл против $28,6 \pm 5,3$ пкг/мл исходно и 2 (БПК) - $68,5 \pm 5,2$ пкг/мл против $30,3 \pm 5,3$ пкг/мл исходно ($p < 0,001$). Такая же динамика прослеживалась и в отношении TNF- α : 1 (БПК) - $16,5 \pm 0,9$ пкг/мл против $7,1 \pm 1,6$ пкг/мл исходно и 2 (БПК) - $15,6 \pm 1,4$ пкг/мл против $7,6 \pm 2,1$ пкг/мл исходно ($p < 0,001$). Уровень IL10 при использовании биполярной коагуляции у пациенток обеих групп в послеоперационном периоде статистически значимо не увеличился и составил в 1 (БПК) группе - $10,1 \pm 1,9$ пкг/мл против $10,2 \pm 1,4$ пкг/мл исходно и $9,8 \pm 2,1$ пкг/мл против $10,4 \pm 1,5$ пкг/мл во 2 (БПК) группе. При этом статистически значимой межгрупповой разницы по всем показателям не наблюдалось ($p > 0,01$) (таблица 27).

Таблица 28 - Динамика показателей цитокинового статуса перитонеальной жидкости при применении метода аргоноплазменной коагуляции у пациенток с ЭКЯ ($M \pm m$)

Показатели		IL 10 пкг/мл	IL 6 пкг/мл	TNF- α , пкг/мл
1 (АПК), n=35	До операции	$9,9 \pm 0,9$	$27,9 \pm 4,6$	$7,0 \pm 1,8$
	1 сутки	$11,2 \pm 1,4$	$56,5 \pm 6,8^*$	$12,2 \pm 0,7^*$
2 (АПК), n=32	До операции	$10,3 \pm 3,1$	$29,2 \pm 4,3$	$7,6 \pm 1,5$
	1 сутки	$11,9 \pm 3,4$	$58,4 \pm 7,5^*$	$11,3 \pm 1,9^*$

*- соответствует статистически значимому различию показателей в послеоперационном периоде по сравнению со средними значениями аналогичных показателей до операции ($p < 0,001$).

При проведении аргоноплазменной коагуляции прирост показателей был статистически значимо ниже, по сравнению с группами, в которых применялась биполярная коагуляция. Так, послеоперационный уровень IL6 в 1 (АПК) группе составил $56,5 \pm 6,8$ пкг/мл против $65,8 \pm 4,3$ пкг/мл в 1 (БПК), $p < 0,001$. Такие же

изменения наблюдались во 2 (АПК) группе: уровень IL6 в послеоперационном периоде составил $58,4 \pm 7,5$ пкг/мл против $68,5 \pm 5,2$ пкг/мл в 1 (БПК) группе, $p < 0,001$. Подобная динамика отмечалась и в отношении TNF- α : 1 (АПК) - $12,2 \pm 0,7$ пкг/мл против $7,0 \pm 1,8$ пкг/мл исходно и 2 (АПК) – $11,3 \pm 1,9$ пкг/мл против $7,6 \pm 1,5$ пкг/мл исходно ($p < 0,001$), относительно контрольной группы и показателей пациентов при проведении биполярной коагуляции (таблица 27, 28). Динамика противовоспалительного цитокина IL10 была минимальна, в пределах статистической значимости, $p > 0,01$. При использовании аргоноплазменной коагуляции его уровень у пациенток обеих групп увеличился и составил в 1 (АПК) группе $11,2 \pm 1,4$ пкг/мл в послеоперационном периоде против $9,9 \pm 0,9$ пкг/мл исходно. Во 2 (АПК) группе уровень IL10 после операции составил $11,9 \pm 3,4$ пкг/мл против $10,3 \pm 3,1$ пкг/мл исходно, $p > 0,05$. При этом статистически значимой межгрупповой разницы по обсуждаемым показателям не наблюдалось.

Таблица 29 - Динамика показателей цитокинового статуса перитонеальной жидкости при применении гемостатического материала у пациенток с ЭКЯ (M $\pm$ m)

Показатели		IL10 пкг/мл	IL6 пкг/мл	TNF- α , пкг/мл
1 (ГСМ), n = 31	До операции	$10,3 \pm 0,8$	$28,4 \pm 3,9$	$7,1 \pm 0,7$
	1 сутки	$12,3 \pm 2,1$	$45,7 \pm 4,9^*$	$9,1 \pm 0,7^*$
2 (ГСМ), n = 30	До операции	$11,3 \pm 2,1$	$29,3 \pm 7,5$	$7,3 \pm 1,5$
	1 сутки	$13,6 \pm 1,9$	$47,2 \pm 7,4^*$	$9,5 \pm 1,7^*$

* - соответствует статистически значимому различию показателей в послеоперационном периоде по сравнению со средними значениями аналогичных показателей до операции ($p < 0,001$)

Минимальные изменения уровня интерлейкинов IL6 и TNF- α наблюдались у пациенток, вне зависимости от возраста, которым применялся

гемостатический материал (1 (ГСМ) и 2 (ГСМ)) (таблица 29). Уровень IL6 повышался и составил статистически достоверную разницу относительно исходных показателей ($45,7 \pm 4,9$ пкг/мл против $28,4 \pm 3,9$ пкг/мл - 1 (ГСМ), и $29,3 \pm 7,5$ пкг/мл против $47,2 \pm 7,4$ пкг/мл - 2 (ГСМ)), однако при сравнении с показателями, наблюдаемыми при применении различных видов энергии IL6 был статистически значимо ниже ($p < 0,005$) и составил $45,7 \pm 4,9$ пкг/мл в 1 (ГСМ) и $47,2 \pm 7,4$ пкг/мл во 2 (ГСМ). Соответственно изменялся уровень TNF- α , пкг/мл, динамика показателей которого в послеоперационном периоде была также минимальна при использовании ГСМ (таблица 29). Динамика IL10 ($p > 0,05$) при применении гемостатического материала была более активной. В послеоперационном периоде его уровень составил в 1 (АПК) группе $12,3 \pm 2,1$ пкг/мл в послеоперационном периоде против $10,3 \pm 0,8$ пкг/мл исходно. Во 2 (АПК) группе уровень IL10 после операции составил $13,6 \pm 1,9$ пкг/мл против $11,3 \pm 2,1$ пкг/мл исходно. Межгрупповой разницы также выявлено не было.

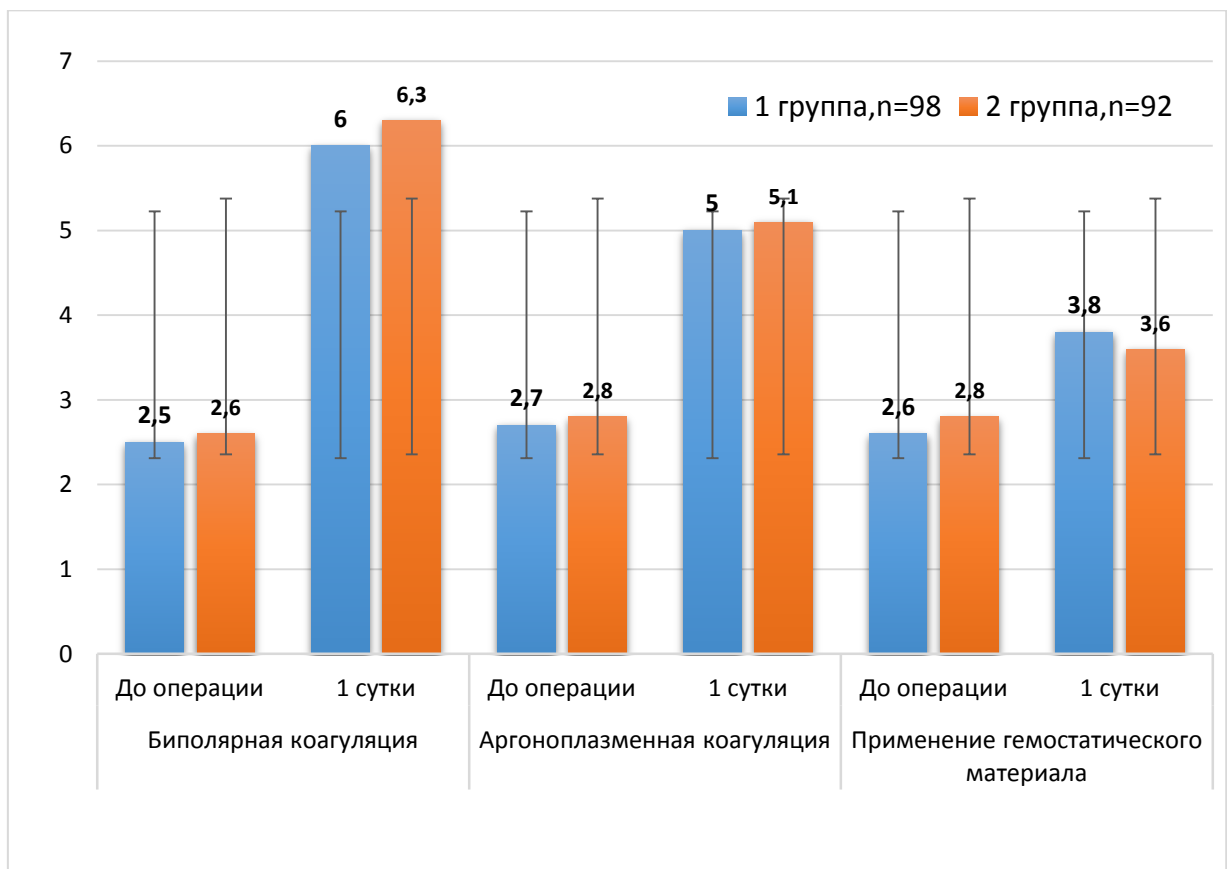


Рисунок 6 - Динамика ПВИ (IL6/IL10) перитонеальной жидкости в зависимости от метода эндохирургической коагуляции

Нарастание противовоспалительного компонента цитокинового баланса перитонеальной жидкости наиболее показательно отражает провоспалительный индекс, выраженный через отношение IL6/IL10 (ПВИ ПЖ), в раннем послеоперационном периоде статистически значимо высоко увеличивающийся у всех пациенток, независимо от метода интраоперационного гемостаза и возраста, $p < 0,001$ (рисунок 6). При этом ПВИ ПЖ при проведении гемостаза методом биполярной коагуляции по сравнению с другими методами гемостаза нарастает максимально и составляет $(6,0 \pm 1,2$ у.е. - в 1 (БПК) группе и $6,3 \pm 1,3$ у.е. во 2 (БПК) группе против $2,5 \pm 1,0$ у.е. и $2,6 \pm 1,2$ у.е. соответственно, исходно, $p < 0,001$. Минимальное нарастание провоспалительного потенциала перитонеальной жидкости выявлено у пациенток при применении гемостатического материала ($3,8 \pm 0,2$ у.е. - в 1 (ГСМ) группе и $3,6 \pm 1,1$ у.е. - во 2 (ГСМ) группе против $2,6 \pm 1,0$ у.е. и $2,8 \pm 1,2$ у.е. соответственно, исходно, $p < 0,001$).

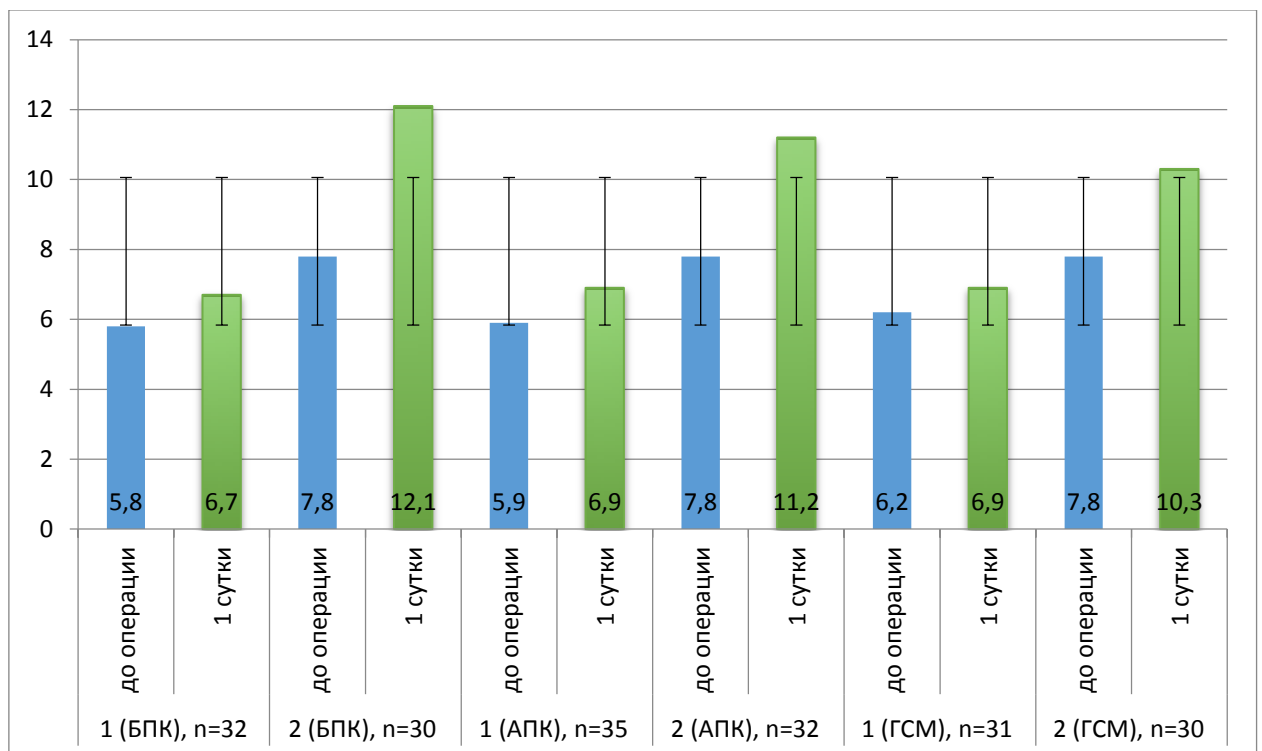


Рисунок 7 - Динамика IL2 в перитонеальной жидкости в зависимости от метода эндохирургической коагуляции

Обращало на себя внимание, что несмотря на резкий вираж провоспалительного компонента цитокинового баланса перитонеальной жидкости, послеоперационная динамика IL2 у пациенток позднего репродуктивного возраста, независимо от метода интраоперационного гемостаза в раннем послеоперационном периоде, была минимальна и статистически недостоверна, наблюдался минимальный прирост уровня данного цитокина в среднем до $6,7 \pm 1,1$ пкг/мл против $5,8 \pm 1,2$ пкг/мл исходно, тогда как у пациенток в периоде активной репродукции прирост данного цитокина был более активен и его уровень увеличивался двукратно (рисунок 7).

Таким образом, полученные нами результаты сравнительного анализа динамики количественного содержания первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ и системы антиоксидантной защиты перитонеальной жидкости показали, что на фоне исходного дисбаланса системы ПОЛ/АОЗ в раннем послеоперационном периоде наблюдается резкое возрастание уровней как первичных (диеновые конъюгаты), так и вторичных (малоновый деальдегит) молекулярных продуктов перекисного окисления липидов, а также молекул средней массы, в целом определяющих степень эндогенной интоксикации. Данные изменения выявлены у всех пациенток, независимо от возраста, и минимально выражены при применении в ходе операции гемостатического материала.

Также при энуклеации ЭКЯ усугубляется местный дисбаланс в системе цитокинов. Однако при энергозависимом интраоперационном гемостазе (биполярный электрод, аргоноплазменная коагуляция) на фоне регуляторной дисфункции, определяемой инертностью выработки IL2 у женщин в позднем репродуктивном возрасте, на местном уровне достоверно значимо нарушается сбалансированность системы межклеточных иммуномодуляторов IL6, TNF α и их антагониста - IL10 (наиболее выражено при биполярной коагуляции). В

результате усиления дисбаланса в системе цитокинов и ПОЛ/АОЗ развиваются глубокие патофизиологические сдвиги, в результате которых происходит ишемический некробиоз в периоперационной зоне, нарушение тканевого ремоделирования, накопление токсических метаболитов. Замедление регенеративно-восстановительных реакций и усиление проапоптотических влияний может оказывать определяющую роль в глубоком снижении ОР яичников у пациенток позднего репродуктивного возраста. Наименьшие сдвиги в системах ПОЛ/АОЗ, цитокиновом балансе и, как следствие, снижении ОР у пациенток позднего репродуктивного возраста наблюдаются при щадящем методе применения интраоперационных гемостатиков из материала, изготовленного по методу контролируемого окисления восстановленной целлюлозы.

2.2.2 Динамика показателей системы ПОЛ/АОС и цитокинового профиля периферической крови у пациенток с эндометриоидными кистами яичников в послеоперационном периоде и на фоне адъювантной терапии диеногестом

Для объективизации оценки степени травматичности оперативного вмешательства в динамике были исследованы «маркеры эндоинтоксикации», некоторые из которых являются продуктами перекисного окисления липидов (В.А. Бурлев, 1996), а также уровень супероксиддисмутазы, как показателя, отражающего функцию антиоксидантной системы.

Динамика отслеживалась в 1 и 5 сутки послеоперационного периода на фоне адъювантной терапии диеногестом и в течении 3-х месяцев после нее (рисунок 8, 9, 10).

Анализ показателей выявил, что максимальное статистически значимое нарастание уровня ДК (мкмоль/л) наблюдалось в первые сутки при применении БПК, независимо от возраста пациенток, и составило $18,8 \pm 3,4$ в 1 (БПК) группе и $19,2 \pm 3,7$ во 2 (БПК) группе, тогда как после проведения АПК уровень составил $14,8 \pm 1,2$ в 1 (АПК) и $14,3 \pm 3,6$ - во 2 (АПК) группах, от исходных

данных ($9,3 \pm 2,5$ - 1 (БПК), $9,6 \pm 1,8$ - 2 (БПК), $9,3 \pm 1,5$ - 1 (АПК), $9,6 \pm 1,8$ - 2 (АПК), $p < 0,01$). Минимальный прирост ДК прослеживался в группах с применением гемостатического материала ($11,3 \pm 3,2$ - 1 (ГСМ) и $11,9 \pm 3,6$ 2 (ГСМ)), $p < 0,05$ (рисунок 8).

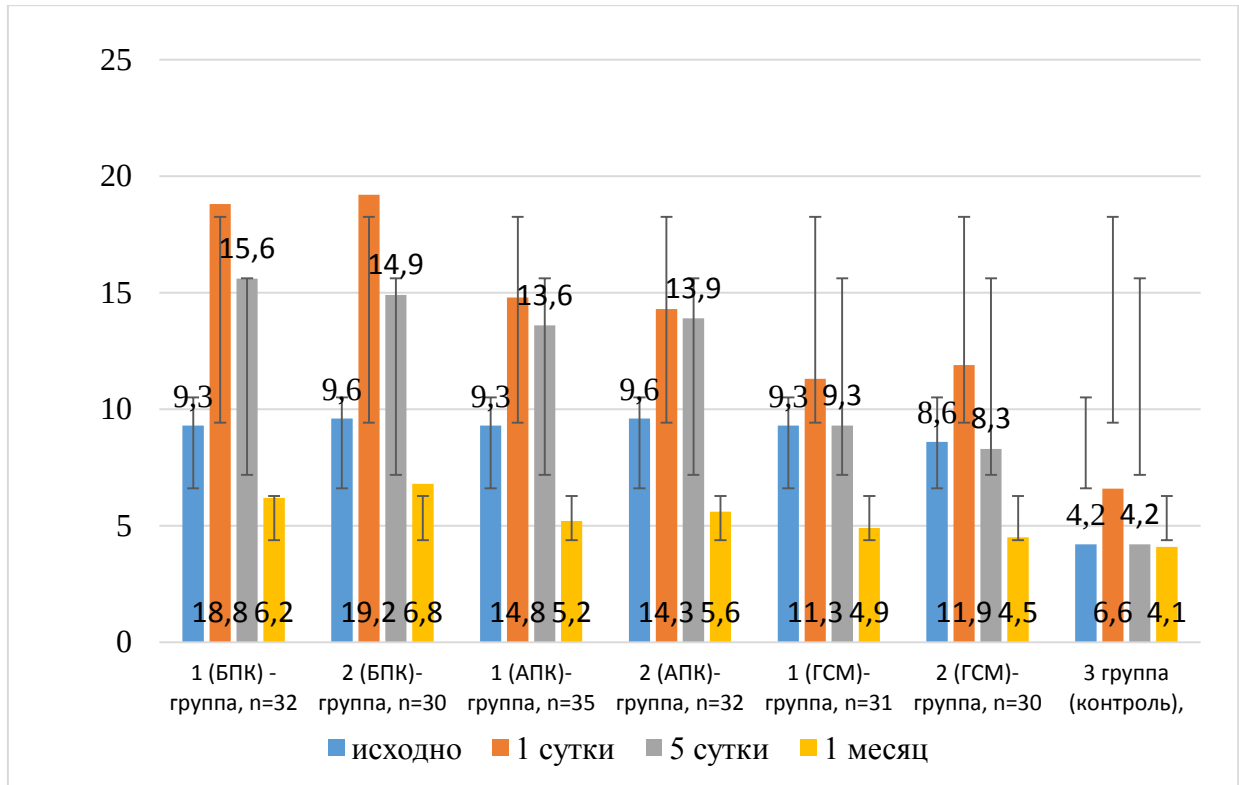


Рисунок 8 - Динамика уровня диеновых конъюгатов (мкмоль/л) в течение месяца послеоперационного периода после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ, в зависимости от возраста пациенток и способа интраоперационного гемостаза

К 5 суткам после оперативного вмешательства значения ДК возвращались к исходному уровню только у пациенток с применением гемостатического материала ($9,3 \pm 2,5$ - 1 (ГСМ) и $8,3 \pm 2,1$ - 2 (ГСМ)), $p > 0,01$. Максимальное запаздывание снижения уровня ДК наблюдалось при проведении гемостаза с применением БПК, который составил $15,6 \pm 2,2$ в 1 (БПК) и $14,9 \pm 4,1$ - во 2 (БПК) группах, $p < 0,01$ к контролю, и $p < 0,01$ к группам с применением АПК и ГСМ. При использовании АПК к 5 суткам послеоперационного периода уровень ДК снижался статистически значимо быстрее, сравнительно с БПК, и составил $13,6 \pm 2,4$ и $13,9 \pm 4,1$ в 1 (АПК) и 2 (АПК) группах соответственно.

Статистических различий, зависящих от возраста пациенток, не наблюдалось (рисунок 8).

Через 1 месяц от начала адьювантной терапии уровень ДК статистически значимо снижался во всех клинических группах, приближаясь к исходным результатам контрольной группы ($4,2 \pm 0,6$), причем динамика его снижения не зависела от возраста пациентов. В группах с применением БПК он в среднем составил $6,5 \pm 1,3$, в группах с применением АПК - $5,4 \pm 2,8$, $p < 0,01$ к исходным параметрам. И только в группах с применением ГМС уровень ДК снизился до исходных показателей контрольной группы $4,5 \pm 1,2$ ($p > 0,01$). В группах с применением БПК и АПК до исходных параметров контрольной группы средние уровни ДК снизились к периоду 3 месяца наблюдения ($4,6 \pm 1,5$ и $4,6 \pm 1,5$ соответственно, $p > 0,01$ к контролю). В течении последующего периода наблюдения уровень диеновых конъюгатов сохранялся на прежнем уровне, вне зависимости от метода примененного гемостаза и возраста пациентов (рис. 8).

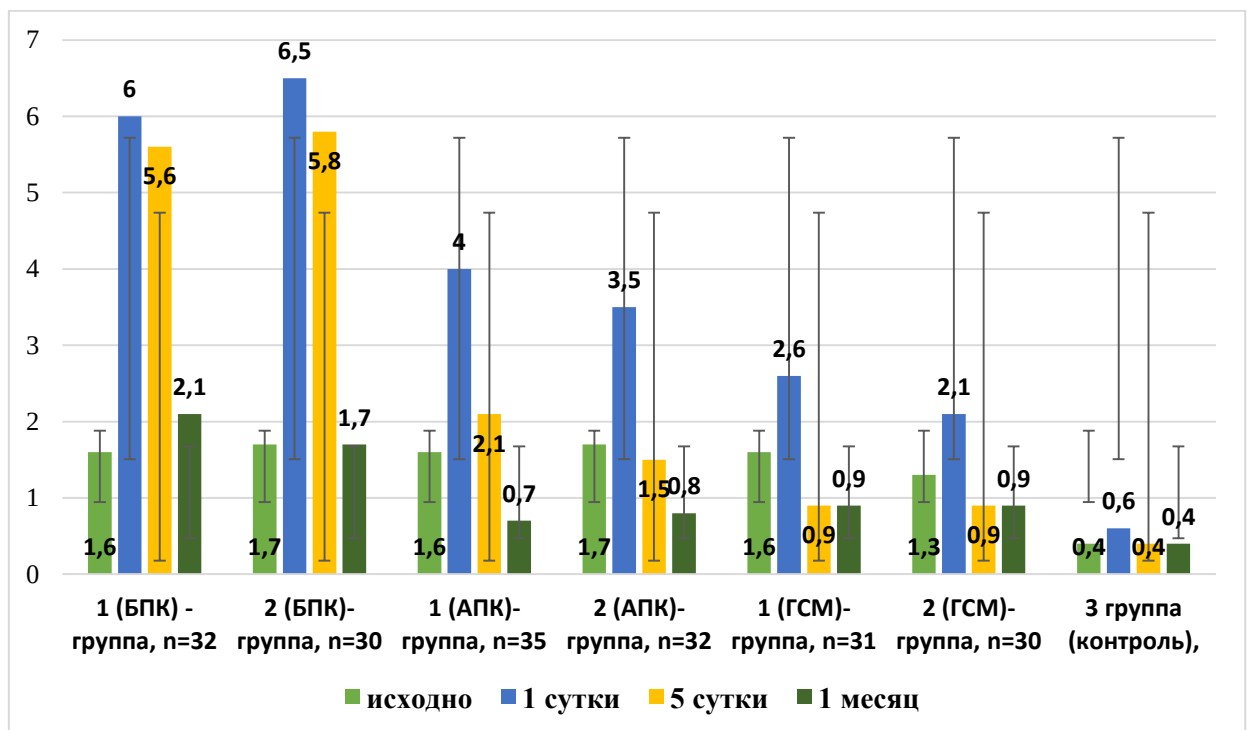


Рисунок 9 - Динамика показателя МДА/СОД (y.e.) в течение месяца послеоперационного периода после лапароскопической энуклеации у

пациенток с ЭКЯ, в зависимости от их возраста и способа интраоперационного гемостаза

«Окислительный потенциал» крови, определяемый соотношением МДА/СОД (у.е.) в 1 сутки после операции при проведении гемостаза БПК, характеризовался трехкратным увеличением показателя у пациенток обеих групп (1 (БПК) - $6,0 \pm 2,1$ против $1,6 \pm 0,8$ исходно и 2 (БПК) - $6,5 \pm 1,2$ против $1,7 \pm 1,9$ исходно, $p < 0,01$). При проведении АПК показатель МДА/СОД возрастал двукратно, с высокой статистической значимостью ($4,0 \pm 0,9$ - 1 (АПК) и $3,5 \pm 1,3$ - 2 (АПК) при исходных показателях $1,6 \pm 0,8$ и $1,7 \pm 1,9$ соответственно, $p < 0,01$).

При использовании гемостатического материала отмечалось статистически значимое повышение показателя в 1,5 раза относительно исходных данных (1 (ГСМ) - $2,6 \pm 1,2$ против $1,6 \pm 1,8$ исходно, $p < 0,05$ и 2 (ГСМ) $2,1 \pm 1,2$ против $1,3 \pm 1,9$ исходно, $p < 0,05$) (рисунок 9).

К 5 суткам послеоперационного периода показатель МДА/СОД в группах с проведением БПК снижался статистически не значимо, $p > 0,01$, к первому месяцу, на фоне адыювантой терапии, отмечалось его трехкратное снижение с достижением результатов исходных показателей контрольной группы к третьему месяцу наблюдения (рисунок 9). При проведении АПК показатель «окислительного потенциала» максимально приблизился к исходным данным контрольной группы к первому месяцу послеоперационного периода (1 (АПК) - $0,7 \pm 1,0$ и 2 (АПК) $0,8 \pm 0,9$, $p < 0,01$), а при использовании ГСМ – к 5 суткам послеоперационного периода ($0,9 \pm 0,4$ – 1 (ГСМ) и $0,9 \pm 0,4$ - 2 (ГСМ), $p < 0,01$). При дальнейшем наблюдении за пациентками отмечено дальнейшее снижение динамики МДА/СОД, его уровень сохранялся на высоте исходных показателей контрольной группы ($0,5 \pm 0,3$ - в среднем у пациенток с ЭКЯ против $0,4 \pm 0,2$), $p < 0,05$.

При этом не обнаружено статистически значимой разницы показателей МДА/СОД, зависящей от возраста пациенток (рисунок 9).

Одними из первых маркеров, определяющие эндоинтоксикацию, являются молекулы средней массы (МСМ) — промежуточные продукты протеолиза. Изначально было установлено, что содержание МСМ (Е280, у.е. ОП) в сыворотке крови до операции достоверно не отличалось у пациенток всех клинических групп и группы контроля ($0,24 \pm 0,05$ (3 группа) - контроль и $0,27 \pm 0,02$ в среднем во всех клинических группах, $p > 0,01$).

Через сутки после операции прослеживаются статистически высокосignимые отличия уровня МСМ в группах у пациенток с проведением гемостаза БПК ($0,48 \pm 0,03$ - в 1 (БПК) группе и $0,49 \pm 0,03$ - во 2 (БПК) группе) и у пациенток с проведением АПК ($0,46 \pm 0,02$ - 1 (АПК) и $0,48 \pm 0,02$ - 2 (АПК)), сравнительно с пациентками, которым были применены ГСМ — ($0,32 \pm 0,01$ - 1 (ГСМ) и $0,32 \pm 0,01$ - 2 (ГСМ), $p < 0,01$).

Достоверно значимые отличия в уровне МСМ наблюдались и на 5 сутки послеоперационного периода, между клиническими группами с проведением БПК ($0,47 \pm 0,02$ - в 1 (БПК) группе и $0,48 \pm 0,02$ - во 2 (БПК) группе) и АПК ($0,38 \pm 0,02$ - 1 (АПК) и $0,38 \pm 0,02$ - 2 (АПК) группы, $p < 0,05$), и группами с применением ГСМ ($0,26 \pm 0,02$ - 1 (ГСМ) и $0,27 \pm 0,03$ - 2 (ГСМ), $p < 0,05$).

Через месяц после операции уровень МСМ в сыворотке крови нормализовался во всех клинических группах и до конца периода наблюдения соответствовал показателям группы контроля (3 группа) (рисунок 9).

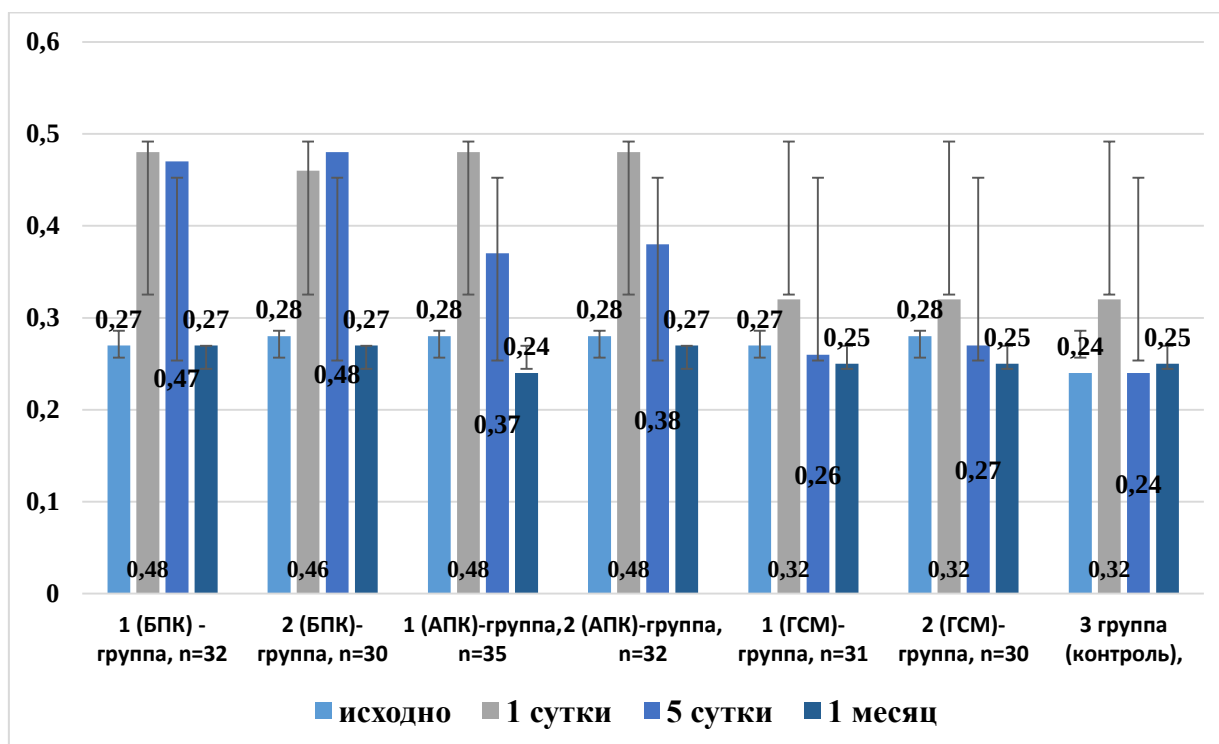


Рисунок 10 - Динамика показателя МСМ (Е280, у.е. ОП) в сыворотке крови в течение месяца послеоперационного периода после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ, в зависимости от их возраста и способа интраоперационного гемостаза

2.2.3 Динамика цитокинового профиля периферической крови у пациенток с эндометриоидными кистами яичников в послеоперационном периоде и на фоне адьювантной терапии диеногестом

Динамика баланса цитокинов периферической крови нами отслеживалась в послеоперационном периоде на фоне адьювантной терапии диеногестом и в течение 4 месяцев после нее. Анализировалась зависимость изменения показателей от возраста пациентки и метода интраоперационного гемостаза. В совокупности данное наблюдение составило 12 месяцев. Оценивали изменение ПВИ ПК, как отношение IL6/IL10, уровня IL2 и TNF- α (рисунок 10, 11, 12).

Сравнительное исследование показало, что максимальное статистически значимое нарастание ПВИ ПК (у.е.) наблюдалось в первые сутки при применении биполярной коагуляции, независимо от возраста пациенток, и составило $13,3 \pm 3,3$ в 1 (БПК) группе и $14,2 \pm 3,5$ - во 2 (БПК) группе, тогда как после проведения АПК, ПВИ ПК составил $10,2 \pm 1,0$ в 1 (АПК) и $10,6 \pm 1,8$ - во 2 (АПК) группах, $p < 0,05$ (рисунок 11).

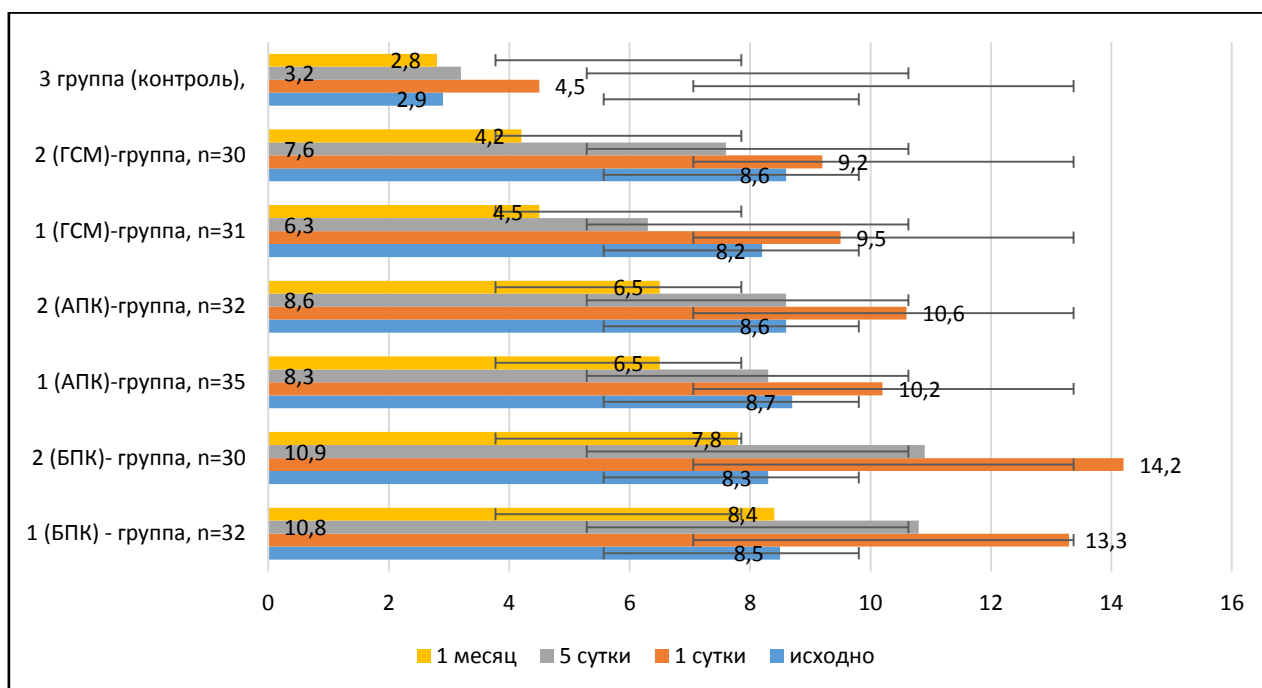


Рисунок 11 - Динамика показателей ПВИ ПК, у.е. в течение месяца послеоперационного периода после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ, в зависимости от их возраста и способа интраоперационного гемостаза

Минимальный прирост ПВИ ПК прослеживался в группах с применением ГСМ ($9,5 \pm 1,2$ - 1 (ГСМ) и $9,2 \pm 1,1$ 2 (ГСМ)), $p < 0,05$. К моменту выписки через 3-5 суток после оперативного вмешательства значения ПВИ ПК возвращались к исходному уровню ($8,7 \pm 1,2$ - 1 (АПК) и $8,6 \pm 1,6$ - 2 (АПК)) у пациенток с проведением аргонплазменной коагуляции ($8,3 \pm 1,5$ - 1 (АПК) и $8,6 \pm 1,9$ - 2 (АПК)), $p > 0,01$. При применении ГСМ к 3-5 суткам послеоперационного периода ПВИ ПК снижался статистически значимо быстрее и составил $6,3 \pm 1,5$ и $6,6 \pm 1,5$ в 1 (ГСМ) и 2 (ГСМ) группах соответственно. Напротив, при проведении БПК наблюдалось статистически значимое запаздывание снижения ПВИ ПК к 3-5 суткам послеоперационного периода, который составил $10,8 \pm 1,7$ в 1 (БПК) и $10,9 \pm 1,7$ во 2 (БПК) группах, $p < 0,01$ к контролю и $p < 0,05$ к группам с применением аргонплазменной и биполярной коагуляции. Статистических различий, зависящих от возраста пациенток, мы не наблюдали.

Через 1 месяц от начала адъювантной терапии диеногестом ПВИ ПК статистически значимо снижался во всех клинических группах и динамика его снижения не зависела от возраста пациентов. При этом в группах с применением БПК он в среднем составил $8,3 \pm 1,3$, статистически не различаясь от исходных данных ($8,4 \pm 1,2$), $p > 0,01$. Тогда как в группах с применением АПК и ГМС, ПВИ ПК снизился ниже первоначальных данных, стремясь к исходным показателям контрольной группы ($6,4 \pm 0,9$ (АПК) и $4,5 \pm 1,3$ (ГМС) против $8,6 \pm 1,1$ (АПК) и $8,3 \pm 1,4$ исходно, $p < 0,05$) (рисунок 11).

В дальнейшем на фоне терапии прогестинами ПВИ ПК достоверно высоко значимо снижался во всех клинических группах, независимо от возраста больных, составив к исходу 3 месяцев, в группах с БПК в среднем $4,5 \pm 1,6$; в группах с АПК - $4,4 \pm 1,4$ и в группах с использованием ГСМ - $4,2 \pm 1,3$ у.е. Такая же ситуация сохранялась к 9 месяцу адъювантной терапии (БПК - $4,3 \pm 1,2$, АПК - $4,2 \pm 1,6$ и ГСМ - $4,2 \pm 1,6$). Статистических различий, зависящих от применяемого метода гемостаза, на данном этапе наблюдения не обнаружено.

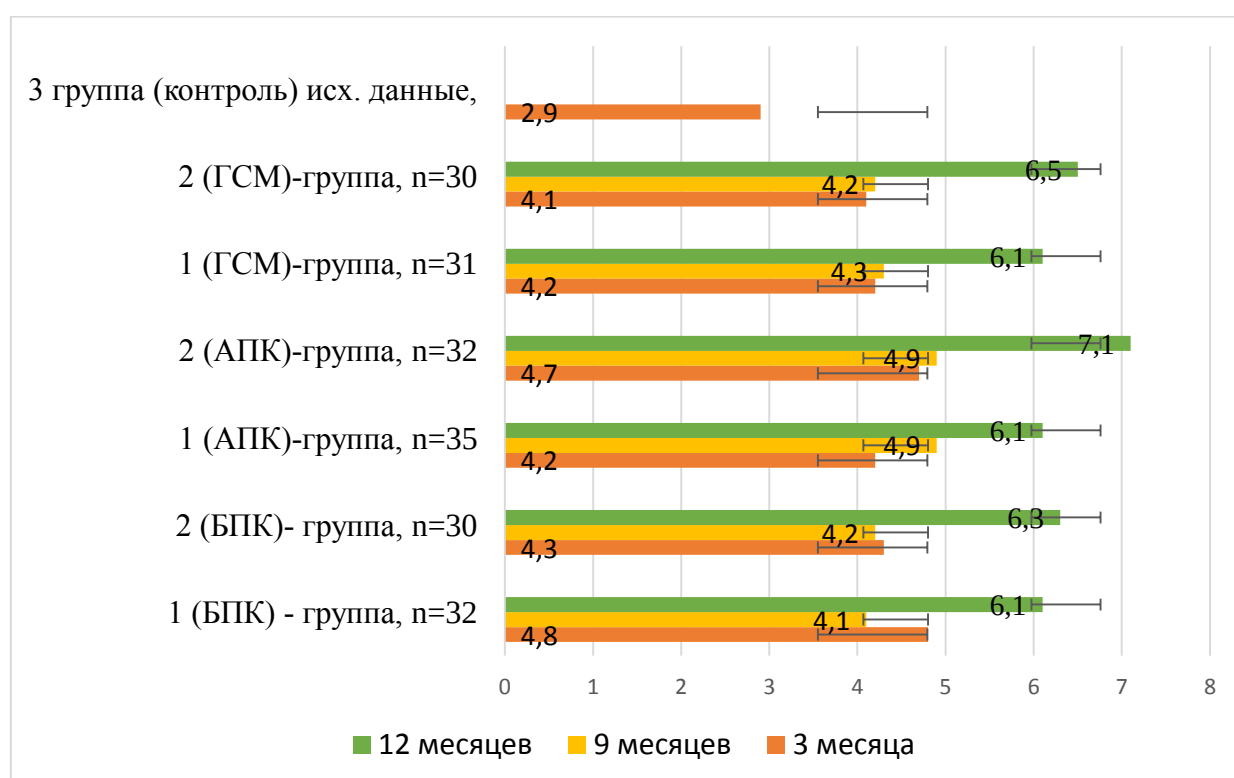


Рисунок 12 - Динамика показателей ПВИ ПК, у.е. на фоне адьювантной терапии и после ее окончания у пациенток с энуклеацией ЭКЯ, в зависимости от их возраста и способа интраоперационного гемостаза

После отмены адьювантной терапии к 12 месяцу наблюдения ПВИ ПК высоко статистически значимо вырос во всех клинических группах. Так, при применении биполярной коагуляции ПВИ ПК составил $6,1 \pm 1,4$ в 1 (БПК) группе и $6,3 \pm 2,4$ - во 2 (БПК) группе, после проведения АПК ПВИ ПК составил $6,1 \pm 2,1$ в 1 (АПК) и $7,1 \pm 2,4$ - во 2 (АПК) группах и $6,1 \pm 2,1$ - в 1 (ГСМ) и $7,5 \pm 2,1$ - во 2 (ГСМ)), $p < 0,05$ к параметрам определяемым на фоне терапии (рисунок 12).

При анализе динамики IL2 (пкг/мл) в периферической крови установлено, что его уровень в первые сутки послеоперационного периода при проведении БПК составил $4,9 \pm 1,5$ у пациенток 1 (БПК) группы и $8,8 \pm 1,7$ у пациенток 2 (БПК) группы; при проведении аргоноплазменной коагуляции – $4,8 \pm 1,3$ – в 1 (АПК) группе и $8,9 \pm 1,6$ - во 2 (АПК) группе и при применении ГСМ – $3,9 \pm 2,1$ – в 1 (ГСМ) группе и $6,7 \pm 1,6$ – во 2 (ГСМ) группе (рисунок 13). При этом выявлена статистически значимая разница, связанная как с возрастом пациенток, так и с методом применяемого гемостаза, причем наиболее значимые статистические различия отмечались в группах с энергозависимым гемостазом, $p < 0,001$. В группах пациенток позднего репродуктивного возраста отмечалось меньшее нарастание уровня IL2 (рисунок 13). К пятым суткам послеоперационного периода у больных, независимо от возраста и метода применяемого гемостаза, уровень IL2 снижался до предоперационного уровня.

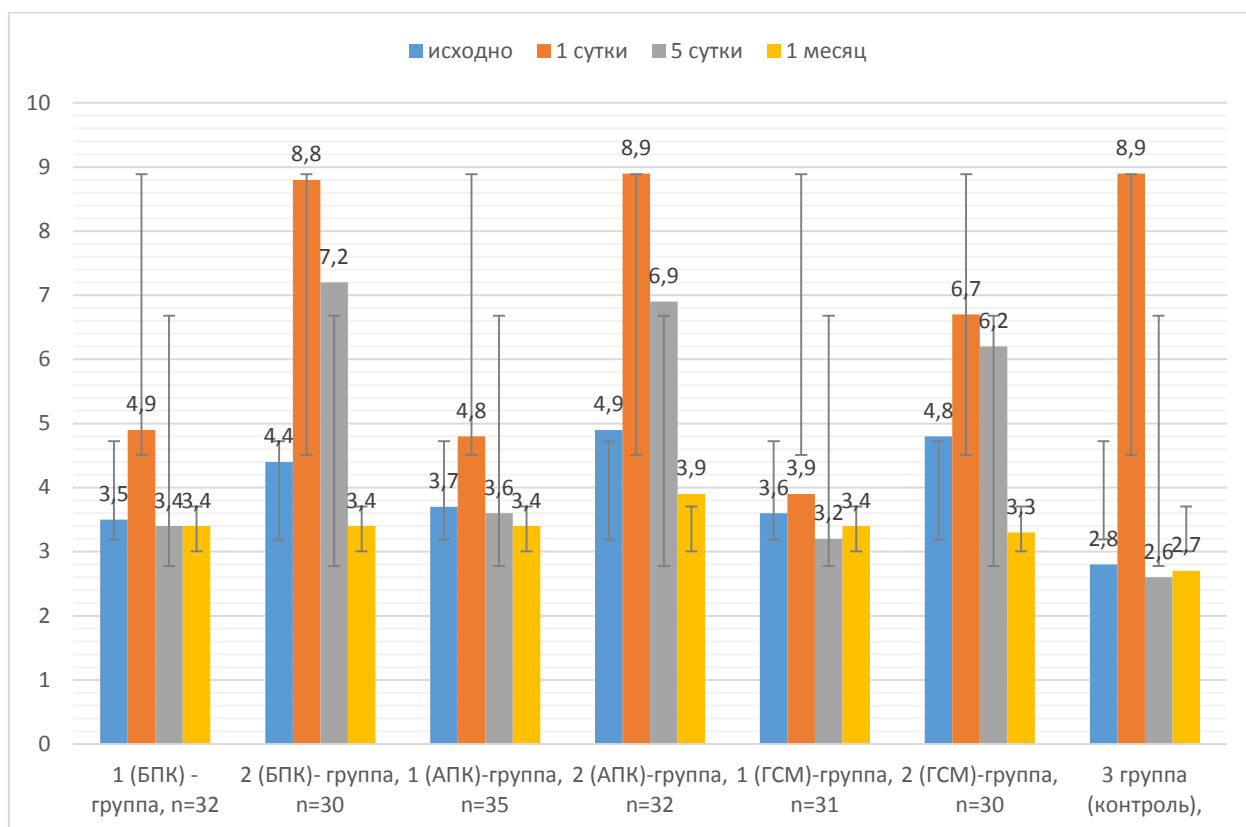


Рисунок 13 - Динамика показателей IL2, пкг/мл в течение месяца послеоперационного периода после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ, в зависимости от их возраста и способа интраоперационного гемостаза

В течение всего периода наблюдения на фоне адьювантной терапии не наблюдалось статистически значимых отличий во всех исследуемых группах, независимо от возраста и метода интраоперационного гемостаза (рисунок 13), уровень IL2 снизился до показателей группы контроля, составив в среднем $2,6 \pm 1,2$ пкг/мл. Однако после окончания терапии диеногестом, уровень IL2 проявил положительную динамику, статистически значимо нарастая к концу периода наблюдения до предоперационного уровня (рисунок 14).

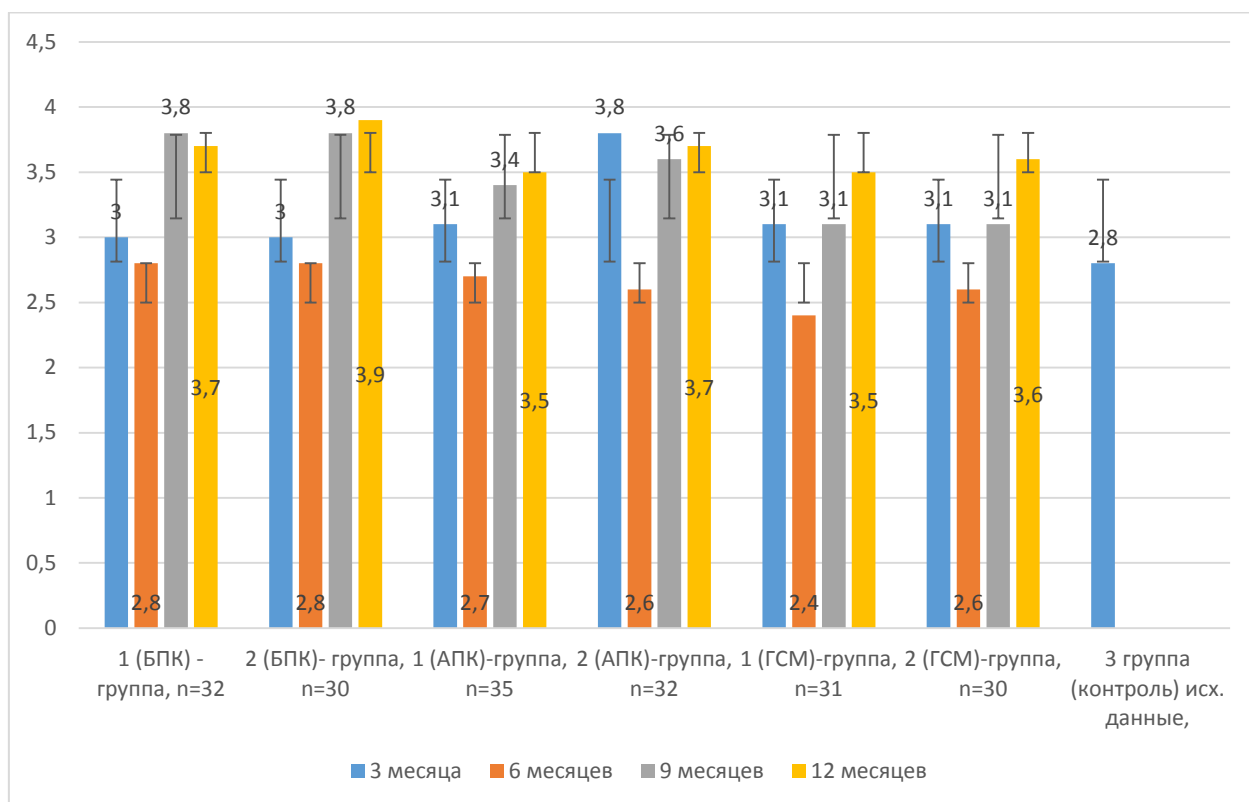


Рисунок 14 - Динамика показателей IL2, пкг/мл на фоне адьювантной терапии и после ее окончания у пациенток с энуклеацией ЭКЯ, в зависимости от их возраста и способа интраоперационного гемостаза

В раннем послеоперационном периоде (1 сутки после операции) при проведении биполярной коагуляции отмечено двукратное увеличение уровня TNF- α (пкг/мл) в периферической крови пациенток обеих групп (1 (БПК) - $10,2 \pm 1,9$ против $4,7 \pm 1,2$ исходно; 2 (БПК) - $10,2 \pm 2,2$ против $4,9 \pm 0,9$ исходно, $p < 0,01$). При проведении аргоноплазменной коагуляции уровень TNF- α нарастал менее активно, но также статистически высоко значимо ($9,6 \pm 1,5$ - 1 (АПК) и $9,6 \pm 1,0$ - 2 (АПК) при исходных показателях - $4,4 \pm 0,9$ и $4,6 \pm 1,1$ соответственно. При использовании гемостатического материала отмечалось статистически значимое повышение уровня TNF- α относительно исходных данных (1 (ГСМ) - $6,2 \pm 1,5$ против $4,7 \pm 0,8$ исходно, $p < 0,05$ и 2 (ГСМ) $6,3 \pm 1,5$ против $4,2 \pm 0,7$ исходно, $p < 0,05$). При этом отмечено статистически высокосignificant уменьшение модуля повышения по сравнению с группами

пациенток, которым проводили биполярную и аргоноплазменную коагуляцию, $p < 0,01$ (рисунок 15).

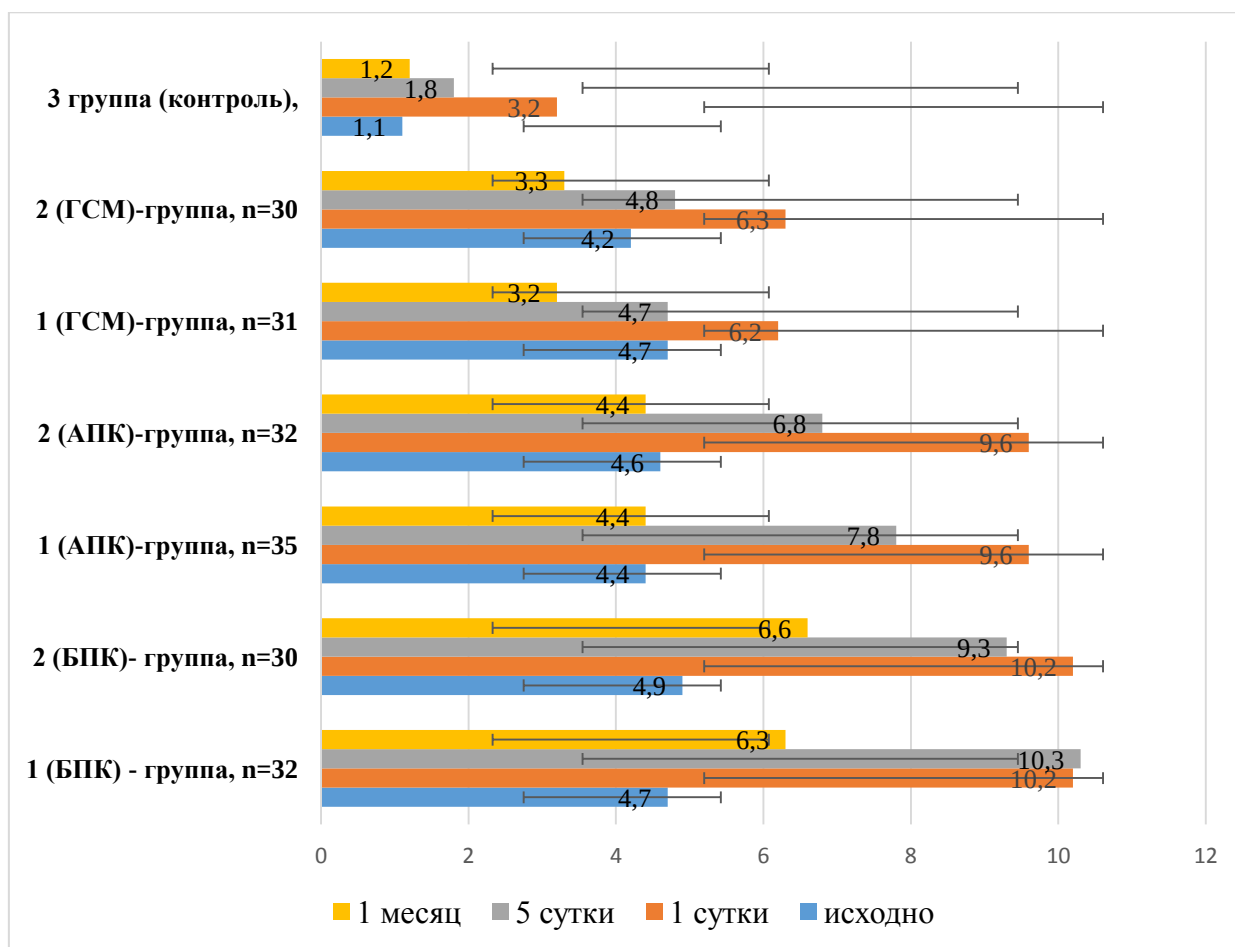


Рисунок 15 - Динамика показателей TNF- α , пкг/мл в течение месяца послеоперационного периода после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ, в зависимости от их возраста и способа интраоперационного гемостаза

К моменту выписки (5 сутки послеоперационного периода) уровень TNF- α в группах с проведением БПК оставался без изменений (рисунок 15), и только к третьему месяцу, на фоне адъювантой терапии, зафиксировано его статистически высочайшее снижение до параметров исходного уровня: $4,4 \pm 0,8$ - 1 (БПК) и $4,6 \pm 0,8$ - 2 (БПК), $p < 0,01$.

При проведении аргоноплазменной коагуляции уровень TNF- α снижался до исходных данных к первому месяцу послеоперационного периода (1 (АПК) - $4,4 \pm 1,8$ и 2 (АПК) - $4,4 \pm 1,1$, $p < 0,01$), а при использовании гемостатического материала – к 5 суткам послеоперационного периода ($4,7 \pm 1,6$ – 1 (ГСМ) и

$4,8 \pm 1,6 - 2$ (ГСМ), $p < 0,01$). При дальнейшем наблюдении за пациентками отмечено дальнейшее снижение TNF- α на фоне адъювантной терапии диеногестом ниже средних исходных показателей ($3,5 \pm 1,2$ пкг/мл против $4,5 \pm 1,2$ пкг/мл) $p < 0,05$, однако ни в одной из групп его уровень не достиг исходных показателей контрольной группы ($1,1 \pm 1,1$ пкг/мл), $p < 0,05$.

При этом не обнаружено значимой разницы показателей TNF- α , зависящей от возраста пациенток (рисунок 16).

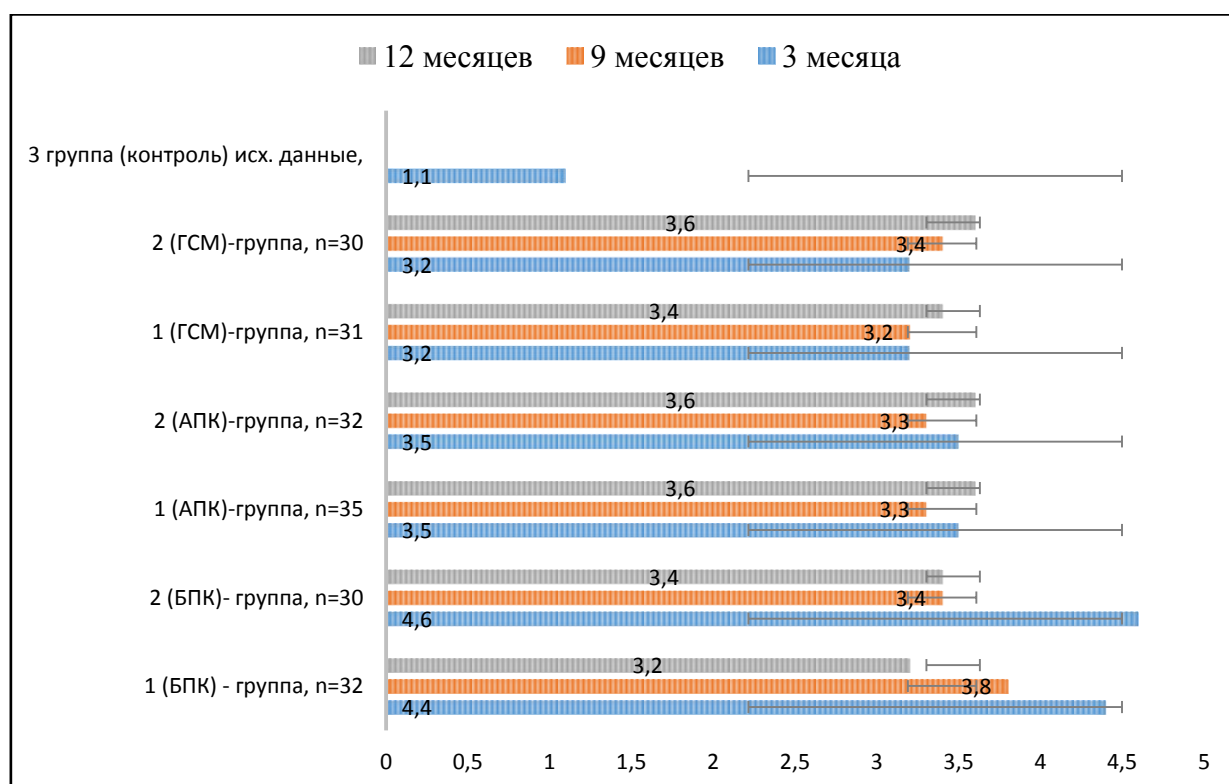


Рисунок 16 - Динамика показателей TNF- α , пкг/мл на фоне адъювантной терапии и после ее окончания у пациенток с энуклеацией ЭКЯ, в зависимости от их возраста и способа интраоперационного гемостаза

Наличие ЭКЯ сопровождается активацией провоспалительного звена цитокинового каскада на местном и системном уровне, что не может не влиять на здоровую ткань яичника. Любое хирургическое вмешательство усугубляет данные процессы в раннем послеоперационном периоде, с минимальной реакцией при применении гемостатического материала. У пациенток позднего репродуктивного возраста наблюдается возвратный характер

провоспалительного виража цитокинов и дефицитарность регуляторных механизмов, определяемых уровнем IL2.

Таким образом, сравнительный анализ динамики биохимических показателей, характеризующих эндотоксикацию, уровень перекисного окисления липидов и функционирование АОС в целом указывают на несомненно выраженную травматичность гемостаза с применением биполярной коагуляции. Метод аргоноплазменной коагуляции, безусловно, менее травматичен, однако применение ГСМ является максимально щадящей методикой остановки кровотечения при энуклеации ЭКЯ.

2.2.4 Динамика овариального резерва в послеоперационном периоде

В послеоперационном периоде в динамике в оперированном и интактном яичниках изучали эхографические показатели ОР (объем яичника, ЧАФ, интраовариальный кровоток IR) и фолликулогенез через 12 мес. (после окончания адъювантной терапии) у тех пациенток, которые планировали беременность. В качестве биохимических критериев ОР анализировали уровень антимюллера гормона (АМГ) и ингибина, а также гормональные показатели (уровень эстрадиола и ФСГ).

При анализе динамики суммарного объема яичниковой ткани (VZ) достоверно значимых различий по группам, в зависимости от возраста, отмечено не было (рисунок 17). После проведения биполярной коагуляции суммарный объем яичниковой ткани (VZ) прогрессивно достоверно высокозначимо уменьшался у всех пациенток, независимо от возраста, и через год после проведения операции составил $9,4 \pm 1,2 \text{ см}^3$ в 1 (БПК) группе и $10,7 \pm 1,9 \text{ см}^3$ - во 2 (БПК) - группе, сравнительно с исходными данными $12,5 \pm 2,8 \text{ см}^3$ и $13,1 \pm 3,1 \text{ см}^3$ в 1 и 2 (БПК) группе соответственно, $p < 0,01$.

При этом средний финальный (через 9-12 месяцев) суммарный объем при проведении БПК статистически высоко значимо отличался от VZ после проведения ГСМ ($9,8 \pm 1,2 \text{ см}^3$ против $12,6 \pm 1,9 \text{ см}^3$), $p < 0,01$ и статистически

значимо отличался от VZ при проведении АПК ($9,8 \pm 1,2 \text{ см}^3$ против $11,8 \text{ см}^3$, $p < 0,05$ (рисунок 17).

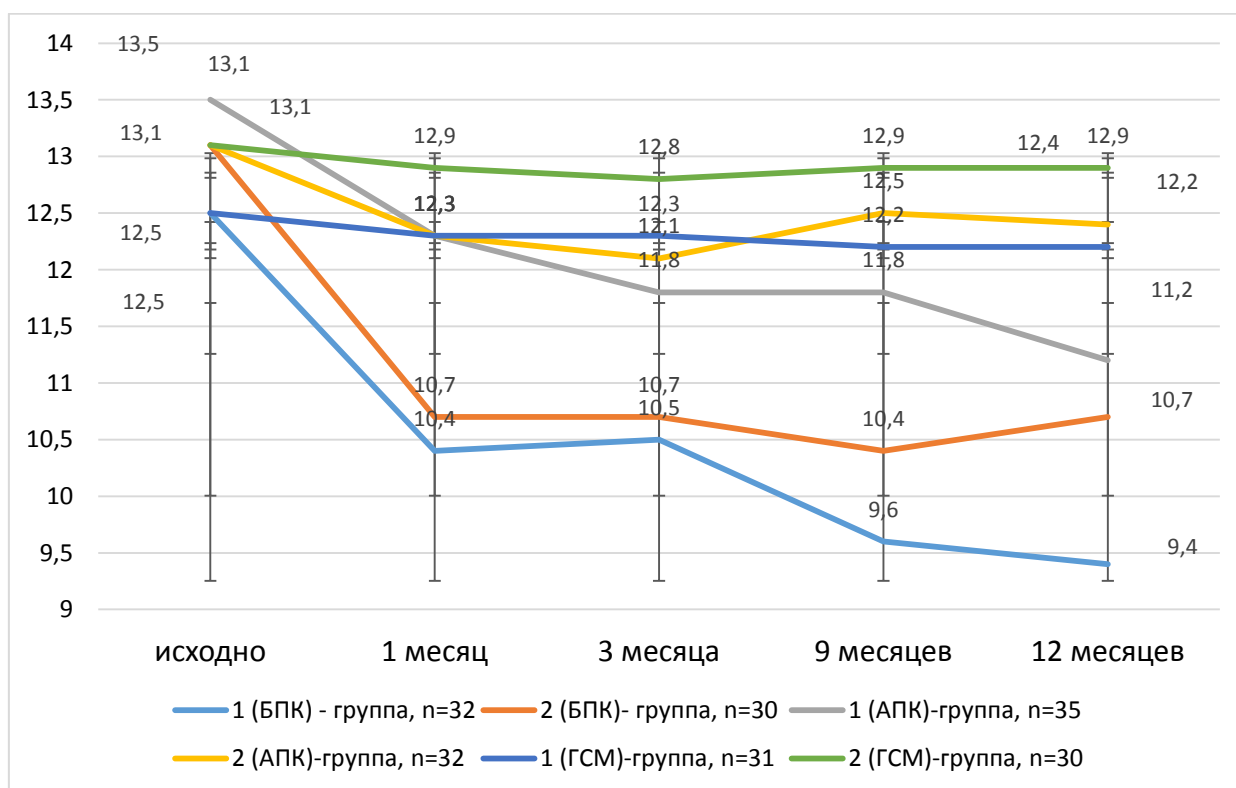


Рисунок 17- Динамика суммарного объема яичниковой ткани (VZ, см^3) после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ, в зависимости от метода интраоперационного гемостаза

Антральные фолликулы в обоих яичниках визуализировались в виде единичных (3-6) неоднородных гипоэхогенных аваскулярных структур диаметром 2-6 мм ($3,1 \pm 0,3 \text{ мм}$).

Число антральных фолликулов (ЧАФ_2) в оперированном яичнике у пациенток при проведении ГСМ через 9-12 месяцев в среднем увеличилось вдвое ($1,5 \pm 0,1$ против $0,6 \pm 0,2$), при проведении АПК осталось неизменным ($0,6 \pm 0,1$ против $0,6 \pm 0,1$), а при выполнении интраоперационного гемостаза с помощью БПК снизилось вдвое ($0,3 \pm 0,1$ против $0,6 \pm 0,1$) (рисунок 18).

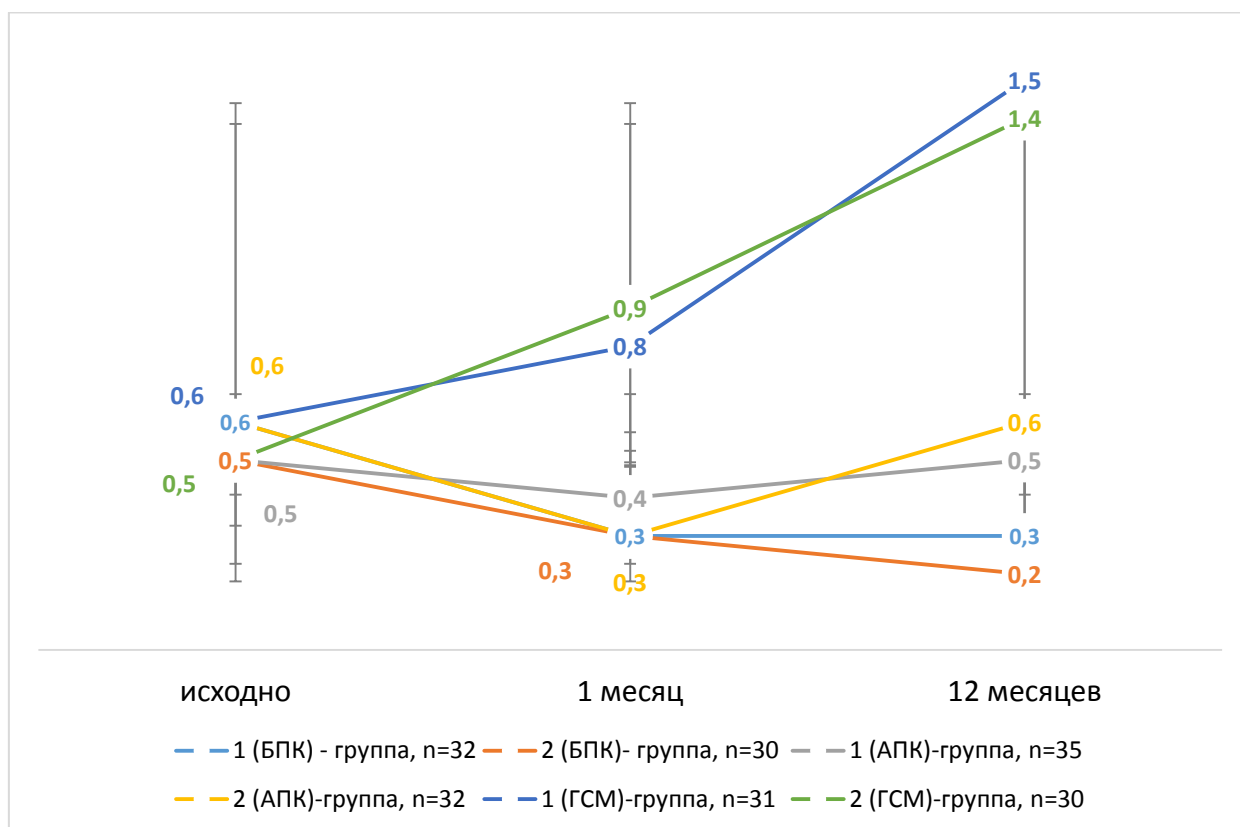


Рисунок 18 - Динамика числа антральных фолликулов в оперированном яичнике (ЧАФ₂) после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ, в зависимости от метода интраоперационного гемостаза

Число антральных фолликулов в интактном яичнике (ЧАФ¹) в финале наблюдения максимально увеличилось у пациенток 2 (ГСМ) группы ($7,8 \pm 0,4$ через 9-12 месяцев против $4,3 \pm 0,2$ исходно, $p < 0,05$), результат максимально приблизился к параметрам контрольной группы. У пациенток 1 (ГСМ) группы статистически достоверный результат также наблюдался, но по модулю увеличение было менее значимо ($5,1 \pm 0,5$ против $3,2 \pm 0,3$ исходно, $p < 0,05$).

При проведении аргонплазменной коагуляции ЧАФ¹ статистически значимо увеличивалось у пациенток 2 (АПК) группы ($6,8 \pm 0,3$ против $4,3 \pm 0,1$ исходно $p < 0,05$), у пациенток 1 (АПК) группы прирастало незначительно ($4,2 \pm 0,3$ против $3,1 \pm 0,1$ исходно, $p < 0,01$). При проведении БПК не обнаружено статистически значимого повышения в обеих группах, $p > 0,01$ (рисунок 18).

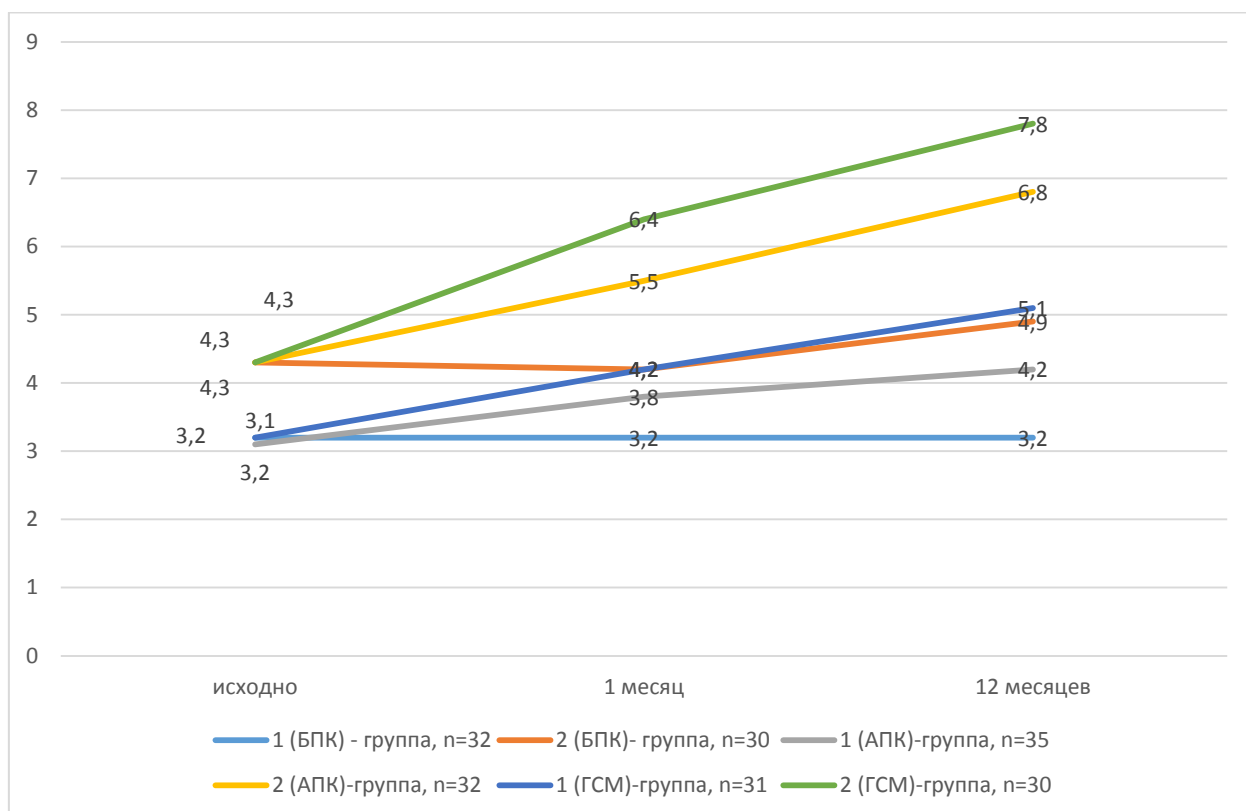


Рисунок 19 - Динамика числа антральных фолликулов в интактном яичнике (ЧАФ₁) после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ, в зависимости от метода интраоперационного гемостаза

Показатели интраовариального кровотока, в частности, IR в конце периода наблюдения свидетельствовали о максимально быстром и наибольшим по модулю индексе резистентности яичниковой артерии в оперированном яичнике у пациенток, которым применялся гемостатический материал. Так, IR² в 1 (ГСМ) группе составил 0,65±0,04 против 0,86±0,03 исходно, p<0,05, и 0,62±0,02 против 0,84±0,02 исходно во 2 (ГСМ) группе, p<0,05. При проведении аргонплазменной коагуляции IR² снижался более длительно (достоверное снижение показателей отмечено только к 3 месяцу послеоперационного периода (рисунок 20)), однако статистически высоко значимо к концу периода наблюдения: 1 (АПК) группа – 0,68±0,04 против 0,84±0,04 исходно, и 2 (АПК) группа - 0,68±0,03 против 0,84±0,02 исходно, p<0,05.

При проведении БПК нормализация показателей происходила значительно медленнее и была минимально выражена по модулю. Так, IR² в 1

(БПК) группе к концу периода наблюдения составил $0,78 \pm 0,03$ против $0,86 \pm 0,03$ исходно, $p < 0,05$, и $0,72 \pm 0,01$ против $0,84 \pm 0,02$ исходно во 2 (БПК) группе, $p < 0,05$, и был статистически значимо выше финальных показателей остальных групп, $p < 0,01$.

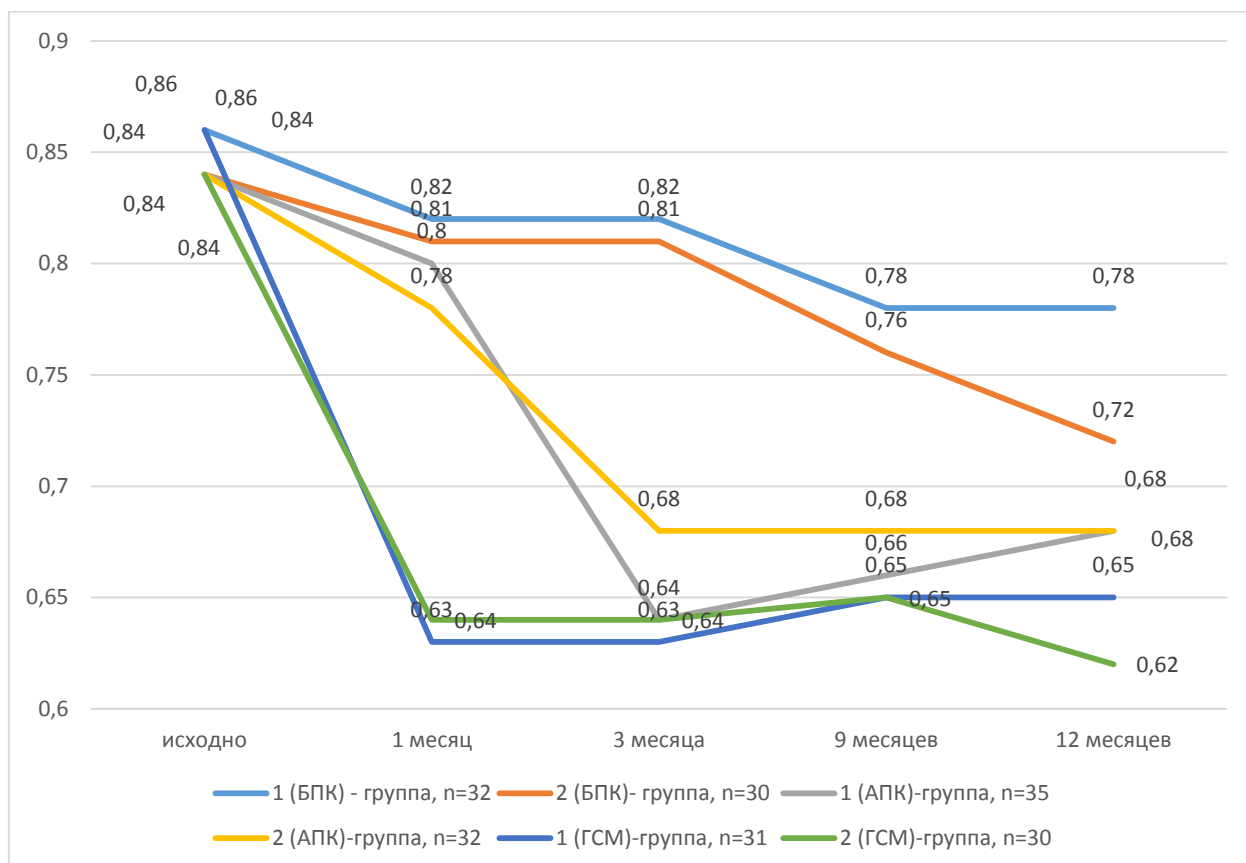


Рисунок 20 - Динамика индекса резистентности (IR_2) в оперированном яичнике после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ, в зависимости от метода интраоперационного гемостаза

При анализе уровня фолликулостимулирующего гормона не выявлено достоверно значимого снижения на протяжении всего периода наблюдения, независимо от возраста пациенток и метода, применяемого интраоперационного гемостаза. ФСГ сохранялся в пределах референтного промежутка для женщин репродуктивного возраста и достоверно не отличался от показателей группы контроля, составив в среднем $6,9 \pm 1,6$ МЕд/л исходно, $7,2 \pm 1,4$ МЕд/л после окончания курса адъювантной терапии для пациенток с

ЭКЯ против $6,5 \pm 1,4$ МЕд/л у пациенток контрольной группы, $p > 0,01$ (рисунок 21.)

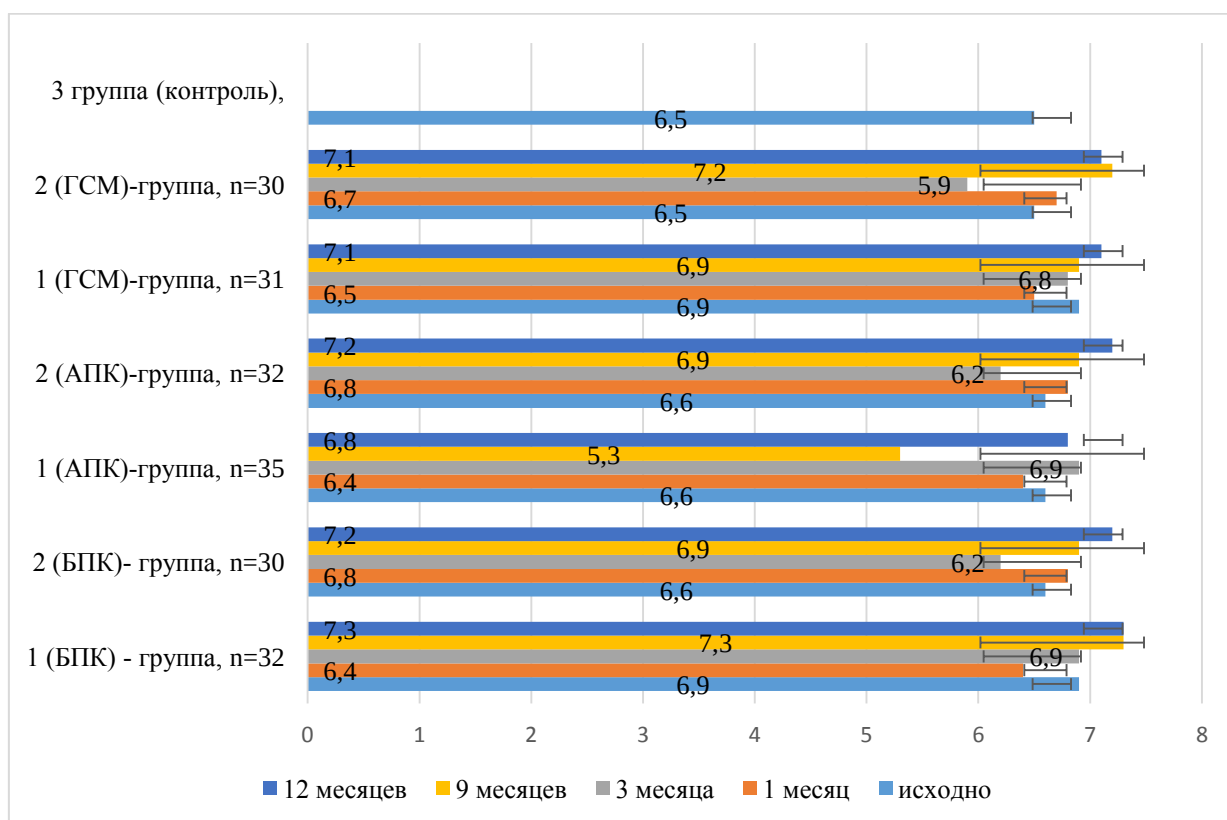


Рисунок 21 - Динамика гормональных показателей ОР (ФСГ, МЕд/л) после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ, в зависимости от метода интраоперационного гемостаза

Уровень эстрадиола максимально статистически значимо высоко снижался при применении БПК и составил к концу периода наблюдения у пациенток 1 (БПК) группы $125,4 \pm 23,5$ пмоль/л против $263,3 \pm 31,6$ пмоль/л исходно, $p < 0,01$, и у пациенток 2 (БПК) - $148,4 \pm 45,7$ пмоль/л против $261,4 \pm 26,3$ пмоль/л.

При применении ГСМ отмечено минимальное, хотя и статистически значимое, снижение эстрадиола (1 (ГСМ) группа – $217,6 \pm 25,1$ пмоль/л против $292,3 \pm 34,6$ пмоль/л исходно и 2(ГСМ) группа – $234,9 \pm 14,6$ пмоль/л против $265,4 \pm 12,6$ пмоль/л исходно, $p < 0,05$).

У пациенток с АПК наблюдались промежуточные показатели, снижение было статистически значимо меньше, чем у больных с проведением БПК ($192,4 \pm 12,5$ пмоль/л – 1 (АПК) и $205,4 \pm 21,4$ пмоль/л – 2 (АПК) группы, $p < 0,05$), но статистически значимо выше, чем у пациенток с ГСМ, $p < 0,01$) (рисунок 21).

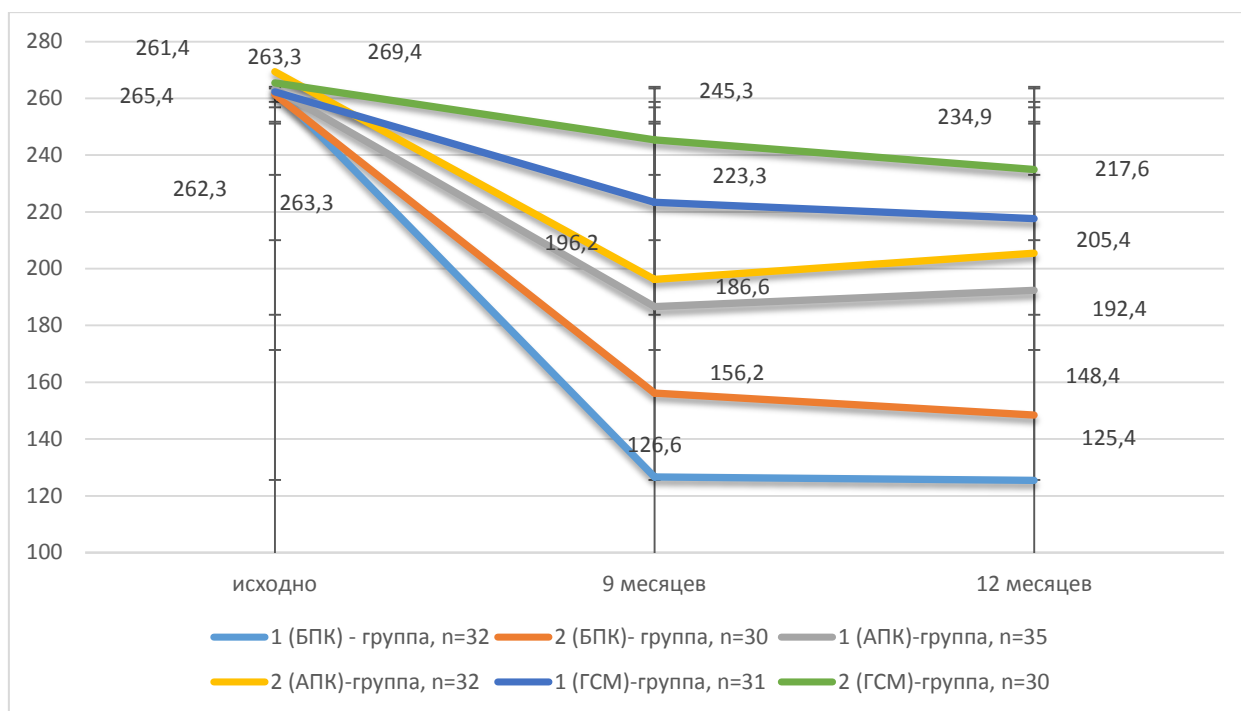


Рисунок 22 - Динамика гормональных показателей ОР (эстрадиол, пмоль/л) после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ, в зависимости от метода интраоперационного гемостаза

Измерение содержания АМГ в сыворотке крови позволяло наиболее точно определить овариальный резерв, так как данный показатель не зависит от параллельного применения гормональных препаратов.

Уровень АМГ через месяц после энуклеации кисты достоверно значимо снижался у всех пациенток. Максимальное статистически высоко значимое снижение отмечено при проведении гемостаза с помощью БПК (1 (БПК) группа - $1,6 \pm 0,9$ нг/мл против $3,6 \pm 0,6$ нг/мл исходно и у пациенток 2 (БПК) группы - $3,6 \pm 2,4$ нг/мл против $5,2 \pm 2,9$ нг/мл, $p < 0,01$). При этом в дальнейшем АМГ продолжил снижение, составив к концу периода наблюдения, $1,0 \pm 0,6$ нг/мл у пациенток 1 (БПК) группы и $2,6 \pm 2,2$ нг/мл у пациенток 2 (БПК) группы.

При проведении гемостаза аргонеплазменной коагуляцией уровень АМГ также, но по модулю менее значимо, снижался в течение первого месяца, составив у пациенток 1 (АПК) - $2 \pm 1,0$ нг/мл против $3,5 \pm 2,3$ нг/мл исходно, и 1 (АПК) - $4,3 \pm 2,1$ нг/мл против $5,8 \pm 2,8$ нг/мл; в дальнейшем к третьему месяцу продолжалось прогрессивное снижение до $1,8 \pm 1,2$ нг/мл – в 1 (АПК) и $3,4 \pm 1,8$ нг/мл - во 2 (АПК), но к концу периода наблюдения несколько увеличился, однако оставался достоверно значимо низким по сравнению с исходными параметрами у пациенток старшей возрастной группы (1 (АПК) - $2,8 \pm 2,1$ нг/мл, $p < 0,05$).

У пациенток, которым применялся ГСМ, наблюдалось минимальное от исходного, на уровне статистической тенденции ($p < 0,1$), снижение ОР, определяемое по АМГ. Так, к концу 1 месяца в группе 1 (ГСМ) уровень АМГ составил $2,8 \pm 1,3$ нг/мл, к концу периода наблюдения повысился до $3,5 \pm 2,7$ нг/мл против $3,5 \pm 2,3$ нг/мл исходно, $p > 0,1$ (рисунок 23), и даже несколько повышался у пациенток 2 (ГСМ) группы к концу периода наблюдения ($6,2 \pm 0,9$ против $5,3 \pm 1,1$ – 1 месяц и $5,8 \pm 2,8$ исходно), ($p < 0,05$).

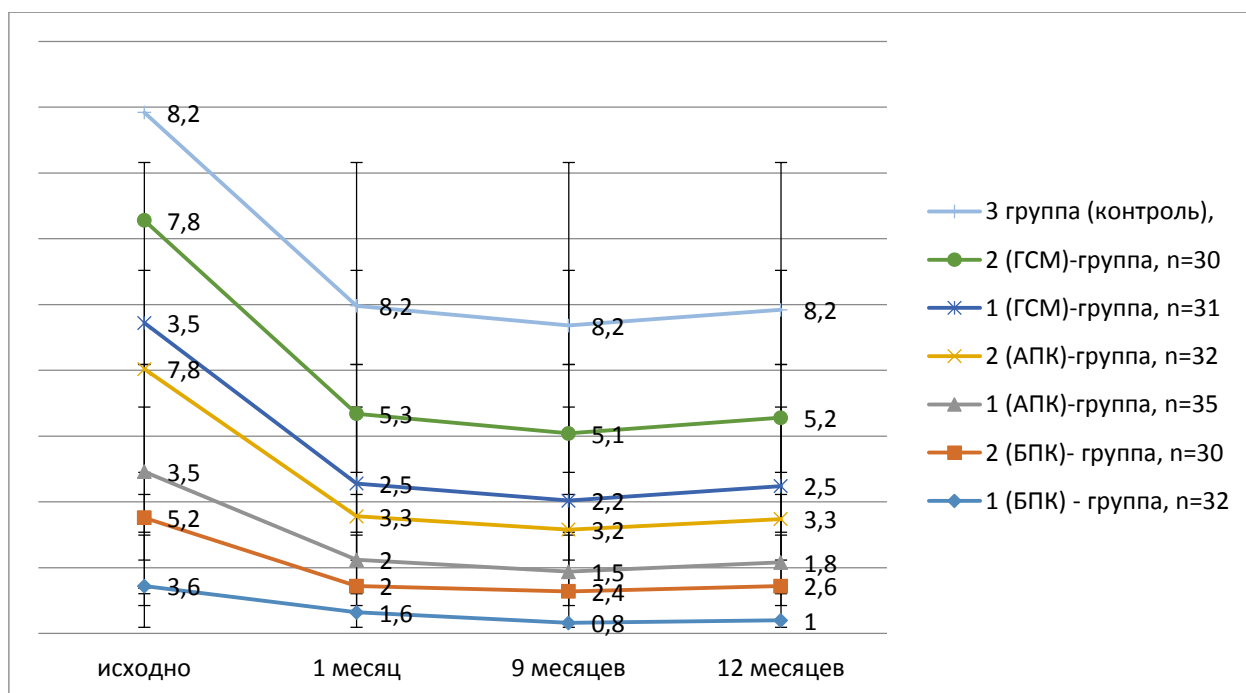


Рисунок 23 - Динамика биохимических показателей ОР (АМГ, нг/мл) после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ, в зависимости от метода интраоперационного гемостаза

Подобные тенденции наблюдались и в отношении ингибина β , который минимально от исходных данных снижался к концу первого месяца при проведении гемостаза восстановленной целлюлозой по сравнению с БПК и АПК (в среднем - $40,4 \pm 10,4$ против $47,8 \pm 16,1$ исходно (ГСМ), $23,4 \pm 19,6$ против $46,8 \pm 21,5$ исходно (БПК) и $28,3 \pm 13,2$ против $44,8 \pm 26,1$ исходно (АПК). К концу периода наблюдения уровень ингибина- β восстанавливался на практически исходном уровне только у пациенток с применением ГСМ: $46,4 \pm 15,3$ пг/мл (1 ГСМ) и $52,4 \pm 11,3$ пг/мл (2ГСМ).

Таким образом, на основе длительного наблюдения установлено, что цистэктомия эндометриоидной кисты не влияет на уровень центральных гормонов (ФСГ), однако приводит к уменьшению остальных параметров ОР, непосредственно связанных с функционированием фолликулярного аппарата яичников. Это подтверждается уменьшением суммарного объема яичниковой ткани, числа антральных фолликулов в интактном и оперированном яичнике, и сохранением повышенной резистентности яичникового кровотока при проведении БПК и АПК, снижением уровня эстрадиола (в пределах референсных значений), уменьшением уровней АМГ и ингибина- β у всех пациенток с ЭКЯ, независимо от возраста. Данный процесс максимально выражен у пациенток старше 35 лет (поздний репродуктивный возраст) за счет более низких исходных параметров и интраоперационного гемостаза с помощью биполярной коагуляции (выраженная интраоперационная травма яичника), и минимально - при применении интраоперационно ГСМ у пациенток, независимо от возраста.

2.3 Сравнительная эффективность различной терапии у пациенток после энуклеации эндометриоидных кист яичников с применением гемостатического материала

По данным нашего исследования, непосредственное влияние эндометриоидных кист на здоровую ткань яичника уменьшает ОР у данного контингента больных. Наиболее выражен данный процесс у женщин в позднем репродуктивном возрасте, в связи с фоновым естественным репродуктивным старением, характеризующимся снижением специфических функций ооцитов и клеток гранулезы, обобщенной клеточной дисфункцией и увеличением восприимчивости фолликулов и ооцитов к апоптозу, вызывающему фолликулярную атрезию.

Интраоперационная травма яичника при цистэктомии, даже с минимальным воздействием на ткани в результате применения в качестве местного гемостатика материала, полученного из окисленной регенерированной целлюлозы, потенцирует дальнейшую потерю фолликулярного аппарата, избыточно активируя провоспалительный, проапоптотический компонент цитокинового каскада, и усиливая оксидативный стресс на местном и центральном уровнях с наличием парадоксальной арреактивности регуляторного цитокина IL2 у пациенток позднего репродуктивного возраста. На фоне исходного снижения ОР и инертности регуляторных систем у пациенток с ЭКЯ старше 35 лет, потеря фолликулярного аппарата в послеоперационном периоде достигает критических цифр, что формирует инфертильность и может потенцировать развитие преждевременной менопаузы, и связанных с ней эстрогендефицитных состояний.

Известно, что функционирование цитокинов и их рецепторов напрямую зависит от активности антиоксидантной защиты, так как все цитокины - полипептиды, имеющие уникальное доменное строение, зависящее от наличия серосодержащих аминокислот, которые в первую очередь подвергаются

оксидативной модификации. Известно, что активные формы кислорода являются регуляторами активности генов, в том числе и отвечающих за синтез цитокинов [19]. Избыток активных форм кислорода усиливает экспрессию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 ФНО- α), а противовоспалительные цитокины, выступают как синергисты в подавлении продукции супероксидных и нитроксидных радикалов, действуя на фермент, участвующий в их образовании [65]. Взаимоотношения двух защитных адаптационных систем, - иммунной и антиоксидантной, проявляются прямой взаимосвязью между продукцией провоспалительных и проапоптотических цитокинов с повышением активности ПОЛ ($r = 0,76$) и сопряжением между функционированием антиоксидантной защиты и продукцией регуляторного IL2 и провоспалительного IL10 ($r = 0,79$).

Выявленные нами особенности иммунного ответа у пациенток с ЭКЯ позднего репродуктивного возраста являются патогенетическим обоснованием для включения в терапию специфических иммуномодуляторов, непосредственно нормализующих цитокиновые взаимоотношения. Это позволит адекватно скорректировать имеющуюся у них дефицитарность регуляторного цитокина IL2 и тем самым приведет к своевременной реабилитации системы ПОЛ/АОС, а в дальнейшем, по принципу взаимовлияния, скорректирует дефект иммунной системы, выражающийся в провоспалительном дисбалансе с арреактивностью регуляторных систем.

В качестве иммуноориентированной терапии нами был выбран рекомбинантный интерлейкин IL2 (Ронколейкин). Данный цитокин обеспечивает всю гамму межклеточных взаимодействий при реализации иммунореактивности. Ронколейкин обладает выраженной способностью индуцировать активность практически всех клонов цитотоксических клеток, позволяет восстанавливать способность иммунной системы осуществлять регуляторные и защитные функции. Вводимый с целью заместительной

терапии, рекомбинантный IL-2 оказывает иммуностимулирующий эффект, что компенсирует проявления иммунной недостаточности.

На основании предыдущих исследований, с целью повышения эффективности терапии ЭКЯ у пациенток позднего репродуктивного возраста, нами была сформирована 4-я (ГСМ+IL2) группа из 32 пациенток, которым после проведения энуклеации эндометриоидной кисты и гемостаза с применением гемостатического материала на основе оксидируемой целлюлозы была назначена патогенетически обусловленная терапия, заключающаяся в внутривенном введении рекомбинантного IL2 (Ронколейкин) в дозе 0,5 мг в 400 мл инъекционного изотонического раствора хлорида натрия и затем двукратно на 3 и 5 сутки послеоперационного периода. Всего три введения на курс.

Сравнение течения послеоперационного периода и динамики клинико-лабораторных данных; показателей, определяющих эндотоксикацию и цитокиновый баланс перитонеальной жидкости и периферической крови, проводилось с пациентками 1 (ГСМ) группы, у которых после энуклеации кисты с использованием гемостатического материала ранний послеоперационный период велся стандартно.

Всем пациенткам 1 (ГСМ) и 4 (ГСМ+IL2) групп интраоперационно проводилась профилактическая антибактериальная терапия (цефтриаксон 2,0 в/в). С целью обезболивания назначали нестероидные противовоспалительные препараты (кетопрофен). На 7 сутки послеоперационного периода все пациентки начинали прием диеногеста и продолжали его в течение 6 месяцев по 2 мг ежедневно.

2.3.1 Клиническая и лабораторная оценка течения послеоперационного периода у пациенток с энуклеацией ЭКЯ с использованием гемостатического материала на фоне применения рекомбинантного IL2

У всех пациенток послеоперационный период протекал гладко, жизнеугрожающих и гнойных осложнений не наблюдалось. Больные были

активизированы в 1 сутки послеоперационного периода. В первые 2-3 часа 21 пациентка 1 группы и 19 пациенток 2 группы отмечали невыраженные постуральные реакции в виде головокружения, тошноту и позывы к рвоте. Перевод в активное положение «на кровати» через 6 часов послеоперационного периода и двигательную активность до 24 ч от момента оперативного лечения удовлетворительно перенесли все пациентки исследуемых групп. Послеоперационная боль оценивалась по цифровой рейтинговой шкале. Большинство пациенток 1 (ГСМ) и 4 (ГСМ+IL2) групп в первые сутки после операции оценивали свои болевые ощущения, как слабые (58% - 1 группа, 59,4% - 4 группа), в среднем - $3,1 \pm 0,6$ балла.

Таблица 30 - Болевой синдром в раннем послеоперационном периоде в периферической крови у пациенток с ЭКЯ на фоне применения IL2, сравнительно со стандартным ведением послеоперационного периода

	Слабая боль (1-4 балла)		Умеренная боль (5-6 баллов)		Сильная боль (7-10 баллов)	
1 (ГСМ) группа, n = 31	18	58,0	12	38,7	1	3,2
4 (ГСМ+IL2) группа, n = 32	19	59,4	12	37,5	1	3,1

Умеренную болевую симптоматику отмечали 38,7% пациенток 1 группы и 37,5% пациенток 4 группы, средняя интенсивность боли была оценена в $5,3 \pm 0,5$ балла. Две пациентки (1 (3,2%) – 1 группа и 1 (3,1%) – 4 группа) оценивали свои болевые ощущения как сильные – 7 и 8 баллов соответственно. Достоверных межгрупповых различий отмечено не было ($p > 0,01$).

Таблица 31- Температурная реакция в раннем послеоперационном периоде в периферической крови у пациенток с ЭКЯ на фоне применения IL2, сравнительно со стандартным ведением послеоперационного периода

	До 37 °С		37-37,5 °С		37,6- 38 °С		Выше 38 °С	
1(ГСМ)группа, n = 31	19	58,9	9	33,2	2	6,2	1	3,2
4(ГСМ+IL2) группа, n = 32	17	53,1	8	25,0	5	15,6*	2	6,2*

* - соответствует статистически значимому различию показателей по сравнению со средними значениями аналогичных показателей в 1 группе ($p<0,05$)

Температурная реакция в послеоперационном периоде отсутствовала у 58,9% пациенток 1 группы и 53,1% пациенток - 4 группы (средний показатель $36,6\pm 1,2$ °С). У 33,2% пациенток 1 группы и у 25% пациенток 4 группы наблюдалась субфебрильная температура (в среднем $37,2\pm 0,2$ °С). Повышение температуры тела от 37,5 °С и до 38 °С зафиксировано у 2 пациенток (6,2%) 1 группы и у 8 (15,6%) пациенток - 4 группы (в среднем $37,7\pm 0,2$ °С ($p>0,01$)). Отмечено повышение температуры тела выше 38 °С у одной пациентки 1 группы (3,2%) и у 2 (6,3%) пациенток 4 группы. Таким образом, у пациенток 4 группы несколько чаще отмечалась кратковременная температурная реакция с повышением температуры до 38,0 °С ($p<0,05$).

Таблица 32 - Динамика содержания лейкоцитов ($\times 10^6/\text{л}$) в периферической крови у пациенток с ЭКЯ в раннем послеоперационном периоде на фоне применения IL2, сравнительно со стандартным ведением послеоперационного периода

	До опера ции	Послеоперационный период					
		12 часов	1 сут.	3 сут.	5 сут.	7 сут.	1 мес.
1 (ГСМ) группа,	$7,9\pm 0,8$	$8,7\pm 0,7$	$10,2\pm 1,5$	$9,3\pm 1,1$	$7,8\pm 0,8$	$7,8\pm 0,6$	$6,8\pm 0,7$

n = 31							
4 (ГСМ+IL2) группа, n = 32	7,8±1,1	10,2±1,6 *	12,3±0,7 *	10,2±1, 3*	9,1±0,9 *	7,6±0,5	7,2±0, 4

* - соответствует статистически значимому различию показателей по сравнению со средними значениями аналогичных показателей в 1 группе (p<0,05)

Уровень лейкоцитов периферической крови до проведения оперативного вмешательства и на 7 сутки после операции достоверно не отличались (p>0,05). Отмечалось статистически значимое повышение уровня лейкоцитов в течение первых 4 суток послеоперационного периода у пациенток 4 группы на фоне введения рекомбинантного интерлейкина-2 с максимальным повышением в 1 сутки послеоперационного периода (до 12,3±0,7*10⁶/л). Результаты анализа СОЭ выявили подобные тенденции. У пациенток 4 (ГСМ+IL2) группы наблюдалось достоверное увеличение СОЭ, сравнительно с пациентками 1 (ГСМ) группы с 1 по 5 сутки послеоперационного периода, p<0,05 (таблица 32). В послеоперационном периоде на 7 сутки отмечалось снижение показателей СОЭ до послеоперационных значений (таблица 33).

Таблица 33 - Динамика СОЭ мм/ч в периферической крови в раннем послеоперационном периоде в периферической крови у пациенток с ЭКЯ на фоне применения IL2, сравнительно со стандартным ведением послеоперационного периода

	До опера ции	Послеоперационный период					
		12 часов	1 сут.	3 сут.	5 сут.	7 сут.	1 мес.
1 (ГСМ) группа, n = 31	9,5±1,2	11,4±1,6	14,3±1,5	11,9±1,3	10,5±1,2	8,5±1, 0	8,5±0, 9

4 (ГСМ+IL2) группа, n = 32	9,8±1,3	15,4±0,9 *	20,5±0,6 *	19,6±1,4 *	19,6±1,8 *	9,1±1, 6	7,6±1, 2
-------------------------------------	---------	---------------	---------------	---------------	---------------	-------------	-------------

* - соответствует статистически значимому различию показателей по сравнению со средними значениями аналогичных показателей в 1 группе ($p<0,05$)

Функциональных расстройств со стороны мочевыделительной системы и желудочно-кишечного тракта у пациенток исследуемых групп не наблюдалось. Женщины обеих групп выписаны домой на амбулаторное лечение под наблюдение врача женской консультации на 5-6 сутки послеоперационного периода, что совпадало со средним количеством койко-дней.

Таким образом, при терапии рекомбинантным интерлейкином-2 следует отметить статистически достоверную ($p<0,05$) кратковременную активацию температурной реакции у пациентов, статистически значимое увеличение уровня лейкоцитов, и повышение СОЭ в первые сутки послеоперационного периода, что может быть обусловлено иммуностимулирующим эффектом интерлейкина-2. При этом на фоне применения интерлейкина-2 не наблюдалось клинического ухудшения течения послеоперационного периода и удлинения времени пребывания в стационаре.

2.3.2 Динамика показателей про- и антиоксидантной системы перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриоидными кистами яичников в раннем послеоперационном периоде на фоне применения рекомбинантного IL2

При анализе продуктов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы перитонеальной жидкости выявлено, что при применении рекомбинантного IL2 в первые сутки послеоперационного периода наблюдается статистически значимое ($p<0,05$), по сравнению с исходными данными, увеличение уровня ДК до $5,9\pm1,1$ Ед/мл, уровня МДА до $8,6\pm0,5$

мкмоль/л при исходных показателях $4,1 \pm 0,4$ Ед/мл и $7,9 \pm 1,0$ мкмоль/л соответственно.

Уровень МСМ, Е280, у.е. ОП в перитонеальной жидкости статистически значимо не отличался в сравнении с исходными данными и результатами пациенток 1 (ГСМ) группы и составил $0,4 \pm 0,2$ у.е., $p > 0,01$ (таблица 33).

При этом отмечено увеличение уровня СОД в 4 (ГСМ) группе до $7,2 \pm 0,5$ ед/мг против $5,8 \pm 0,9$ ед/мл исходно в отличие от 1 (ГСМ) группы, где в раннем послеоперационном периоде уровень СОД составил $4,4 \pm 0,6$ ед/мл против $5,4 \pm 0,9$ ед/мл исходно, $p < 0,05$. Это увеличение отразилось на интегральном показателе окислительной активности перитонеальной жидкости (таблица 34), и отмечено некоторое снижение окислительного потенциала по сравнению с исходными параметрами ($1,1 \pm 0,5$ у.е. против $1,4 \pm 0,6$ у.е.), и сравнительно с результатами, полученными у пациенток 1 (ГСМ) группы - $1,9 \pm 0,2$ у.е., $p < 0,05$.

Таблица 34 - Динамика показателей системы ПОЛ/АОС в перитонеальной жидкости у пациенток с ЭКЯ в раннем послеоперационном периоде на фоне применения рекомбинантного IL2, $M \pm m$

Показатели		ДК, Ед/ мл	МДА, мкмоль/л	СОД, ед/мг	МСМ, Е280, у.е. ОП	МДА/СО Д, у.е.
1 (ГСМ) группа,, n = 31	до операции	$4,6 \pm 0,5$	$8,1 \pm 1,2$	$5,9 \pm 0,9$	$0,36 \pm 0,8$	$1,4 \pm 0,3$
	1 сутки	$6,1 \pm 1,1$ *	$8,6 \pm 0,6^*$	$4,4 \pm 0,6$ *	$0,4 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,2$
4 (ГСМ+IL2) группа, n = 32	до операции	$4,1 \pm 0,4$	$7,9 \pm 1,0$	$5,8 \pm 0,9$	$0,38 \pm 0,9$	$1,4 \pm 0,6$
	1 сутки	$5,9 \pm 1,1$ *	$8,6 \pm 0,5^*$	$7,2 \pm 0,5$ *	$0,4 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,5$

* - соответствует статистически значимому различию показателей в послеоперационном периоде по сравнению со средними значениями аналогичных показателей до операции ($p < 0,001$)

Таким образом, на фоне применения рекомбинантного IL2 в перитонеальной жидкости отмечена активация антиоксидантных систем, выражающаяся в увеличении уровня СОД и снижении окислительного потенциала исследуемой среды.

2.3.3 Динамика цитокинового профиля перитонеальной жидкости у пациенток с ЭКЯ в раннем послеоперационном периоде на фоне применения рекомбинантного IL2

Динамика показателей цитокинового статуса в перитонеальной жидкости отслеживалась в первые сутки послеоперационного периода.

На фоне интраоперационного введения рекомбинантного интерлейкина 2 в перитонеальной жидкости наблюдалось статистически высоко значимое увеличение уровня IL2 $14,8 \pm 2,1$ пкг/мл против $6,7 \pm 1,2$ пкг/мл в группе со стандартным ведением послеоперационного периода, $p < 0,01$ (таблица 35). На этом фоне у пациенток 4 (ГСМ) группы отмечалось более выраженное по сравнению с 1 (ГСМ) группой, статистически значимое увеличение уровня провоспалительного IL6 ($56,2 \pm 7,4$ пкг/мл против $45,7 \pm 4,9$ пкг/мл).

Таблица 35 - Динамика показателей цитокинового статуса перитонеальной жидкости пациенток с ЭКЯ на фоне лечения ($M \pm m$)

Показатели		IL2 пкг/мл	IL6 пкг/мл	IL10, пкг/мл	TNF- α , пкг/мл	ПВИ ПЖ, у.е.
1 группа (ГСМ), n = 31	До операции	$5,9 \pm 1,2$	$28,4 \pm 3,9$	$10,3 \pm 0,8$	$7,1 \pm 0,7$	$2,8 \pm 0,9$
	1 сутки	$6,7 \pm 1,2$	$45,7 \pm 4,9^*$	$12,3 \pm 2,1$	$9,1 \pm 0,7^*$	$3,8 \pm 1,2$
4 группа (ГСМ+IL2),	До операции	$5,9 \pm 1,9$	$32,3 \pm 7,5$	$11,5 \pm 1,4$	$7,3 \pm 1,5$	$2,9 \pm 0,8$

n = 32	1 сутки	14,8±2,1 *Λ	56,2±7,4* Λ	25,3±3,2* Λ	7,5±1,7* Λ	2,2±0,5* Λ
3 группа (контроль) n = 35	Исходные показател и	4,4±1,6	10,8±2,8	9,2±1,4	1,9±0,7	1,2±0,5

* - соответствует статистически значимому различию показателей в послеоперационном периоде по сравнению со средними значениями аналогичных показателей до операции ($p<0,05$)

Λ - соответствует статистически значимому различию показателей в послеоперационном периоде по сравнению со средними значениями аналогичных показателей между группами ($p<0,01$)

Выявлено двукратное увеличение противовоспалительного IL10 ($25,3\pm3,2$ пкг/мл против $12,3\pm2,1$ пкг/мл). Это в итоге приводило к снижению ПВИ ПЖ пациенток 4 (ГСМ+IL2) группы до $2,2\pm0,5$ у.е. относительно исходных параметров ($2,9\pm0,8$ у.е.) и статистически значимо отличалось от показателей 1 (ГСМ) группы ($3,8\pm1,2$ у.е.), $p<0,01$ (таблица 35).

У пациенток 4 (ГСМ+IL2) группы не было выявлено статистически значимого нарастания уровня TNF-α, который составил $7,5\pm1,7$ пкг/мл, против $7,3\pm1,5$ пкг/мл исходно. Уровень TNF-α у пациенток 4 (ГСМ+IL2) группы был достоверно статистически ниже по сравнению с показателем, полученным у пациенток 1 (ГСМ) группы в первые сутки послеоперационного периода ($9,1\pm0,7$ пкг/мл), $p<0,01$

Таким образом, на фоне интраоперационного введения рекомбинантного интерлейкина-2, наблюдалась активация провоспалительного компонента цитокинового баланса, сопровождающаяся не менее выраженной активацией противовоспалительного звена, с некоторым ослаблением проапоптического влияния, оказываемого действием TNF-α.

2.3.4 Динамика показателей ПОЛ/АОС в периферической крови у пациенток с ЭКЯ в послеоперационном периоде на фоне адьювантной терапии диеногестом с применением в раннем послеоперационном периоде рекомбинантного IL2

При сравнительном анализе изменений периферической крови статистически значимой разницы в функционировании системы ПОЛ/АОС выявлено не было. Уровень ДК прогрессивно нарастал в первые сутки послеоперационного периода до $11,3 \pm 3,2$ мкмоль/л в 1 (ГСМ) группе и до $10,9 \pm 3,9$ мкмоль/л в 4 (ГСМ+IL2) группе; к 5 суткам снижался до исходных значений $9,3 \pm 2,5$ мкмоль/л в 1 (ГСМ) группе и до $8,9 \pm 1,9$ мкмоль/л в 4 (ГСМ+IL2) группе; и к концу первого месяца послеоперационного периода достиг уровня значений контрольной группы ($4,2 \pm 0,6$ мкмоль/л - 3 группа (контроль), $4,9 \pm 1,3$ мкмоль/л и $4,6 \pm 1,1$ мкмоль/л - 1 (ГСМ) группа. Далее в течение всего периода наблюдения уровень ДК в периферической крови не повышался и находился в пределах уровня группы контроля (рисунок 24).

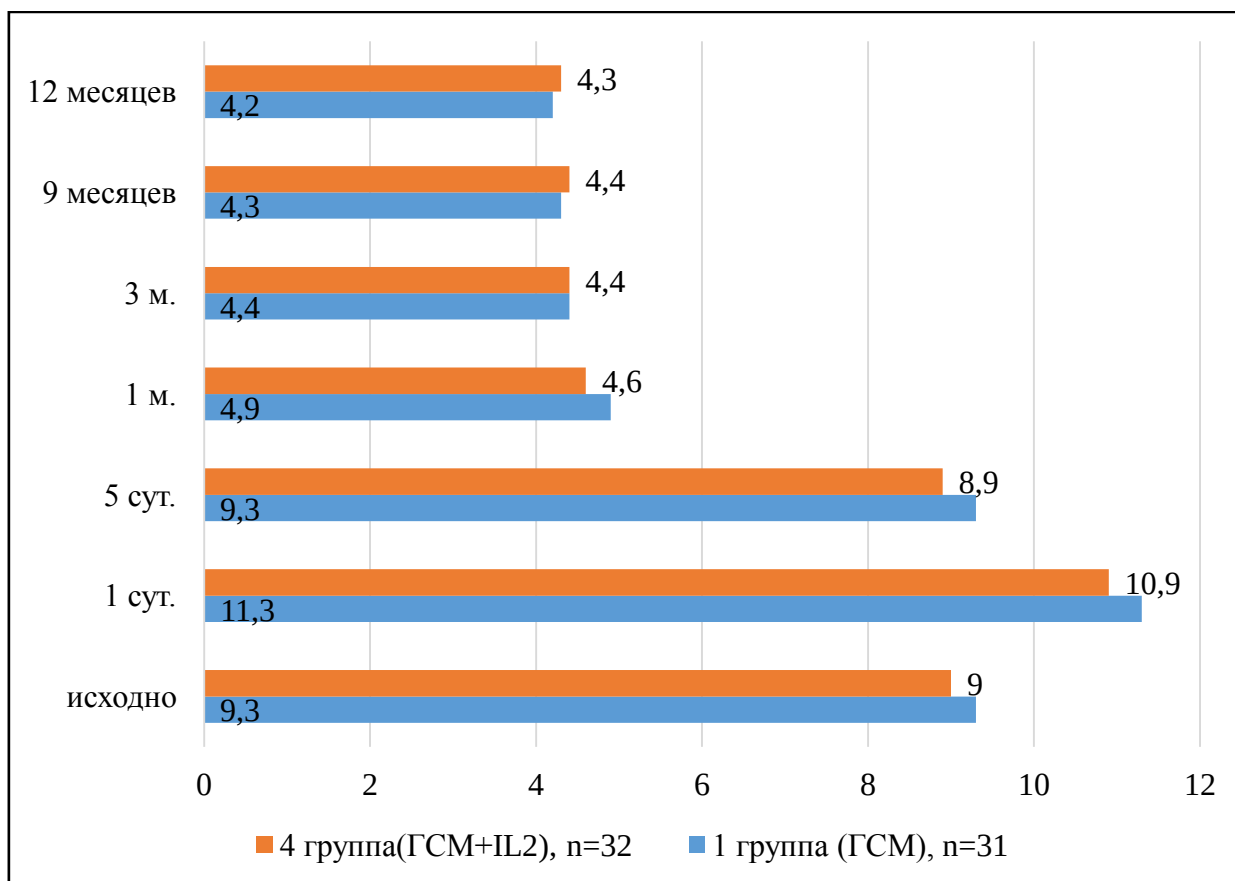


Рисунок 24 - Динамика ДК, мкмоль/л после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ позднего репродуктивного возраста на фоне терапии с применением рекомбинантного IL2

Динамика соотношения между МДА/СОД также статистически значимо не отличалась, нарастая к первым суткам послеоперационного периода до $2,6 \pm 1,2$ у.е в 1 (ГСМ) группе и до $2,3 \pm 1,2$ у.е. - в 4 (ГСМ+IL2) группе. К 5 суткам соотношение МДА/СОД статистически значимо более активно снижалось в 4 (ГСМ+IL2) группе до $0,6 \pm 0,3$ у.е. (против $0,9 \pm 0,3$ у.е. в 1 группе (ГСМ), $p < 0,05$), что практически соответствовало результатам группы контроля ($0,4 \pm 0,2$ у.е.) и в дальнейшем сохранялось на этом уровне. В 1 группе (ГСМ) соотношение между МДА/СОД приблизилось к результатам группы контроля лишь к 12 месяцу наблюдения ($0,5 \pm 0,4$ у.е.) (рисунок 25).

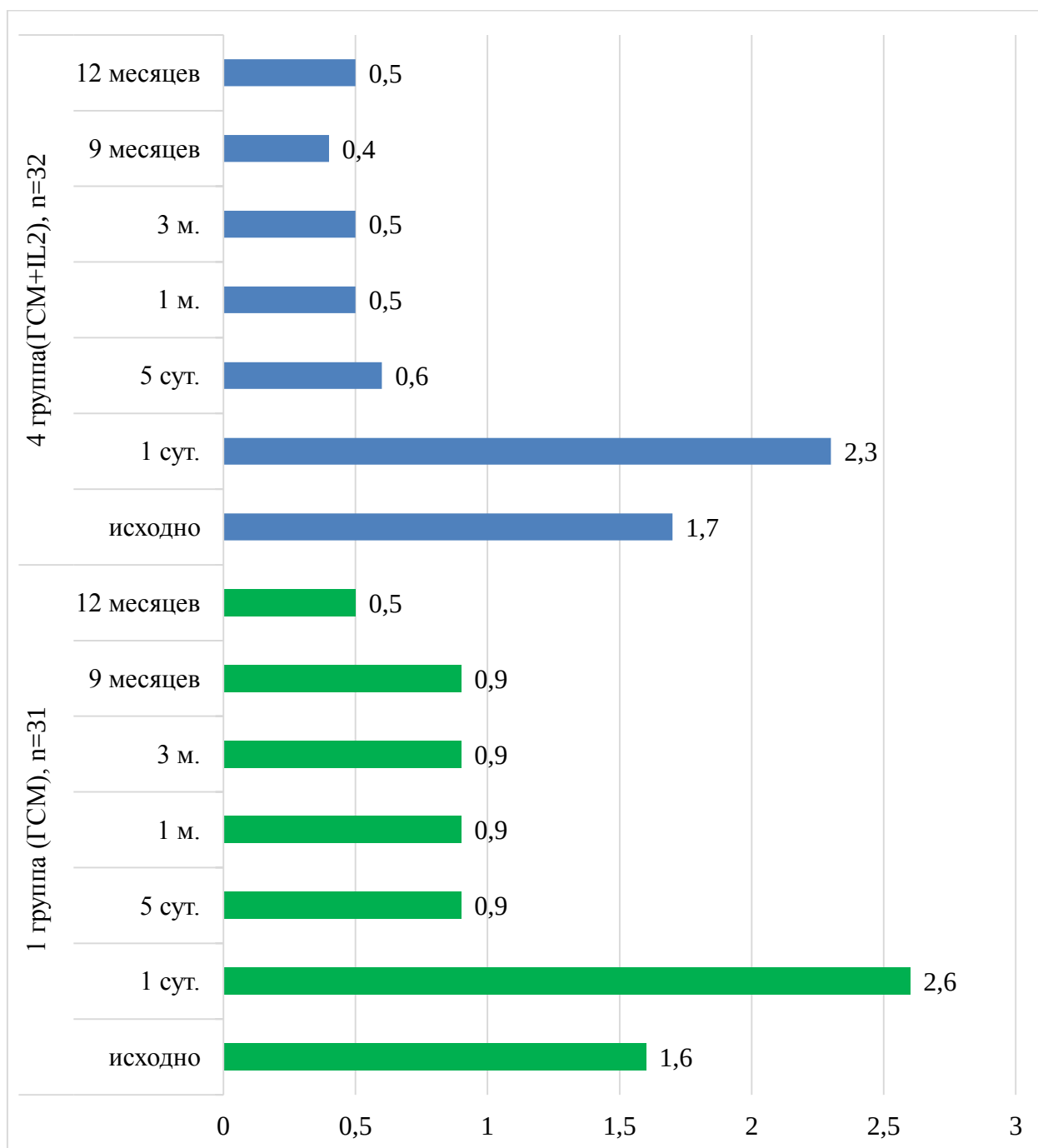


Рисунок 25- Динамика МДА/СОД, у.е после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ позднего репродуктивного возраста на фоне терапии с применением рекомбинантного IL2

Динамика МСМ, E280, у.е. ОП периферической крови по группам статистически значимо не различалась ($p < 0,05$), прирост наблюдался только в первые сутки послеоперационного периода до $0,32 \pm 0,01$ в 1 (ГСМ) группе и до $0,33 \pm 0,02$ - в 4 (ГСМ+IL2) группе.

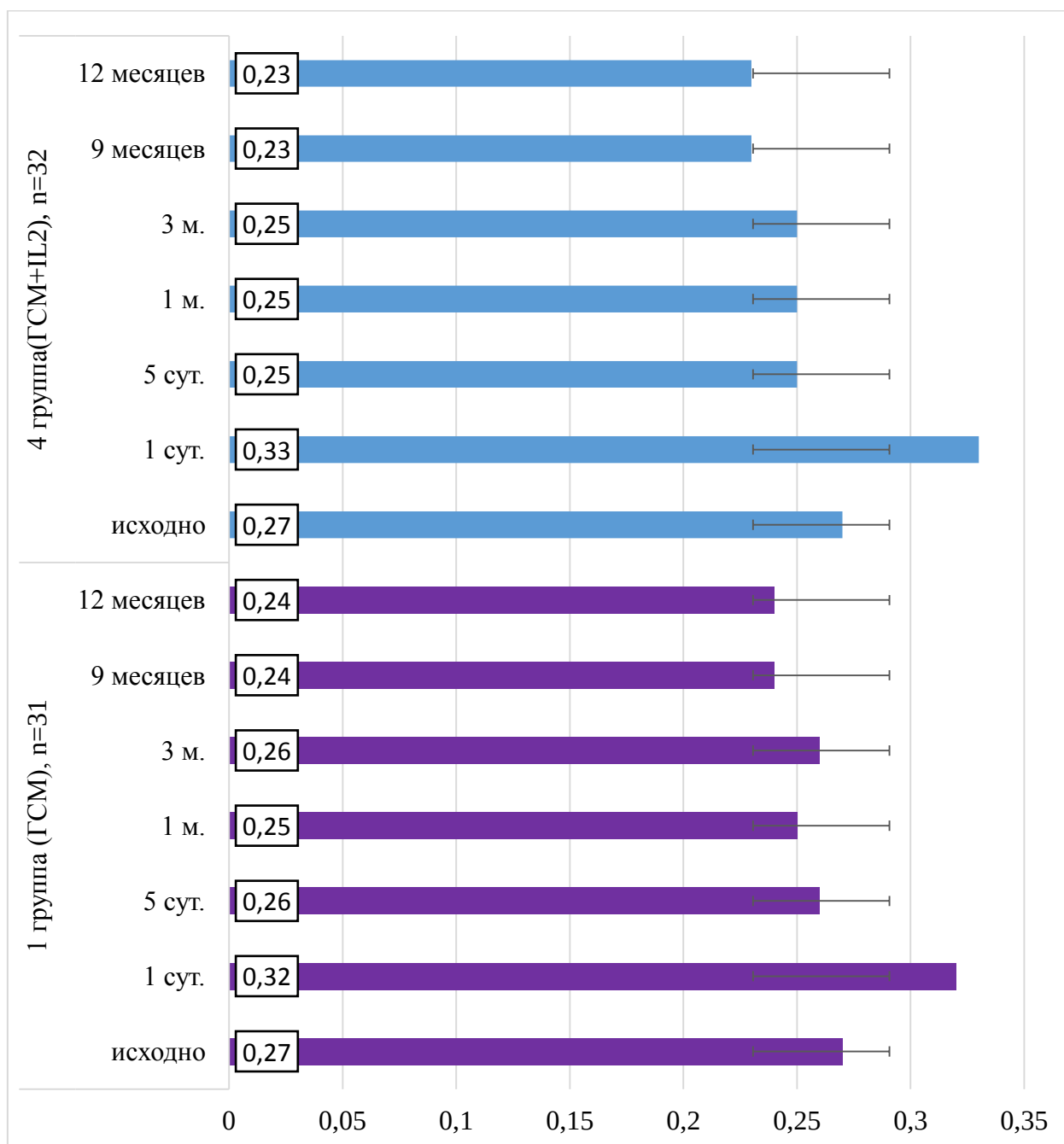


Рисунок 26 - Динамика МСМ, E280, у.е. ОП после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ позднего репродуктивного возраста на фоне терапии с применением рекомбинантного IL2

Далее уровень МСМ снижался до результатов группы контроля и более не повышался до конца периода наблюдения (рисунок 26).

2.3.5 Динамика цитокинового профиля периферической крови у пациенток с эндометриоидными кистами яичников в послеоперационном периоде на фоне адьювантной терапии диеногестом с применением в раннем послеоперационном периоде рекомбинантного IL2

Исходные показатели цитокинового баланса периферической крови в 1 (ГСМ) группе (с стандартным ведением раннего послеоперационного периода) и 4 (ГСМ+IL2) группе (с применением рекомбинантного IL2) - статистически значимо не различались (рисунок 27).

В первые сутки послеоперационного периода у пациенток 4 (ГСМ+IL2) группы наблюдался статистически значимый прирост уровня IL2 периферической крови, связанный с внутривенным ведением препарата ($9,6 \pm 1,4$ пкг/мл против $3,6 \pm 1,4$ пкг/мл исходно). При этом отмечена статистически высокосignимая разница с аналогичными показателями у пациенток 1 группы ($6,2 \pm 2,1$ пкг/мл), $p < 0,01$.

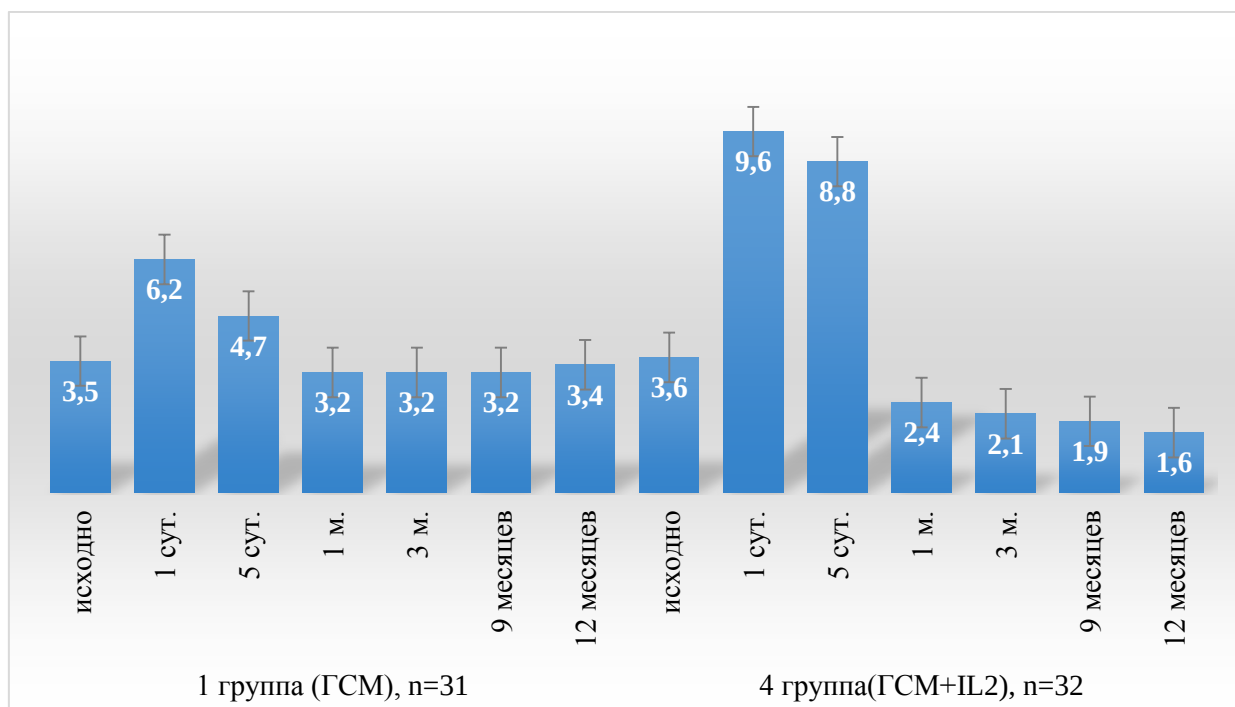


Рисунок 27 - Динамика IL2, пкг/мл сыворотки периферической крови после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ позднего репродуктивного возраста на фоне терапии с применением рекомбинантного IL2

К 5 суткам послеоперационного периода уровень IL2 несколько снижался, приближаясь к результатам контрольной группы через 1 месяц ($2,4 \pm 0,8$ пкг/мл против $2,8 \pm 0,2$ пкг/мл в 3 группе (контроль)). При дальнейшем обследовании уровень IL2 не изменялся, сохраняясь на прежнем до конца периода наблюдения (рисунок 27).

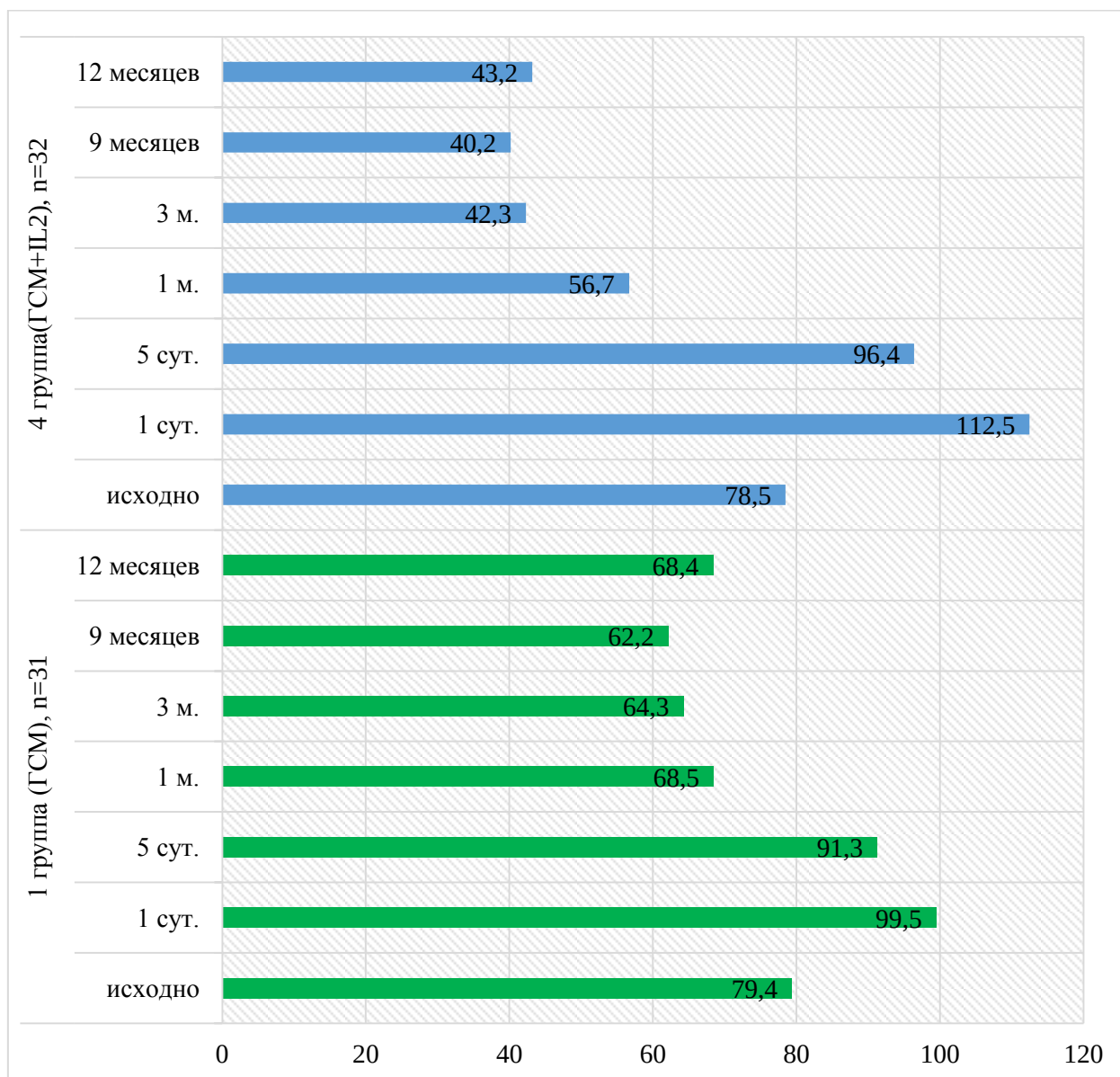


Рисунок 28 - Динамика IL6, пкг/мл сыворотки периферической крови после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ позднего репродуктивного возраста на фоне терапии с применением рекомбинантного IL2

На фоне повышения уровня регуляторного IL2 отмечено статистически высоко значимое повышение провоспалительного IL6 до $112,5 \pm 6,9$ пкг/мл против $78,5 \pm 7,2$ пкг/мл исходно, однако при этом наблюдалось и статистически высокосзначимое повышение ($p < 0,01$) уровня противовоспалительного IL10 до $15,3 \pm 3,7$ пкг/мл против $9,5 \pm 2,1$ пкг/мл исходно (рисунок 28).

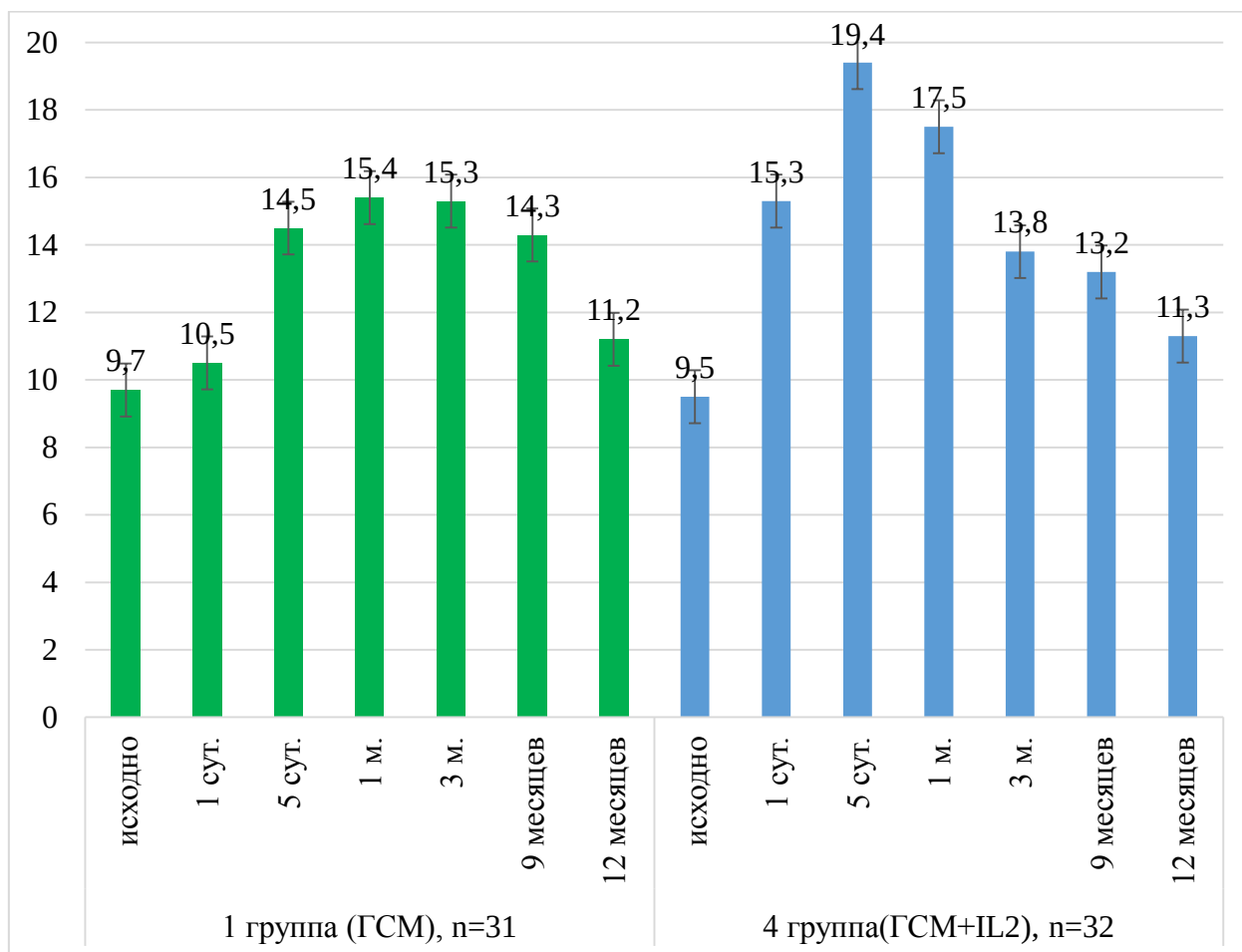


Рисунок 29 - Динамика IL10, пкг/мл сыворотки периферической крови после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ позднего репродуктивного возраста на фоне терапии с применением рекомбинантного IL2

Это существенно отличало параметры этих пациенток от аналогичных показателей, полученных у пациенток 1 (ГСМ) группы (IL6 - $99,5 \pm 5,9$ пкг/мл и IL10 - $10,5 \pm 1,3$ пкг/мл (рисунок 29), $p < 0,05$ и отразилось на ПВИ периферической крови, который у пациенток 4 (ГСМ+IL2) группы достоверно снижался по сравнению с исходным показателем до $7,4 \pm 1,0$ у.е., в отличие от достоверно нарастающего ПВИ у пациенток 1 (ГСМ) группы - $9,5 \pm 1,2$ у.е. ($p < 0,05$) (рисунок 30).

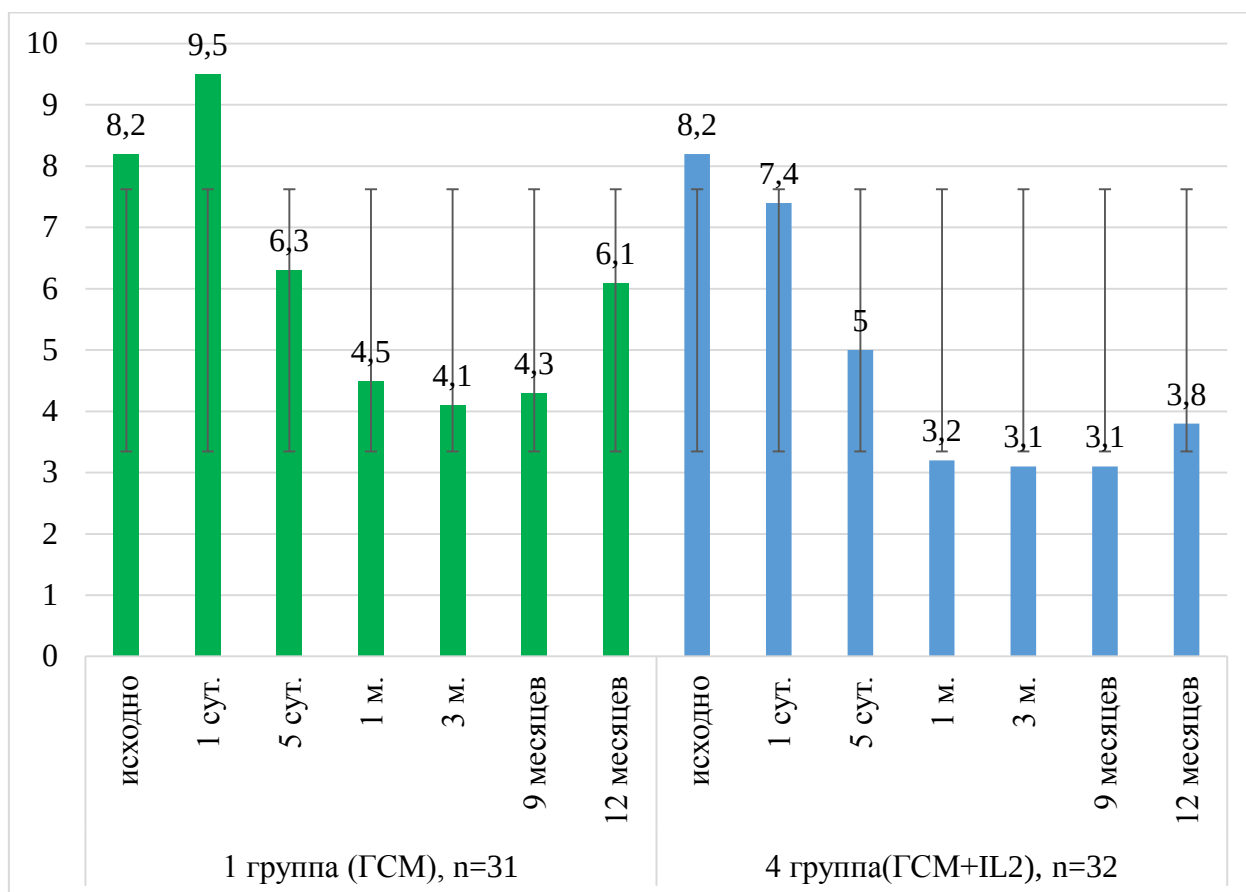


Рисунок 30 - Динамика ПВИ, у.е., сыворотки периферической крови после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ позднего репродуктивного возраста на фоне терапии с применением рекомбинантного IL2

К 5 суткам послеоперационного периода было отмечено дальнейшее нарастание уровня IL10 до $17,4 \pm 3,2$ пкг/мл, при некотором снижении IL6 до $96,4 \pm 6,3$, что сопровождалось дальнейшим снижением ПВИ, который в этот период статистически значимо отличался от ПВИ пациенток 1 (ГСМ) группы ($5,0 \pm 1,5$ у.е. - 4 группа против $6,3 \pm 1,5$ у.е. - 1 группа). По данным нашего исследования, ПВИ у больных с применением рекомбинантного IL2 приблизился к показателям контрольной группы к 1 месяцу послеоперационного периода ($3,2 \pm 1,4$ у.е. против $2,9 \pm 0,9$ у.е. в 3 группе (контроль)) и сохранялся таковым до конца периода наблюдения, в отличие от ПВИ у пациенток 1 (ГСМ) группы, который статистически значимо повышался к концу периода наблюдения ($6,1 \pm 2,1$ у.е.), $p < 0,01$.

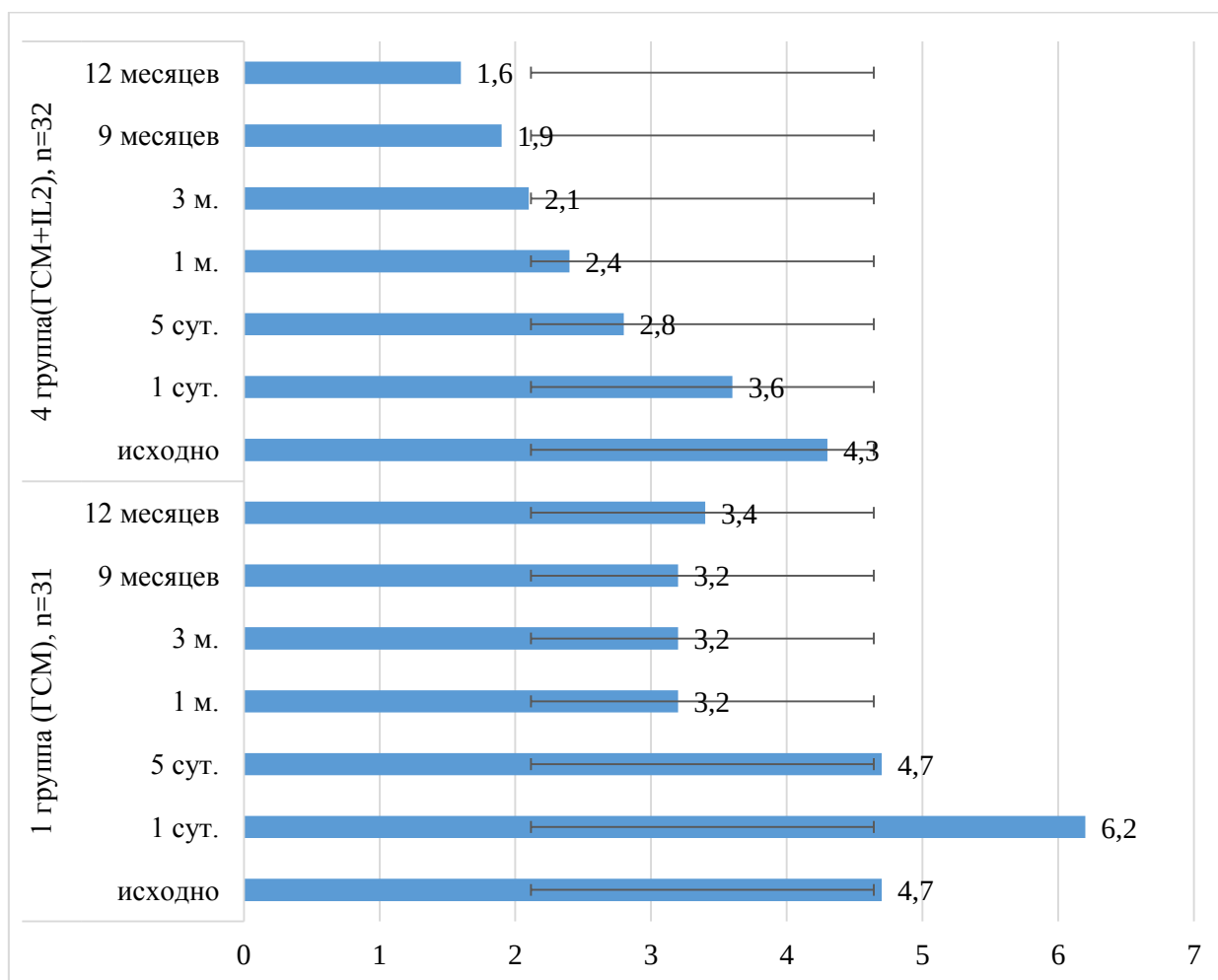


Рисунок 31 - Динамика TNF-α, пкг/мл, сыворотки периферической крови после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ позднего репродуктивного возраста на фоне терапии с применением рекомбинантного IL2

Установлено, что уровень TNF-α у пациенток 4 (ГСМ+IL2) группы статистически значимо снижался в 1 сутки послеоперационного периода ($3,6 \pm 0,9$ пкг/мл против $4,3 \pm 0,6$ пкг/мл исходно, $p < 0,05$), при этом статистически значимо отличаясь от результатов пациенток 1 (ГСМ) группы на тот же момент обследования ($6,2 \pm 1,5$ пкг/мл), $p < 0,05$. Такая же тенденция сохранялась и на 5 сутки послеоперационного периода (рисунок 31). При этом к концу месячного интервала в 5 группе уровень TNF-α, снижаясь, достиг результатов 3 группы (контроль) ($1,4 \pm 0,6$ пкг/мл против $1,1 \pm 1,1$ пкг/мл в контроле, $p > 0,05$).

2.3.6 Динамика овариального резерва у пациенток с ЭКЯ в послеоперационном периоде на фоне адъювантной терапии диеногестом с применением в раннем послеоперационном периоде рекомбинантного IL2

При анализе данных гормонального профиля в группах пациенток с энуклеацией ЭКЯ и применением гемостатического материала не обнаружено статистически значимого изменения центральных гормонов (ФСГ, МЕд/л) как на фоне стандартно проведенного раннего послеоперационного периода (1 (ГСМ) группа), так и на фоне применения в раннем послеоперационном периоде рекомбинантного интерлейкина 2 (4 (ГСМ+IL2) группа). Пациентки обеих групп в течение 6 месяцев послеоперационного периода принимали диеногест. Так, в 4 (ГСМ+IL2) группе уровень ФСГ составил $7,2 \pm 1,2$ против $6,5 \pm 1,4$ исходно), а в 1 группе (ГСМ) - $7,2 \pm 2,6$ против $6,9 \pm 1,04$ исходно, $p > 0,01$ (рисунок 32). При этом ни у одной из пациенток уровень ФСГ не выходил за стандартные референсные значения, определяемые у женщин в репродуктивном периоде.

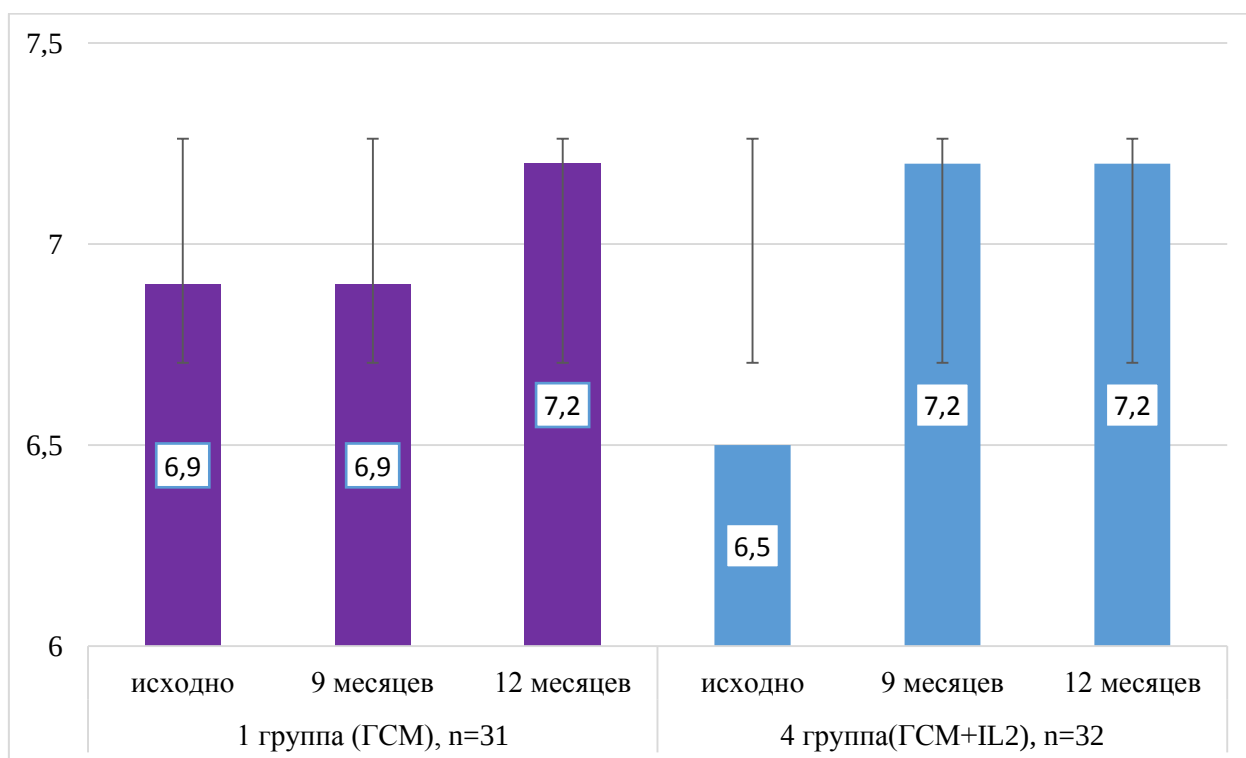


Рисунок 32 - Динамика гормональных показателей овариального резерва (ФСГ, МЕд/л) после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ позднего репродуктивного возраста на фоне терапии с применением рекомбинантного IL2

Уровень эстрадиола статистически значимо снижался в обеих группах, однако также не выходил за уровни референсных значений, при этом отмечено менее выраженное снижение уровня эстрадиола у пациенток 4 (ГСМ+IL2) группы ($243,3 \pm 51,6$ пмоль/л) против $217,6 \pm 31,6$ пмоль/л - 1 группы (ГСМ), $p < 0,05$ (рисунок 33).

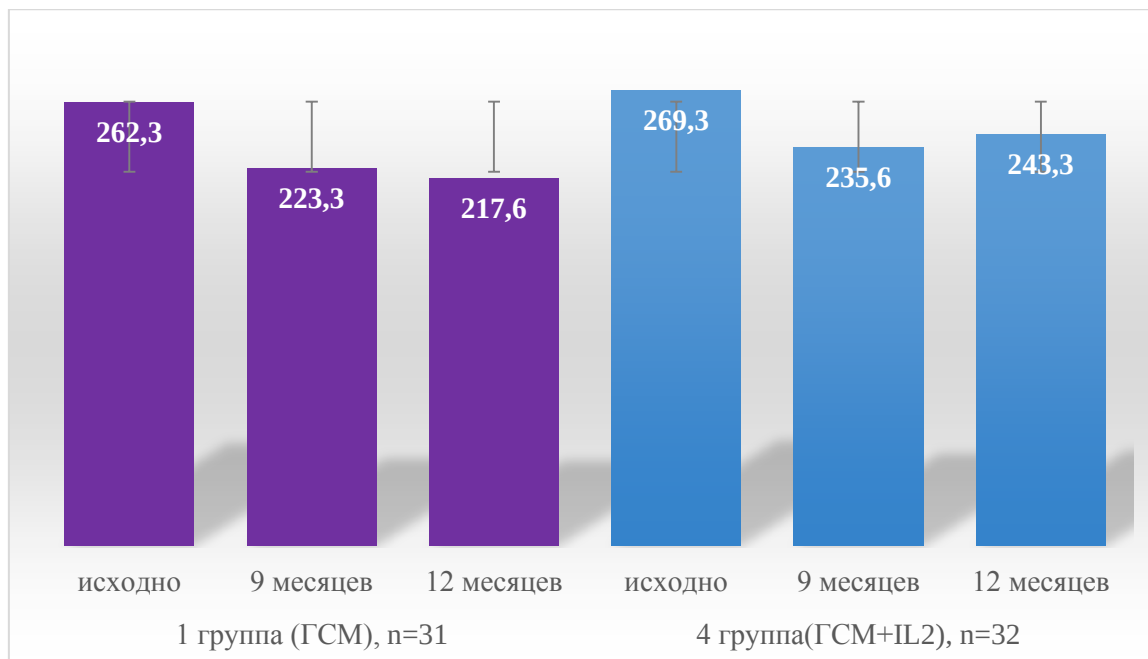


Рисунок 33 - Динамика гормональных показателей ОР (эстрадиол, пмоль/л) после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ позднего репродуктивного возраста на фоне терапии с применением рекомбинантного IL2

В течение 12 месяцев наблюдения после операции с применением гемостатического материала суммарный объем яичниковой ткани несколько уменьшился, достоверно не отличаясь по группам: так, в 1 (ГСМ) группе он составил $12,2 \pm 1,9$ см³ против $12,5 \pm 2,8$ см³ исходно, а в 4 группе (ГСМ+IL2) - $12,4 \pm 1,7$ см³ против $12,7 \pm 1,8$ см³ исходно, $p > 0,01$ (рисунок 34).

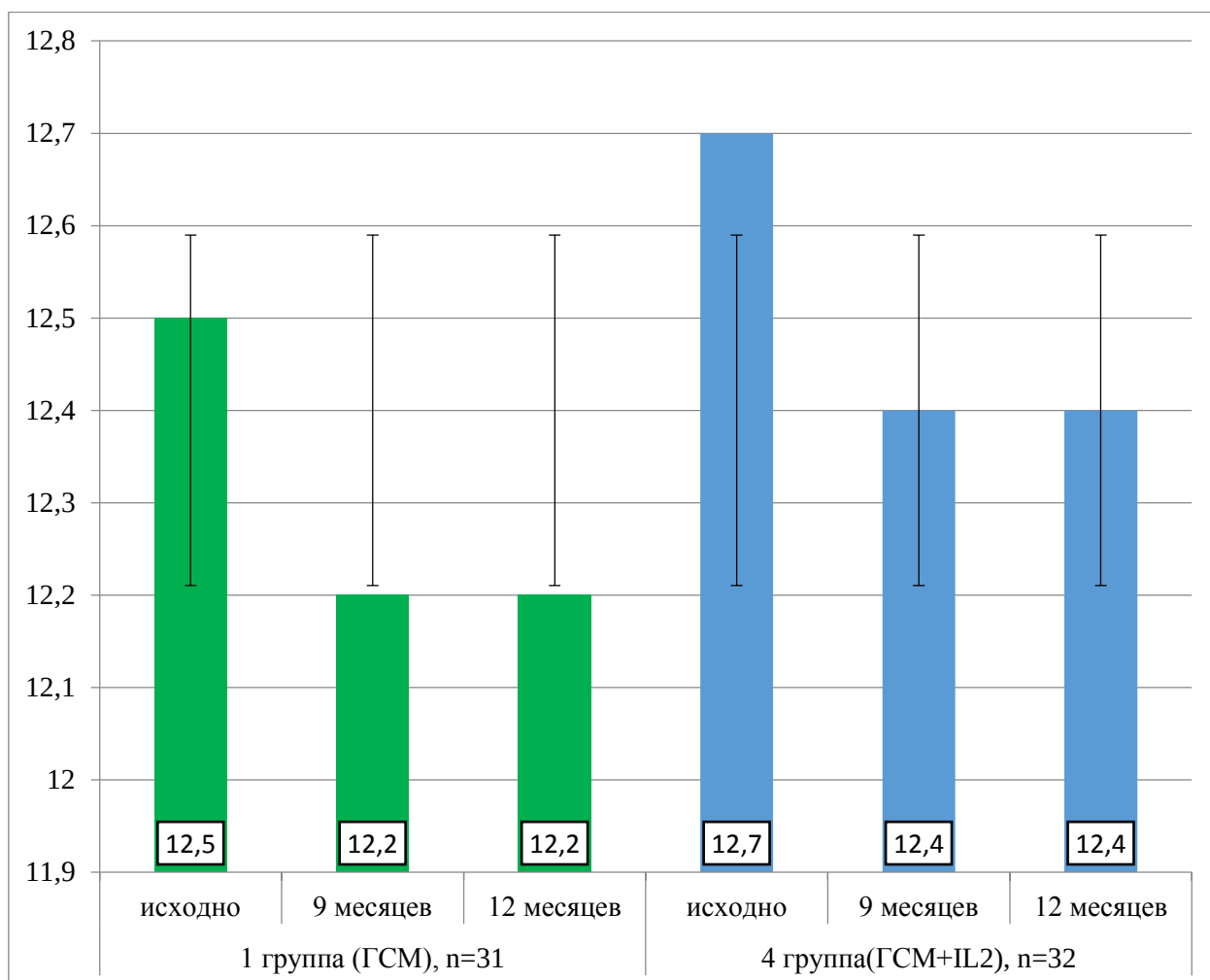


Рисунок 34 - Динамика суммарного объема яичниковой ткани ($VZ, \text{см}^3$) после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ позднего репродуктивного возраста на фоне терапии с применением рекомбинантного IL2

Однако при подсчете антральных фолликулов в оперированном яичнике (ЧАФ₂) по исходу 12 месяцев выявлена статистически значимая разница их количества в группе 4 (ГСМ+IL2) - $3,3 \pm 0,9$ против $1,5 \pm 0,4$ - в 1 (ГСМ) группе, $p < 0,05$ (рисунок 35). При этом их количество возросло по сравнению с исходными данными в 5,5 раза.

Также выявлено достоверно значимое увеличение числа антральных фолликулов в интактном яичнике (ЧАФ₁) в 4 (ГСМ+IL2) группе как по сравнению с исходными данными, так и сравнительно с данными, полученными в 1 (ГСМ) группе ($6,5 \pm 1,2$ против $5,1 \pm 1,8$) в 4 (ГСМ+IL2) группе и $3,3 \pm 1,2$ исходно), $p < 0,05$ (рисунок 36).

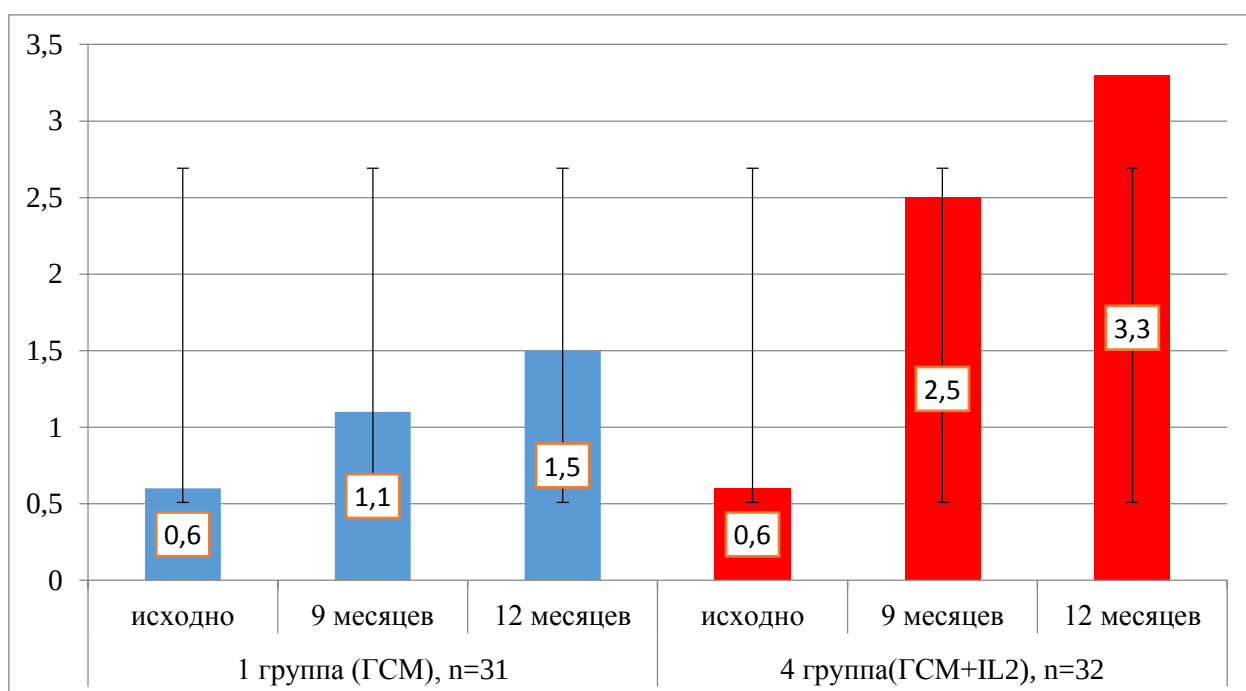


Рисунок 35 - Динамика числа антральных фолликулов в оперированном яичнике (ЧАФ₂) после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ позднего репродуктивного возраста на фоне терапии с применением рекомбинантного IL2

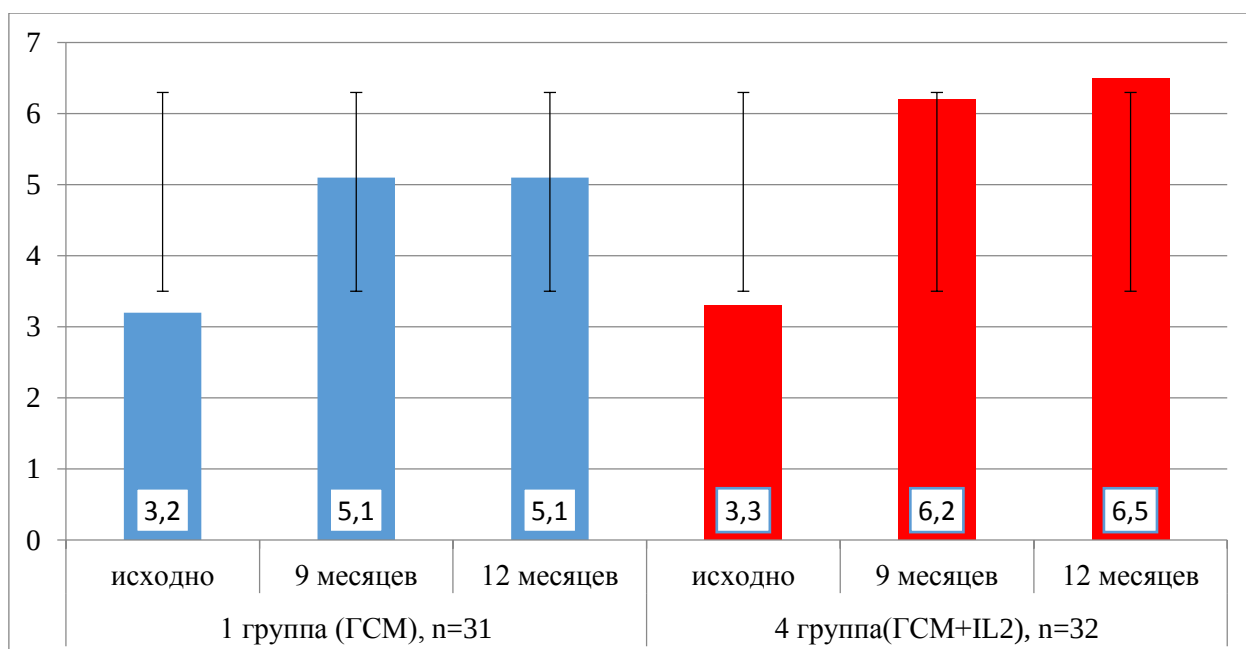


Рисунок 36 - Динамика числа антральных фолликулов в интактном яичнике (ЧАФ₁) после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ позднего репродуктивного возраста на фоне терапии с применением рекомбинантного IL2

Динамика индекса резистентности в оперированном яичнике показала статистически значимое улучшение показателя в обеих группах к исходу 12 месяцев, ($0,65 \pm 0,04$ против $0,76 \pm 0,04$ исходно - в 1 (ГСМ) группе и $0,62 \pm 0,05$ против $0,78 \pm 0,02$ исходно - в 4 (ГСМ+IL2) группе ($p < 0,05$)), при этом статистически значимой межгрупповой разницы выявлено не было, $p > 0,01$ (рисунок 37).

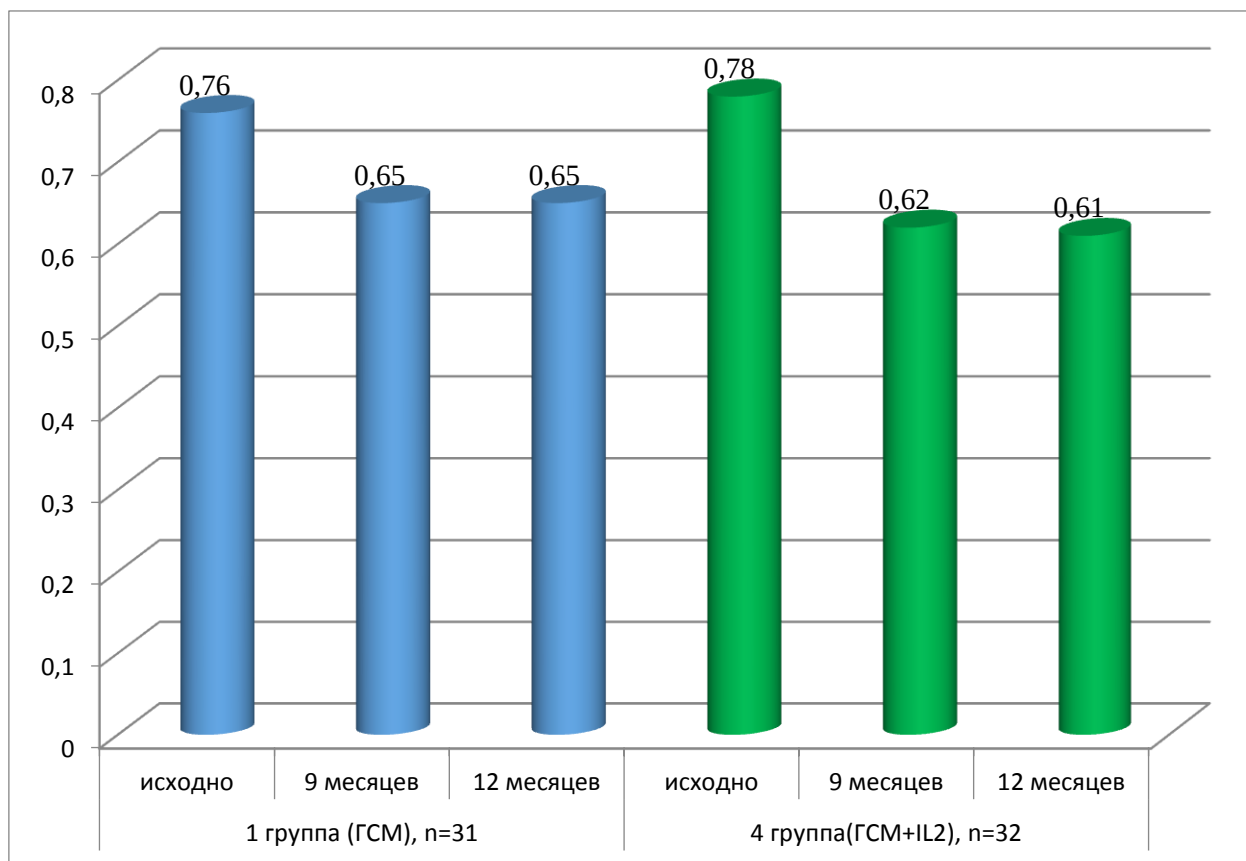


Рисунок 37 - Динамика индекса резистентности (IR₂) в оперированном яичнике после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ позднего репродуктивного возраста на фоне терапии с применением рекомбинантного IL2

Полученные и описанные выше данные сопрягались с биохимическими параметрами ОР, определяемого по уровню АМГ. Так, в 4 (ГСМ+IL2) группе к финалу наблюдения уровень АМГ был статистически значимо выше ($3,6 \pm 1,8$ нг/мл), чем в 1 (ГСМ) группе ($2,5 \pm 0,7$ нг/мл), $p < 0,05$, статистически значимо не отличаясь от исходных параметров ($3,8 \pm 0,9$ нг/мл), $p > 0,01$ (рисунок 38).

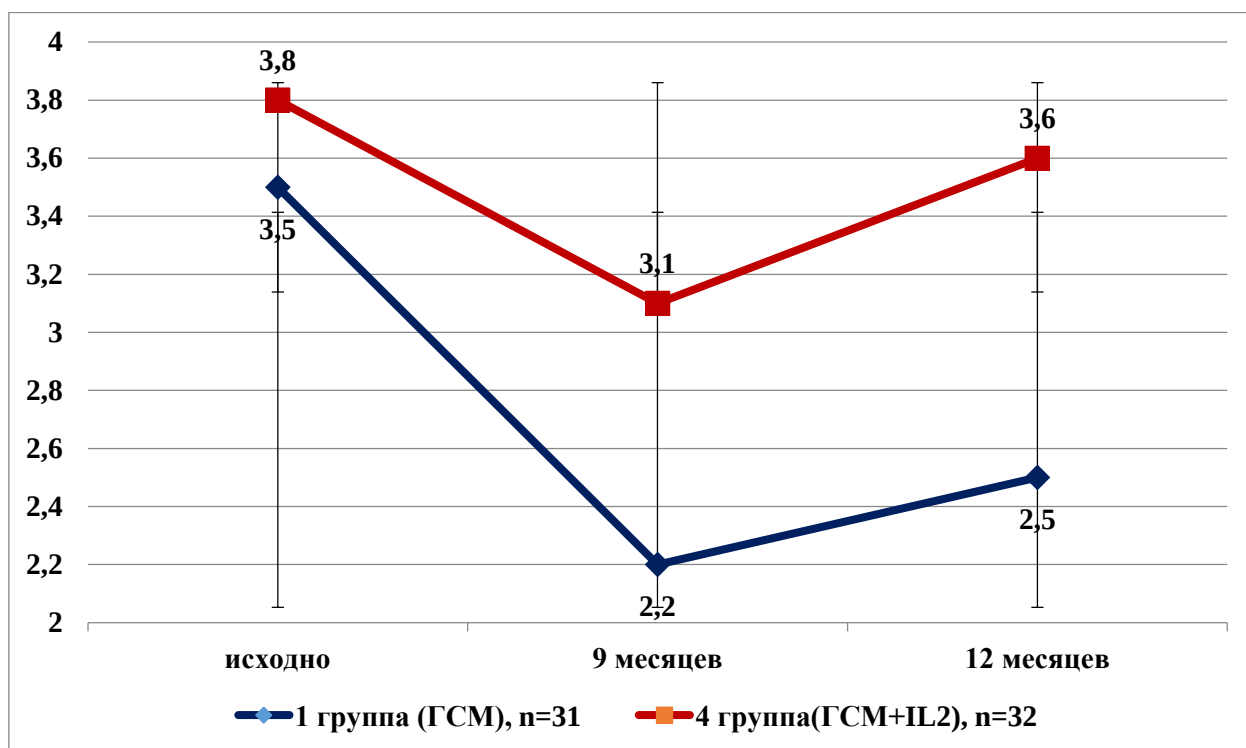


Рисунок 38 - Динамика биохимических показателей ОР (АМГ, нг/мл) после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ, в зависимости от терапии с применением рекомбинантного IL2

ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одной из наиболее часто встречающихся форм генитального эндометриоза является эндометриоидное поражение [71].

Доказанное влияние ЭКЯ на ОР связано с «выгоранием» ткани яичника (burnout theory). Во внутрифолликулярной среде наблюдается активированный провоспалительный цитокиновый каскад, повышение уровня внутриклеточных свободных радикалов и дисбаланс половых стероидов. Развитие оксидативного стресса и активация провоспалительного звена цитокинов в яичнике и перитонеальной жидкости приводит к избыточному апоптозу, некрозу примордиальных фолликулов и, как следствие, снижению ОР, что наиболее вероятно у пациенток старше 35 лет, когда начинается естественное угасание репродуктивной функции и физиологическое снижение фертильности [134].

Необходимость оперативного вмешательства и связанная с ним интраоперационная травма, безусловно, снижает ОР пациенток с ЭКЯ, и во многом обусловлена необходимостью гемостаза, когда дополнительно может повреждаться здоровая ткань яичника. Различные виды гемостаза: биполярная или аргоноплазменная коагуляция, лигатурный гемостаз и применение гемостатического материала воздействуют на ткань яичника с различной степенью травматичности [119, 130]. Травматизация тканей на этапе гемостаза определяется выраженностью коагуляции белковых структур, развитием дополнительного локального воспаления, активацией апоптоза, усилением оксидативного стресса, которые приводят к необратимому повреждению фолликулярного аппарата и снижению ОР [15, 85]. При этом единый стандарт методики гемостаза при энуклеации ЭКЯ, особенно касательно пациенток позднего репродуктивного возраста, еще не выработан.

Последующий консервативный этап (ведение раннего послеоперационного периода и дальнейшая адъювантная терапия) должен обеспечить не только купирование болевого синдрома, уменьшение количества

рецидивов и спаечного процесса, но и способствовать как можно более эффективной реабилитации с максимальным восстановлением яичниковой ткани, с целью сохранения ОР у больных в позднем репродуктивном возрасте.

Таким образом, оптимизация оперативного этапа и адъювантной терапии ЭКЯ у пациенток позднего репродуктивного возраста является одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии, в первую очередь, в связи с опасностью критического снижения ОР, что приводит к нарушению репродуктивной функции и к раннему наступлению менопаузального периода со всеми осложнениями, ему присущими.

В связи с вышеуказанным и в соответствие с дизайном исследования, нами было проведено динамическое обследование, оперативное лечение с последующей адъювантной терапией 222 пациенткам с эндометриоидными кистами яичников на базах гинекологических отделении клиники ФГБОУ ВО "Кубанского государственного медицинского университета" Министерства здравоохранения РФ, ГБУЗ "НИИ-ККБ №1" Министерства здравоохранения Краснодарского края и ГБУЗ Родильного дома г. Краснодара.

Изначально основную клиническую группу составили 190 пациенток с ЭКЯ, которые были разделены на 2 клинические группы методом стратифицированной случайной выборки по критерию возраста: 1 группа - пациентки старше 35 лет ($n = 98$) и 2 группа – пациентки в возрасте 18-34 лет ($n = 92$). Всем больным была произведена энуклеация эндометриоидной кисты яичника и в дальнейшем анализ полученных данных проводился в зависимости от применения различных методов интраоперационного гемостаза (коагуляция биполярным электродом (1 (БПК) группа – ($n = 32$) и 2 (БПК) группа – ($n = 30$)), коагуляция с использованием аргоноплазменной энергии (1 (АПК) группа – ($n = 35$) и 2 (АПК) группа – ($n = 32$)), применение рассасывающегося гемостатического материала, изготовленного по методу контролируемого окисления восстановленной целлюлозы (1 (ГСМ) группа – ($n = 31$) и 2 (ГСМ) группа – ($n = 30$)). Группу контроля (3 группа) составили 35 здоровых

фертильных женщин старше 35 лет, поступивших на плановую хирургическую стерилизацию по социальным показаниям, согласно федеральному закону «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 года, №323-ФЗ.

В течение года на фоне применения адъювантной терапии диеногестом и после ее отмены в динамике отслеживались параметры ОР (ФСГ, АМГ, ингибин-β, число антральных фолликулов), наиболее значимые показатели цитокинового баланса и состояния системы ПОЛ/АОС в перитонеальной жидкости и периферической крови. После сравнительной оценки влияния различных методов хирургического гемостаза на состояние ПОЛ/АОС системы и цитокинового профиля перитонеальной жидкости и периферической крови, а также ОР у пациенток с ЭКЯ, была разработана патогенетически обоснованная комплексная терапия, направленная на сохранение ОР у пациенток позднего репродуктивного возраста. Для оценки эффективности комплексной терапии была набрана дополнительная клиническая группа – 4 (ГСМ+IL2) группа, n = 32, пациентам которой проводились интраоперационное применение рассасывающегося гемостатического материала и разработанная комплексная адъювантная терапия с использованием рекомбинантного интерлейкина-2.

Акцент в клинико-анамнестических данных ставился на анализе параметров, имеющих отношение к процессам, лежащим в основе патогенеза формирования ЭКЯ: акушерско-гинекологический и соматический анамнез; характер становления и особенности репродуктивной функции; параметры, косвенно отражающие функционирование иммунной системы пациенток; эндокринные заболевания.

При рассмотрении жалоб выявлено, что независимо от возраста, у 90% пациенток преобладал болевой синдром, около 50% пациенток предъявляли жалобы на дисменорею и диспареунию, у 16,3% пациенток основной жалобой было первичное или вторичное бесплодие. При этом у 8,9% пациенток с эндометриоидными кистами яичников жалоб не было, и ЭКЯ явились

предметом ультразвуковой «находки» при профилактическом диспансерном осмотре.

По нашим данным, у пациенток с ЭКЯ определялось более раннее менархе относительно группы контроля, с формированием в последующем удлиненных менструальных циклов, с обильными и длительными менструациями, хотя и не выходящими за пределы нормы, определяемой рекомендациями FIGO 2018 г.

Обращало на себя внимание, что в соматическом и гинекологическом анамнезе у пациенток с ЭКЯ отмечалось наличие статистически значимого увеличения частоты инфекционно-воспалительных заболеваний (до 60% пациенток обеих групп), что можно расценить, как признак исходного несовершенства иммунной системы, а также патогенетический фактор, определяющий формирование эндометриоза за счет дисбаланса иммунитета, вызванного хроническим и латентным инфицированием. Репродуктивная функция характеризовалась увеличенной частотой искусственных абортов и ранних репродуктивных потерь, первичным и вторичным бесплодием, а также увеличенной частотой родоразрешений путем кесарева сечения, причем в основном за счет патологии родовой деятельности в экстренном порядке.

Длительность и обильность менструаций, а также регулярные кровоизлияния в область эндометриoidных кист обуславливали анемизацию (уменьшение отека носа) практически у 25% пациенток с ЭКЯ с формированием латентного дефицита железа или железодефицитных анемий. Среди эндокринных дисфункций у пациенток с ЭКЯ, по сравнению со здоровыми женщинами, была увеличена частота гиперплазии щитовидной железы (6,3%), нередко с наличием аутоиммунного тиреоидита (2,6%) и субклинического течения гипотиреоза (3,6%), а также высокая частота нейроциркуляторной дистонии по различному типу (32,1%).

Наличие ЭКЯ у пациенток устанавливалось на основании ультразвуковой визуализации кистозного образования в одном из яичников с неодинаковой

толщиной стенок, характерной мелкоячеистой структурой низкой эхоплотности (не более 1,5 мм) внутрикистозного содержимого и наличием жидкости в просвете ячеек. Верификация диагноза эндометриоидной кисты яичника осуществлялась гистологически после лапароскопического удаления образования.

Дополнительно при проведении доплерометрии у всех пациенток с ЭКЯ было обнаружено повышение сопротивления кровотоку, так, индекс резистентности в яичниковой артерии на стороне поражения статистически значимо отличался как от параметров IR в интактном яичнике (1 группа - $0,76 \pm 0,04$, против $0,56 \pm 0,03$; 2 группа - $0,74 \pm 0,05$, против $0,54 \pm 0,04$, $p < 0,05$), так и от IR пациенток контрольной группы ($0,54 \pm 0,03$, $p < 0,05$).

При оценке гормонального профиля у женщин основной группы, независимо от возраста, не отмечено отклонения от референтных значений центральных (ФСГ, ЛГ) и периферических (эстрадиол, прогестерон) гормонов, но при этом соотношение Э2\Pr у пациенток с наличием ЭКЯ было в 3,2 раза больше, чем у пациенток контрольной группы, что свидетельствует о наличии у них относительной гиперэстрогемии.

Анализируя параметры ОР, отмечено достоверно значимое уменьшение таковых, непосредственно связанных с функционированием фолликулярного аппарата яичников (АМГ, ингибин-β, суммарный объем яичниковой ткани и число антральных фолликулов в интактном яичнике) у пациенток обеих возрастных категорий. Так, уровень АМГ у пациенток 1 группы был более чем в 2 раза снижен по сравнению с группой контроля (женщины той же возрастной категории), составив $(3,7 \pm 2,3$ нг/мл, $p < 0,05$), и в 0,7 раза ниже, чем у пациенток 2 группы ($5,1 \pm 2,8$ нг/мл, $p < 0,05$). Уровень ингибина у пациенток 1 группы также был статистически достоверно снижен у всех пациенток с ЭКЯ, с максимальным уменьшением (практически в 2 раза) у больных позднего репродуктивного возраста. Учитывая, что АМГ и ингибин-β продуцируются в основном вторичными и малыми антральными фолликулами, биохимические

параметры ОР подтверждались и ультразвуковой оценкой функции яичников. Даже в интактном яичнике у пациенток 1 группы количество антральных фолликулов составило в среднем $3,2 \pm 2,1$, что практически в 3 раза меньше, чем у здоровых женщин данной возрастной категории и статистически значимо ниже, чем у пациенток 2 группы, $p < 0,05$. В яичнике с ЭКЯ у пациенток обеих возрастных категорий число антральных фолликулов было высоко статистически значимо ниже, по сравнению с здоровым яичником и числом антральных фолликулов у пациенток группы контроля ($p < 0,01$), и составило в среднем $0,6 \pm 0,7$.

Таким образом, в нашем исследовании доказано, что максимальное снижение параметров ОР отмечается у пациенток ЭКЯ в возрасте старше 35 лет. И если уровень ингибина- β и АМГ еще соответствовал нормальным показателям ОР, то функциональная оценка яичников выявляла параметры, соответствующие низкому овариальному резерву, который связан с плохим ответом на овариальную стимуляцию и низкими шансами наступления беременности. Предположительно, данная ситуация связана с «токсическим» влиянием эндометриозной кисты. Данная гипотеза побудила нас обратиться к изучению состояния про- и антиоксидантной систем периферической крови и перитонеальной жидкости у данных пациенток, так как именно они в первую очередь обеспечивают каскад цепных реакций, приводящих к повреждению клеток здоровой ткани яичника [72, 86, 111, 149].

Нашими исследованиями установлено, что наличие ЭКЯ характеризуется интенсификацией процессов перекисного окисления липидов с развитием явлений окислительного стресса, причем степень выраженности, возникающих изменений, не зависела от возраста пациенток. Так, у пациенток обеих групп в периферической крови и перитонеальной жидкости практически в два раза был увеличен уровень ДК и МДА, при двукратном снижении СОД по сравнению со здоровыми женщинами. То есть «окислительный потенциал» крови и перитонеальной жидкости был увеличен, что подтверждалось трехкратным

повышением интегрального показателя окислительной активности, представляющего соотношение МДА/СОД во всех средах у пациенток с ЭКЯ, независимо от возраста. Данная ситуация вероятно предопределена наличием двухвалентных анионов железа, которые входят в состав гемоглобина «шоколадных» кист за счет лизиса эритроцитов. При этом выработка продуктов перекисного окисления превышает способность антиоксидантной защиты нейтрализовать активные радикалы, что приводит к повреждению фолликулярного аппарата яичника, максимально выраженного у пациенток старше 35 лет, вероятно, за счет имеющегося у них физиологического снижения пула антральных фолликулов.

Активность процессов перекисного окисления липидов и угнетения антиоксидантной защиты непосредственно связана с активацией синтеза цитокинов. Дисбаланс в антиоксидантной системе отражается на содержании цитокинов с преобладанием провоспалительного потенциала [32, 33, 46, 45].

В нашем исследовании выявлено, что цитокиновый баланс пациенток с ЭКЯ характеризуется выраженной активацией провоспалительного звена с повышением уровней IL-1 β , IL-8, IL-6, TNF- α как в периферической крови, так и перитонеальной жидкости. Преобладание провоспалительного компонента в цитокиновом профиле периферической крови и перитонеальной жидкости у пациенток с ЭКЯ, вне зависимости от возраста, подтверждал ПВИ периферической крови, составив $8,5 \pm 1,9$ у.е. в 1 группе, $8,6 \pm 2,1$ у.е. - во 2 группе и $2,9 \pm 0,9$ - в 3 группе ($p < 0,05$ к контролю), и ПВИ ПЖ, который был практически в 2 раза выше у пациенток с ЭКЯ, с пятикратным увеличением уровня TNF- α в периферической крови и шестикратным – в перитонеальной жидкости.

При этом обнаружена парадоксальная арреактивность регуляторного цитокина IL2 периферической крови пациенток позднего репродуктивного возраста. Так, уровень IL2 у пациенток с ЭКЯ в 1 группе был статистически значимо ниже показателей пациенток 2 группы ($3,5 \pm 1,3$ пкг/мл против $4,5 \pm 0,9$

пг/мл), $p > 0,01$, и практически не отличался (недостоверное различие) от уровня IL2 в группе контроля (3 группа) ($2,8 \pm 0,2$ пг/мл), $p < 0,001$ к контролю). В перитонеальной жидкости уровень IL2 был повышен у всех пациенток с ЭКЯ с максимальным увеличением во 2 группе ($5,9 \pm 2,8$ пг/мл - 1 группа, $7,8 \pm 2,1$ пг/мл - 2 группа), против $4,4 \pm 1,6$ пг/мл в контроле, $p < 0,005$). Таким образом, у пациентов с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте наблюдается выраженный дисбаланс цитокинового профиля периферической крови и перитонеальной жидкости, характеризующийся повышением провоспалительной активности и снижением реализации иммунореактивности, обеспечиваемой ИЛ-2.

При энуклеации эндометриоидной кисты повреждаются здоровые ткани яичника, что является неизбежным моментом оперативного лечения. Но объем повреждения зависит от многих факторов: опыта хирурга, распространенности спаечного процесса, используемого инструментария, размеров образования, индивидуальных анатомических особенностей кровоснабжения и связанного с ним необходимого гемостаза. При этом методы интраоперационного гемостаза играют ключевую роль в степени повреждения ткани яичника. Вероятно, использование наиболее щадящего метода интраоперационного гемостаза сможет уменьшить степень воздействия на яичниковую ткань, а, следовательно, фолликулярный и овуляторный резервы пациенток с ЭКЯ, что особенно актуально в позднем репродуктивном возрасте.

Для определения степени травматичности оперативного вмешательства с применением того или иного метода интраоперационного гемостаза нами в динамике были исследованы «маркеры эндоинтоксикации» в перитонеальной жидкости и периферической крови: продукты перекисного окисления липидов, уровень содержания МСМ (E280, у.е ОП), а также уровень супероксиддисмутазы, как показателя, отражающего функцию антиоксидантной системы.

Полученные результаты сравнительного анализа динамики количественного содержания продуктов ПОЛ и системы антиоксидантной защиты перитонеальной жидкости показали, что на фоне исходного дисбаланса системы ПОЛ/АОЗ в раннем послеоперационном периоде наблюдается резкое возрастание уровней как первичных (диеновые конъюгаты), так и вторичных (малоновый диальдегит) продуктов перекисного окисления липидов, а также молекул средней массы, которые в целом определяют степень эндогенной интоксикации. Наиболее показательны взаимоотношения данных систем определяет соотношение МДА/СОД. По данным нашего исследования, максимальное высоко статистически значимое нарастание окислительного потенциала (МДА/СОД) наблюдалось в группах пациенток с применением БПК, независимо от возраста (1 (БПК) группа - $6,6 \pm 2,4$ против $1,5 \pm 0,9$ исходно, 2 (БПК) группа – $6,8 \pm 2,3$ против $1,7 \pm 0,4$ исходно, $p < 0,001$). При применении аргоноплазменной коагуляции МДА/СОД нарастало менее выражено (1 (АПК) группа - $5,4 \pm 1,9$ против $1,4 \pm 0,9$ исходно, 2 (АПК) группа – $5,8 \pm 1,7$ против $1,4 \pm 0,3$ исходно, $p < 0,001$). Минимальный статистически значимый прирост отмечался в группах с изолированным применением гемостатического материала (1 (ГСМ) группа - $2,2 \pm 1,7$ против $1,65 \pm 0,9$ исходно и 2 (ГСМ) группа - $2,4 \pm 1,7$ против $1,7 \pm 0,9$ исходно, $p < 0,05$).

Таким образом, увеличение окислительного потенциала перитонеальной жидкости в 1 сутки послеоперационного периода выявлено у всех пациенток, независимо от возраста, и минимально выражено при применении в ходе операции гемостатического материала.

Анализ показателей периферической крови выявил, что максимальное статистически значимое нарастание уровня ДК, МДА и возрастание окислительного потенциала наблюдалось в 1 сутки при применении БПК (более чем в 4 раза), независимо от возраста пациенток. При применении аргоноплазменной коагуляции данный показатель возрастал в 1 сутки в 2,5 раза, а минимальный прирост отмечался при применении гемостатического

материала (в 1,6 раза). При этом нормализация данного показателя, а, следовательно, восстановление баланса в системе ПОЛ/АОС на уровне контрольной группы максимально быстро (к 5 суткам послеоперационного периода) происходило только при применении гемостатического материала у пациенток обеих возрастных групп.

Как ранее было указано, содержание МСМ (Е280, у.е. ОП) в сыворотке крови до операции у пациенток всех клинических групп, вне зависимости от возраста, не отличалось от результатов группы контроля. Однако через сутки после операции прослеживаются статистически высокосignимые отличия уровня МСМ в группах у пациенток с проведением гемостаза БПК (в 2 раза) и у пациенток с проведением АПК (в 2 раза), тогда как в при применении ГСМ данный показатель нарастал менее значимо ($0,32 \pm 0,01$ - 1 (ГСМ) и $0,32 \pm 0,01$ - 2 (ГСМ), $p < 0,01$) во всех возрастных категориях. Снижение до нормы данного показателя к 5 суткам послеоперационного периода наблюдалось только при применении ГСМ, в остальных случаях восстановительный период продолжался в течение месяца.

Таким образом, сравнительный анализ динамики биохимических показателей, характеризующих эндотоксикацию, уровень перекисного окисления липидов и функционирование АОС в целом указывает на несомненно более выраженную травматичность метода гемостаза с применением биполярной коагуляции; метод аргоноплазменной коагуляции, безусловно, менее травматичен, а применение гемостатического материала является максимально щадящей методикой остановки кровотечения при энуклеации ЭКЯ.

В раннем послеоперационном периоде, параллельно с нарастанием окислительного потенциала перитонеальной жидкости, усугубляется местный дисбаланс в системе цитокинов. Увеличение противовоспалительного компонента цитокинового баланса перитонеальной жидкости наиболее показательно отражает провоспалительный индекс, выраженный через

отношение IL6/IL10 (ПВИ ПЖ), статистически значимо нарастающий у всех пациенток, независимо от метода интраоперационного гемостаза и возраста пациенток, $p < 0,001$. При этом ПВИ ПЖ при проведении гемостаза методом биполярной коагуляции, по сравнению с другими методами, возрастает максимально и составляет $6,0 \pm 1,2$ у.е. против $2,5 \pm 1,0$ у.е. в 1 (БПК) группе и $6,3 \pm 1,3$ у.е. против $2,6 \pm 1,2$ у.е. во 2 (БПК) группе, $p < 0,001$, то есть наблюдается практически трехкратное нарастание показателя. Минимальное увеличение провоспалительного потенциала перитонеальной жидкости выявлено у пациенток при применении гемостатического материала ($3,8 \pm 0,2$ у.е. в 1 (ГСМ) группе и $3,6 \pm 1,1$ у.е. во 2 (ГСМ) группе против $2,6 \pm 1,0$ у.е. и $2,8 \pm 1,2$ у.е. соответственно исходно, $p < 0,00$). Параллельно с возрастанием ПВИ нами было отмечено нарастание TNF- α , как фактора, во много определяющего проапоптотические изменения в тканях в целом. Так, TNF- α при проведении биполярной коагуляции возрастает больше, чем в два раза в 1 (БПК) группе - $16,5 \pm 0,9$ пкг/мл против $7,1 \pm 1,6$ пкг/мл исходно и во 2 (БПК) группе - $15,6 \pm 1,4$ пкг/мл против $7,6 \pm 2,1$ пкг/мл исходно, $p < 0,001$. При аргонплазменной коагуляции наблюдается его прирост в 2 раза (1 (АПК) группа - $12,2 \pm 0,7$ пкг/мл против $7,0 \pm 1,8$ пкг/мл исходно и 2 (АПК) группа - $11,3 \pm 1,9$ пкг/мл против $7,6 \pm 1,5$ пкг/мл исходно). Тогда как при применении гемостатического материала TNF- α нарастал незначительно до $9,1 \pm 0,7$ пкг/мл против $7,1 \pm 0,7$ исходно, тем самым определяя умеренно выраженный апоптоз. Обращало на себя внимание, что, несмотря на резкий вираж провоспалительного компонента цитокинового баланса перитонеальной жидкости, послеоперационная динамика IL2 у пациенток позднего репродуктивного возраста, независимо от метода интраоперационного гемостаза в раннем послеоперационном периоде, была минимальна и статистически недостоверна, наблюдался минимальный прирост уровня данного цитокина в среднем до $6,7 \pm 1,1$ пкг/мл против $5,8 \pm 1,2$ пкг/мл исходно, тогда как у пациенток в периоде активной репродукции прирост данного цитокина был более активен и его уровень увеличивался двукратно.

Динамика баланса цитокинов периферической крови нами отслеживалась в течение года после операции на фоне адъювантной терапии диеногестом и после ее окончания.

Сравнительное исследование показало, что максимальное статистически значимое нарастание ПВИ ПК (практически в 2 раза) наблюдалось в 1 сутки при применении биполярной коагуляции, независимо от возраста пациенток. Наименьшее увеличение ПВИ ПК как в 1 группе отмечалось в группе с применением гемостатического материала. Также отмечено, что при проведении этого метода гемостаза к 5 суткам ПВИ максимально снижался до $6,3 \pm 1,2$ у.е. против $10,7 \pm 1,4$ у.е. и $8,3 \pm 1,3$ у.е. в группах с БПК и АПК. В дальнейшем на фоне терапии диеногестом ПВИ ПК достоверно снижался во всех клинических группах, независимо от возраста больных, однако так и не достиг результатов контрольной группы, составив в среднем $4,3 \pm 1,2$ у.е. против $2,9 \pm 0,9$ у.е. в контрольной группе. Статистических различий, зависящих от применяемого метода гемостаза и возраста пациенток, на данном этапе наблюдения не выявлено.

После окончания терапии диеногестом к 12 месяцу наблюдения ПВИ ПК проявил тенденцию к повышению, практически в 2 раза превысив показатель в группе контроля $6,8 \pm 1,4$ у.е. против $2,9 \pm 0,9$ у.е., тем самым подтверждая наличие исходного иммунного дисбаланса у пациенток с эндометриозом, который во многом и способствует появлению эндометриоидных гетеротопий на яичниках и формированию ЭКЯ.

Такая же динамика наблюдалась в отношении уровня TNF- α : при использовании энергоемких методов гемостаза отмечено увеличение более чем в 2 раза, а при использовании гемостатического материала наблюдалось его минимальное изменение (1,3 раза), в дальнейшем, уровень TNF- α стабилизировался на фоне терапии диеногестом и проявлял тенденцию к росту после ее окончания.

Анализ динамики регуляторного IL2 в периферической крови установил, что его уровень в первые сутки послеоперационного периода активно возрастал при проведении биполярной или аргоноплазменной коагуляции у пациенток только в репродуктивном возрасте, а в позднем репродуктивном возрасте (у пациенток старше 35 лет), его уровень хоть и несколько увеличивался, но в значительно меньшей степени и составлял $4,9 \pm 1,5$ у пациенток 1 (БПК) группы и $8,8 \pm 1,7$ - у пациенток 2 (БПК) группы, при проведении аргоноплазменной коагуляции – $4,8 \pm 1,3$ – 1 (АПК) группа и $8,9 \pm 1,6$ – 2 (АПК) группа. При применении гемостатического материала наблюдалась меньшая по модулю, но сходная по направлению тенденция – $3,9 \pm 2,1$ – 1 (ГСМ) группа и $6,7 \pm 1,6$ – 2 (ГСМ) группа. К пятым суткам послеоперационного периода у пациенток, независимо от возраста и метода применяемого гемостаза, уровень IL2 снижался до предоперационного уровня. В течение всего периода наблюдения на фоне адьювантной терапии диеногестом уровень IL2 снизился до показателей группы контроля, при этом не наблюдалось статистически значимых отличий в группах различных по возрасту и методу интраоперационного гемостаза. После окончания терапии диеногестом уровень IL2 статистически значимо нарастал, к концу периода мониторинга - до предоперационного уровня.

С целью выяснения влияния энуклеации ЭКЯ на ОР с применением различных методов гемостаза, в течение 12 месяцев проводился анализ его биохимических параметров (уровень АМГ и ингибина-β, гормональные (уровень эстрадиола и ФСГ)) и эхографические показатели ОР (число антральных фолликулов в оперированном и интактном яичниках)). Дополнительно определялся объем яичника и показатели интраовариального кровотока (IR).

Динамический анализ базального уровня ФСГ показал отсутствие достоверно значимого снижения гонадотропина на протяжении всего периода наблюдения, вне зависимости от возраста пациенток и метода применяемого

интраоперационного гемостаза. ФСГ сохранялся в пределах референсного промежутка для женщин репродуктивного возраста и достоверно не отличался от показателей группы контроля, составив в среднем $7,2 \pm 1,4$ МЕд/л после окончания курса адъювантной терапии, против $6,5 \pm 1,4$ МЕд/л у пациенток контрольной группы, $p > 0,01$.

Продукция периферических гормонов наиболее серьезно пострадала у пациенток позднего репродуктивного возраста, которым применялись энергозависимые формы гемостаза. Уровень эстрадиола у этих пациенток (1 (БПК) группа) составил к концу периода наблюдения $125,4 \pm 23,5$ пмоль/л против $263,3 \pm 31,6$ пмоль/л исходно. При применении ГСМ отмечено минимальное, статистически значимое снижение уровня эстрадиола (1 (ГСМ) группа – $217,6 \pm 25,1$ пмоль/л против $292,3 \pm 34,6$ пмоль/л исходно и 2 (ГСМ) группа – $234,9 \pm 14,6$ пмоль/л против $265,4 \pm 12,6$ пмоль/л исходно, $p < 0,05$) При этом уровень эстрадиола, несмотря на его снижение, у всех пациенток оставался в пределах возможных референсных значений.

Наиболее резкое, практически до параметров, определяемых как «низкий» ОР, падение уровня АМГ наблюдалось у пациенток позднего репродуктивного возраста при проведении гемостаза с помощью БПК (1 (БПК) группа $1,0 \pm 0,6$ нг/мл против исходного $3,6 \pm 0,6$ нг/мл), в отличие от пациенток 2 (БПК) группы, у которых к концу периода наблюдения АМГ составил $2,6 \pm 2,2$ нг/мл.

При проведении гемостаза аргонотомической коагуляцией уровень АМГ у пациенток 1 (АПК) группы к концу периода наблюдения составил $2,8 \pm 2,1$ нг/мл, а при применении гемостатического материала снизился минимально – $3,5 \pm 2,7$ нг/мл к концу периода наблюдения. Такие же тенденции наблюдались и в отношении ингибина-β.

Ультразвуковые параметры, определяющие функциональность яичников, выявили, что после проведения биполярной коагуляции суммарный объем яичниковой ткани максимально уменьшался у всех пациенток, независимо от

возраста, и через год после проведения операции составил $9,4 \pm 1,2 \text{ см}^3$ в 1 (БПК) группе и $10,7 \pm 1,9 \text{ см}^3$ во 2 (БПК) группе, сравнительно с исходными данными $12,5 \pm 2,8 \text{ см}^3$ и $13,1 \pm 3,1 \text{ см}^3$ 1 и 2 (БПК) группы соответственно, $p < 0,01$, что статистически высоко значимо отличалось от объема яичниковой ткани после проведения ГСМ ($9,8 \pm 1,2 \text{ см}^3$, против $12,6 \pm 1,9 \text{ см}^3$), $p < 0,01$ и статистически значимо отличался от суммарного объема яичниковой ткани при проведении АПК ($9,8 \pm 1,2 \text{ см}^3$ против $11,8 \text{ см}^3$, $p < 0,05$).

Число антральных фолликулов (ЧАФ₂) в оперированном яичнике у пациенток при проведении ГСМ через 9-12 месяцев в среднем увеличилось вдвое ($1,5 \pm 0,1$ против $0,6 \pm 0,2$), при проведении АПК осталось неизменным ($0,6 \pm 0,1$ против $0,6 \pm 0,1$), а при выполнении интраоперационного гемостаза с помощью БПК – снизилось в два раза ($0,3 \pm 0,1$ против $0,6 \pm 0,1$). Обращал на себя внимание тот факт, что при применении аргонплазменной коагуляции и гемостатического материала интактный яичник также реагировал увеличением фолликулогенеза после удаления ЭКЯ. При этом данные положительные сдвиги наиболее выражено присутствовали при применении ГСМ. Так, ЧАФ₁ в финале наблюдения максимально увеличилось у пациенток 2 (ГСМ) группы ($7,8 \pm 0,4$ через 9-12 месяцев против $4,3 \pm 0,2$ исходно, $p < 0,05$), с максимальным приближением к параметрам контрольной группы. У пациенток 1 (ГСМ) группы статистически достоверный результат также наблюдался, но по модулю увеличение было менее значимо ($5,1 \pm 0,5$ против $3,2 \pm 0,3$ исходно, $p < 0,05$). При проведении БПК, независимо от возраста пациенток, увеличения количества фолликулов зарегистрировано не было.

Индекс резистентности яичниковых артерий в конце периода наблюдения свидетельствовал о максимально быстром уменьшении его показателей индекса резистентности яичниковой артерии в оперированном яичнике у пациенток, которым применялся гемостатический материал. Так, IR^2 в 1 (ГСМ) группе составил $0,65 \pm 0,04$ против $0,86 \pm 0,03$ исходно, $p < 0,05$, и $0,62 \pm 0,02$ против $0,84 \pm 0,02$ исходно во 2 (ГСМ) группе, $p < 0,05$.

Таким образом, у женщин в позднем репродуктивном возрасте на фоне физиологического, вызванного влиянием ЭКЯ снижения ОР, выявлена регуляторная дисфункция, определяемая инертностью выработки IL2. При энергозависимом интраоперационном гемостазе (биполярный электрод, аргонплазменная коагуляция) у пациенток старше 35 лет на местном уровне достоверно значимо по сравнению с пациентками в активном репродуктивном возрасте нарушается сбалансированность системы межклеточных иммуномодуляторов IL6, TNF- α и их антагониста IL10 (особенно при биполярной коагуляции). Глубокие патофизиологические сдвиги, приводящие к накоплению токсических метаболитов, ишемическому некробиозу в периоперационной зоне и нарушению тканевого ремоделирования, возникают при усугублении дисбаланса в системе цитокинов и ПОЛ-АОЗ. Наименьшие сдвиги у пациенток позднего репродуктивного возраста в системах ПОЛ/АОЗ и цитокиновом балансе наблюдаются при интраоперационном применении гемостатика из материала, изготовленного по методу контролируемого окисления восстановленной целлюлозы.

Анализ показателей, отражающих параметры ОР, установил, что энуклеация ЭКЯ не влияет на уровень центральных гормонов (ФСГ), однако приводит к уменьшению остальных его параметров, непосредственно связанных с функционированием фолликулярного аппарата яичников, особенно у пациенток позднего репродуктивного возраста. Это подтверждается уменьшением суммарного объема яичниковой ткани, числа антральных фолликулов в интактном и оперированном яичнике и сохранением повышенной резистентности яичникового кровотока при проведении БПК и АПК; снижением уровня эстрадиола (в пределах референсных значений); уменьшением уровней АМГ и ингибина- β у всех пациенток с ЭКЯ, независимо от возраста. Данный процесс максимально выражен у пациенток старше 35 лет за счет более низких исходных параметров и интраоперационного гемостаза с помощью биполярной коагуляции (выраженная интраоперационная травма

яичника). При применении гемостатического материала у всех пациенток с ЭКЯ пациенток независимо от возраста снижался минимально. Однако в связи с исходно сниженным ОР и наличием активного иммунного воспаления на фоне дефицита?? дефицитарности выработки IL2 у пациенток позднего репродуктивного возраста, даже при применении интраоперационно гемостатического материала, наблюдалась максимальная активация процессов апоптоза с выраженным замедлением процессов репарации. Адьювантная терапия диеногестом у данного контингента, несмотря на наличие у препарата иммуностропных эффектов, не позволяет восстановить поврежденную ткань яичника и сохранить в полном объеме ОР. Сделан вывод, что именно по этой причине целесообразно включить в терапию ЭКЯ специфические иммуномодуляторы, которые обладают замещающим действием и непосредственно нормализуют цитокиновые взаимоотношения. Для коррекции иммунных нарушений выбран рекомбинантный интерлейкин 2, обладающий плеiotропной активностью, выражающейся в индукции активности практически всех клонов цитотоксических клеток, а также способностью восстановления регуляторных и защитных функции иммунной системы. Кроме того, оказывающий иммуностимулирующий эффект, что компенсирует проявления иммунной недостаточности [32].

Для оценки эффективности была сформирована 4 (ГСМ+IL2) группа из 32 пациенток, которым после проведения энуклеации эндометриоидной кисты и гемостаза с применением гемостатического материала на основе оксидируемой целлюлозы была назначена терапия, включающая парентеральное введение рекомбинантного IL2 (Ронколейкин) в дозе 0,5 мг в 400 мл инъекционного изотонического раствора хлорида натрия, и далее двукратно на 3 и 5 сутки послеоперационного периода, трехкратно. Сравнение проводилось с показателями пациенток, которые ранее были отнесены в клиническую 1 (ГСМ) группу.

На фоне терапии рекомбинантным интерлейкином-2 отмечена кратковременная активация температурной реакции у пациентов, некоторое увеличение уровня лейкоцитов, и повышение СОЭ, в 1 сутки послеоперационного периода, что связано с иммуностимулирующим эффектом интерлейкина-2. При этом не наблюдалось клинического ухудшения течения послеоперационного периода в дальнейшем и удлинения времени пребывания в стационаре.

При анализе функционирования ПОЛ/АОС на фоне применения рекомбинантного IL2, помимо увеличения уровня ДК до $5,9 \pm 1,1$ Ед/мл, уровня МДА до $8,6 \pm 0,5$ мкмоль/л при исходных показателях $4,1 \pm 0,4$ Ед/мл и $7,9 \pm 1,0$ мкмоль/л соответственно, выявлена активация антиоксидантной системы, выражающаяся в увеличении уровня СОД в перитонеальной жидкости. В результате интегральный показатель окислительной активности перитонеальной жидкости МДА/СОД снизился относительно исходных параметров ($1,1 \pm 0,5$ у.е. против $1,4 \pm 0,6$ у.е. исходно) и результатов, полученных у пациенток 1 (ГСМ) группы - $1,9 \pm 0,2$ у.е., $p < 0,05$.

В периферической крови баланс систем ПОЛ/АОС на фоне применения рекомбинантного IL2 (4 (ГСМ+IL2) группа) характеризовался нарастанием окислительного потенциала МДА/СОД к первым суткам послеоперационного периода до $2,3 \pm 1,2$ у.е. против $2,6 \pm 1,2$ у.е. в 1 (ГСМ) группе. Но уже к 5 суткам соотношение МДА/СОД статистически значимо более активно снижалось до $0,6 \pm 0,3$ у.е. (против $0,9 \pm 0,3$ у.е. в 1 (ГСМ) группе, $p < 0,05$), что практически соответствовало результатам группы контроля ($0,4 \pm 0,2$ у.е.) и в дальнейшем сохранялось на этом уровне. В 1 (ГСМ) группе соотношение между МДА/СОД приблизилось к результатам группы контроля лишь к 12 месяцу наблюдения ($0,5 \pm 0,4$ у.е.).

Цитокиновый баланс перитонеальной жидкости на фоне интраоперационного введения рекомбинантного интерлейкина-2 4 (ГСМ+IL2) группы характеризовался статистически высоко значимым увеличением уровня

IL2 $14,8 \pm 2,1$ пкг/мл против $6,7 \pm 1,2$ пкг/мл в группе со стандартным ведением послеоперационного периода, $p < 0,01$, с активацией провоспалительного компонента. Но, в отличие от пациенток 1 (ГСМ) группы, сопровождался не менее выраженной активацией противовоспалительного звена, что отразилось на параметрах ПВИ ПЖ, который у пациенток 4 (ГСМ+IL2) группы составил $2,2 \pm 0,5$ у.е. относительно исходных параметров ($2,9 \pm 0,8$ у.е.), и статистически значимо отличался от показателей 1 (ГСМ) группы ($3,8 \pm 1,2$ у.е.), $p < 0,01$. Также у пациенток 4 (ГСМ+IL2) группы не было выявлено статистически значимого нарастания уровня TNF- α , который составил $7,5 \pm 1,7$ пкг/мл против $7,3 \pm 1,5$ пкг/мл исходно, и был достоверно статистически ниже показателя, полученного у пациенток 1 (ГСМ) группы ($9,1 \pm 0,7$ пкг/мл), $p < 0,01$.

Цитокиновый баланс периферической крови у пациенток 4 (ГСМ+IL2) группы характеризовался статистически значимым приростом уровня IL2. В первые сутки послеоперационного периода ($9,6 \pm 1,4$ пкг/мл против $3,6 \pm 1,4$ пкг/мл исходно), в отличие от аналогичных показателей у пациенток 1 (ГСМ) группы ($6,9 \pm 2,1$ пкг/мл), $p < 0,01$, и с первого месяца после операции, практически соответствовал результатам группы контроля ($2,4 \pm 0,8$ пкг/мл против $2,8 \pm 0,2$ пкг/мл). Тогда как в 1 (ГСМ) группе уровень IL2 к финалу наблюдения снизился до исходных параметров. На этом фоне, благодаря активации противовоспалительного звена цитокинов ПВИ ПК у пациенток 4 (ГСМ+IL2) группы достоверно снижалось по сравнению с исходным показателем до $7,4 \pm 1,0$ у.е., в отличие от достоверно нарастающего ПВИ у пациенток 1 (ГСМ) группы - $9,5 \pm 1,2$ у.е. ($p < 0,05$). Далее в динамике у пациенток с применением рекомбинантного IL2 наблюдалось дальнейшее уменьшение ПВИ ПК с приближением показателя к результатам контрольной группы к 1 месяцу послеоперационного периода ($3,2 \pm 1,4$ у.е. против $2,9 \pm 0,9$ у.е. в 3 группе (контроль)) и сохранялся таковым до конца периода наблюдения, в отличие от ПВИ пациенток в 1 (ГСМ) группы, который статистически значимо

повышался к концу года наблюдения после окончания адъювантной терапии диеногестом ($6,1 \pm 2,1$ у.е.), $p < 0,01$.

Уровень TNF- α у пациенток 4 (ГСМ+IL2) группы статистически значимо снижался в 1 сутки послеоперационного периода ($3,6 \pm 0,9$ пкг/мл против $4,3 \pm 0,6$ пкг/мл исходно, $p < 0,05$), вдвое отличаясь от результатов пациенток 1 (ГСМ) группы на тот же момент обследования ($6,2 \pm 1,5$ пкг/мл), $p < 0,05$. Такая же тенденция сохранялась и на 5 сутки послеоперационного периода. При этом к концу месячного интервала в 5 группе уровень, снижаясь, достиг результатов 3 группы (контроль) ($1,4 \pm 0,6$ пкг/мл против $1,1 \pm 1,1$ пкг/мл в контроле, $p > 0,05$). И к финалу наблюдения итоговый уровень TNF- α был приближен к результатам группы контроля, в отличие от пациенток со стандартным ведением послеоперационного периода, который превышал таковой в три раза ($3,4 \pm 0,6$ пкг/мл против $1,1 \pm 1,1$ пкг/мл в контроле, $p > 0,05$).

При анализе данных ОР в группах пациенток с энуклеацией ЭКЯ и применением гемостатического материала не обнаружено статистически значимого показателя ФСГ, как на фоне стандарно проведенного раннего послеоперационного периода (1 (ГСМ) группа), так и на фоне применения в раннем послеоперационном периоде рекомбинантного интерлейкина-2 (4 (ГСМ+IL2) группа). Уровень эстрадиола после операции снижался, но не выходил за уровни референсных значений, при этом у пациенток 4 (ГСМ+IL2) группы наблюдалось минимальное его снижение ($243,3 \pm 51,6$ пмоль/л против $217,6 \pm 31,6$ пмоль/л - 1(ГСМ) группа, $p < 0,05$).

Число антральных фолликулов в оперированном яичнике в финале наблюдения возросло в 5,5 раз у пациенток 4 (ГСМ+IL2) группы, тогда как в 1 (ГСМ) группе - только в 2 раза. Число антральных фолликулов в интактном яичнике в 4 (ГСМ+IL2) группе возросло вдвое, тогда как в 1 (ГСМ) группе - в 1,5 раза. Динамика индекса резистентности в оперированном яичнике показала статистически значимое равнозначное улучшение показателя в обеих группах к исходу 12 месяцев. Функциональные пробы коррелировали с биохимическими

параметрами ОР, определяемого по уровню АМГ, показатели которого к финалу наблюдения в 4 (ГСМ+IL2) группе были статистически значимо выше ($3,6 \pm 1,8$ нг/мл), чем в 1 (ГСМ) группе ($2,5 \pm 0,7$ нг/мл), $p < 0,05$, и не отличались от исходных параметров ($3,8 \pm 0,9$ нг/мл) ($p > 0,01$).

Таким образом, в исследовании установлено, что применение рекомбинантного интерлейкина-2 в раннем послеоперационном периоде (энуклеация эндометриоидной кисты с применением гемостатического материала) у пациенток позднего репродуктивного возраста приводит к нормализации цитокинового баланса периферической крови и перитонеальной жидкости и благоприятно влияет на течение процессов адаптации. Использование IL2 восполняет исходный дефицит регуляторного цитокина и модулирует утраченную физиологическую реакцию организма пациенток с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте, в том числе и на операционную травму, в виде одномоментного увеличения содержания цитокинов провоспалительного и противовоспалительного каскада (IL6 и IL10). Поскольку избыток IL-6 ингибирует продукцию TNF α , который обладает проапоптотическим влиянием на местном и системном уровнях, а активация противовоспалительного звена тормозит цитотоксическую активность макрофагов, итогом этого взаимодействия является уменьшение токсического и проапоптотического влияния на здоровую ткань как оперированного, так и интактного яичника.

IL-2 также воздействует на моноциты, усиливая генерацию основных форм кислорода, а также его перекисей, что проявляется в быстром снижении окислительного потенциала и активации антиоксидантных систем перитонеальной жидкости.

В результате вышеуказанных процессов (уменьшение интраоперационной травмы путем применения гемостатического материала и коррекция исходной иммунологической компрометированности) у пациенток с ЭКЯ в позднем репродуктивном периоде при применении в раннем

послеоперационном периоде практически на исходном уровне сохраняется овариальный резерв, что благоприятствует возможности реализации ими репродуктивных планов и уменьшает вероятность раннего наступления менопаузального периода.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте наблюдается снижение ОР, характеризующееся снижением в 2 раза уровня АМГ и ингибина- β , уменьшением количества антральных фолликулов как в пораженном (в 15 раз), так и в здоровом яичнике (в 3 раза), при сохраненном гормональном балансе.

2. Уменьшение ОР связано с локальным окислительным стрессом, что подтверждается накоплением в перитонеальной жидкости первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов и угнетением местной антиоксидантной защиты (3-х кратное увеличение МДА/СОД) в сочетании с дисбалансом цитокинового профиля периферической крови и перитонеальной жидкости, характеризующегося повышением провоспалительной активности (увеличение ПВИ ПК - в 3 раза и ПВИ ПЖ - в 2 раза) и снижением реализации иммунореактивности, обеспечиваемой ИЛ-2 в позднем репродуктивном возрасте.

3. Цистэктомия у пациенток позднего репродуктивного возраста не влияет на уровень ФСГ, однако приводит к уменьшению остальных параметров овариального ОР (АМГ, ингибин- β , объем яичников, число антральных фолликулов).

4. Снижение ОР максимально при проведении гемостаза с помощью биполярной коагуляции (АМГ - $1,0 \pm 0,6$ нг/мл) и минимально - при применении гемостатического материала, изготовленного по методу контролируемого окисления восстановленной целлюлозы (АМГ - $2,5 \pm 0,6$ нг/мл).

5. У пациенток позднего репродуктивного возраста в раннем послеоперационном периоде наблюдается резкое возрастание уровней продуктов перекисного окисления липидов и молекул средней массы, определяющих степень эндогенной интоксикации, которая наиболее выражена при биполярной коагуляции (увеличение МДА/СОД ПЖ в 4,4 раза) и наименее

- при применении гемостатического материала (увеличение МДА/СОД ПЖ в 2,4 раза).

6. Энуклеация эндометриоидных кист у пациенток позднего репродуктивного возраста нарушает сбалансированность функционального состояния межклеточных иммуномодуляторов IL6, ИЛ-10, TNF α , IL2 на местном уровне, что ведет к усилению проапоптических влияний и замедлению регенеративно-восстановительных реакций, опосредованно влияющих на ОР, которая максимально выражена при БПК (увеличение ПВИ ПЖ - в 2,4 раза и возрастание уровня TNF α - в 2,3 раза) и наименее - при применении гемостатического материала (увеличение ПВИ ПЖ - в 1,5 раза и TNF α - в 0,8 раза).

7. Включение в комплексную адъювантную терапию рекомбинантного IL-2 у пациенток позднего репродуктивного возраста ведет к быстрому снижению окислительного потенциала и активации антиоксидантных систем перитонеальной жидкости (МДА/СОД $1,1 \pm 0,5$ у.е. против $1,4 \pm 0,6$ у.е. исходно), восполняет исходный дефицит регуляторного цитокина (увеличение уровня IL2 более чем в 2 раза) и модулирует сниженную иммуноопосредованную реакцию организма на операционную травму, что в итоге уменьшает токсическое и проапоптическое влияния на здоровую ткань как оперированного, так и интактного яичника.

8. Цистэктомия с использованием гемостатического материала в комплексе с адъювантной терапией диеногестом и рекомбинантным IL2 позволяет сохранить практически на исходном уровне ОР у пациенток с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Во время энуклеации ЭКЯ, независимо от возраста пациенток, целесообразно по возможности отказаться от использования энергозависимых способов гемостаза в пользу гемостатического материала, изготовленного по методу контролируемого окисления восстановленной целлюлозы.
2. Адъювантную терапию диеногестом у всех пациенток после энуклеации ЭКЯ следует начинать с 5 суток послеоперационного периода по 2 мг в сутки в непрерывном режиме не менее чем 6 месяцев.
3. Пациенткам в позднем репродуктивном возрасте с целью сохранения овариального резерва целесообразно использовать иммуотропную терапию, включающую трехкратное введение рекомбинантного IL2 внутривенно капельно в дозе 0,5 мг в 400 мл инъекционного изотонического раствора хлорида натрия - интраоперационно и далее двукратно на 3 и 5 сутки послеоперационного периода.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АМГ - антимюллеров гормон

АОЗ - антиоксидантная защита

АОС - антиоксидантная система

АПК - аргонотплазменная коагуляция

АФК - активные формы кислорода

БПК - биполярная коагуляция

ВРТ - вспомогательная репродуктивная технология

ГСМ - гемостатический материал

ДК - диеновые конъюгаты

ДПК - двенадцатиперстная кишка

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИЛ (IL) - интерлейкин

МДА - малоновый диальдегид

МКБ - мочекаменная болезнь

МСМ - молекула средней массы

НЦД - нейроциркуляторная дистония

ОР - овариальный резерв

ПВИ - провоспалительный индекс

ПЖ - перитонеальная жидкость

ПК - периферическая кровь

ПОЛ - продукты перекисного окисления липидов

ПРВ - поздний репродуктивный возраст

Пр - прогестерон

РВ - репродуктивный возраст

рСЭФР Р-1 - растворимый 1 рецептор сосудисто-эндотелиального фактора роста

рСЭФР Р-2 - растворимый 2 рецептор сосудисто-эндотелиального фактора

роста

СОД - супероксиддисмутаза

СФ-1 - стероидогенный фактор 1

СЭФР - сосудисто-эндотелиальный фактор роста

ФЗ - фолликулярный запас

ФРФ-2 - фактор роста фибробластов

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

цАМФ - циклический аденозин монофосфат

ЦДК - цветное доплеровское картирование

ЧАФ₁ - число антральных фолликулов в здоровом яичнике

ЧАФ₂ - число антральных фолликулов в пораженном яичнике

Э₂ - эстрадиол

ЭКЯ - эндометриоидная киста яичника

ЭР-β - эстрогеновый рецептор β

ESHRE - The European Society of Human Reproduction and Embryology

IR - интраовариальный кровоток (индекс резистентности)

RAIL – рецепторный антагонист интерлейкина 1

TNF (tumor necrosis factor) - фактор некроза опухоли

VZ - суммарный объем яичниковой ткани

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л.В. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза / Л.В. Адамян [и др.] // Проблемы репродукции. – 2011. – № 6. – С. 78-81.
2. Адамян, Л.В. Оценка овариального резерва при эндометриоидных кистах яичников у женщин с нереализованной репродуктивной функцией / Л.В. Адамян, И.В. Сахаутдинова, Р.Н. Хабибуллина // Здоровье и образование в XXI веке. - 2017. - № 5. – С. 32 – 37.
3. Адамян, Л.В. Эндометриоз как научная, медицинская и социальная проблема / Л.В. Адамян, Т.Ю. Гаврилова, Е.Л. Яроцкая // Здравоохранение и медицинские технологии. - 2008. - № 2. – С. 14 – 20.
4. Адамян, Л.В. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных /Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, И.А. Аполихина, В.Ф. Беженарь [и др.] // Российское общество акушеров-гинекологов. – М.: 2013. – 65 с.
5. Адамян, Л.В. Этиопатогенез эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Проблемы репродукции (обзор литературы) / Л.В. Адамян, Я.О. Мартиросян, А.В. Асатулова. – 2018. - №24 (2). - С. 28-33.
<https://doi.org/10.17116/repro201824228-33>
6. Адамян, Л.В. Эндометриозы: руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. -М: Медицина, 2006. - 416 с.
7. Айламазян, Э.К. Классификации эндометриоза / Э.К. Айламазян, М.И. Ярмолинская, А.С. Молотков [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2017. - Т. 66, № 2. – С. 77-92. Doi: 10.17816/JOWD66277-92
8. Алексанова, Е.М. Изменения местного иммунитета у пациенток с эндометриоидными кистами яичников на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Е.М. Алексанова, В.А. Аксененко, О.М. Пилавова // Фундаментальные исследования. – 2014. – №10-2. – С. 245-250.

9. Анненкова, Е.И. Версии и контраверсии лечения пациенток с эндометриоидными кистами яичников и бесплодием // *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения.* - 2018. - № 3 (21). СТР
10. Баранов, В.С. Эндометриоз как проблема системной генетики // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2013. – Т. LXII, № 1. – С. 71-78.
11. Боярский, К.Ю. Молекулярные основы фолликулогенеза. Часть I. От первичных половых клеток до антральных фолликулов (обзор литературы) // *Проблемы репродукции.* - 2006.- №4. - С. 26.
12. Буланов, М.Н. Ультразвуковая гинекология: в 3-х т. / М.Н. Буланов. – М., 2010. – Т. 1. – 259 с.
13. Гаспарян, С.А. Современные подходы к медикаментозной терапии сочетанных заболеваний матки. / О.А. Сафонова, М.И. Нальгиева, А.А. Хрипунова // *Акушерство и гинекология.* – 2017 - № 7. – С.150-4.
14. Гаспарян, С.А. Эндометриоз и фертильность. Ключевые моменты лечения. / Р.М. Ионова, О.С. Попова, А.А. Хрипунова // *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2015; 4: 66-72.
15. Гошовская, С.В. Эффективность программ ЭКО у женщин позднего репродуктивного возраста. / С.В.Гошовская, Н.В. Бурдина // *Проблемы репродукции.* - Специальный выпуск. - 2009.- С. 301.
16. Дубининская, Е.Д. Эндометриоидные кисты яичников и фертильность: дискуссионные аспекты / Е. Д. Дубининская, А. А. Дудов, Н. В. Лаптева [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* - 2015. - Т. 14, № 5. - С. 27–35.
17. Дубровина, С.О. Современные представления об эндометриоидных кистах яичников / С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим, В.С. Гимбут [и др.] // *Проблемы репродукции.* – 2015. - № 21(3). – С. 98-105. DOI:10.17116/repro201521398-105

18. Дурасова, Е.Н. Клинико-морфологические варианты и молекулярные особенности эндометриоза яичников: дисертация канд. мед. наук. – СПб., 2011. – 153 с.
19. Дыдышко, Е.И. Особенности иммунологической реактивности и прооксидантно-антиоксидантного статуса у пациентов с гормональной дисфункцией щитовидной железы различного генеза / Е.И. Дыдышко, А.А. Басов // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3.
20. Зенкина, В.Г. Значение апоптоза в яичниках при развитии некоторых заболеваний репродуктивной системы // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 6. – С. 227-230.
21. Зенкина, В.Г. Регуляторы апоптоза и механизм их действия в женской гонаде / В. Г. Зенкина, В.С. Каредина, О.А. Солодкова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2010. – № 7. – С. 7-14.
22. Зулумян, Т.Н. Эндометриоидные кисты яичников и бесплодие: пути преодоления // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. - 2017. - №3 (17). – 92-4с.
23. Ищенко, А.И. Современные подходы в диагностике и органосохраняющем лечении аденомиоза / А.И. Ищенко, Е.Н. Жуманова, А.А. Ищенко [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. - 2013.- Т. 7, № 3. – С. 30 – 34.
24. Качалина, Т.С. Комплексная оценка факторов риска развития рецидива эндометриоидных кист яичников / Т.С. Качалина, А.Н. Зиновьев, М.Е. Богатова // Медицинский альманах. - 2017. - №1(46). – С. 107 – 110.
25. Кишкун, А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009. -778 с.
26. Клинышкова, Т.В. Дифференциальная лечебная тактика ведения пациенток с эндометриоидными кистами яичников и бесплодием / Т.В. Клинышкова, О.Н. Перфильева, Н.Б. Фролова // Лечащий врач. - 2015. - № 8. - С. 71.

27. Клинышкова, Т.В. Результаты консервативного лечения пациенток эндометриоидными кистами яичников / Т.В. Клинышкова, О.Н. Перфильева, Е.Е. Совейко // Проблемы репродукции. - 2015. - Т. 21, № 6. - С. 105–110.
28. Кондранина, Т.Г. Белки острой фазы воспаления и маркеры эндотоксинемии, их прогностическая значимость в гинекологической практике/ Т.Г. Кондранина, В.С. Горин, Е.В. Григорьев [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2009. - № 3. – С. 28.
29. Красильникова, Л.В. Эндометриоз – диагностические, клинические, онкологические и лечебные аспекты / Л.В. Красильникова, О.А. Пересада // Медицинские новости. – 2009. – № 14. – С. 14-25.
30. Краснопольский, В.И. Влияние хирургического лечения эндометриоза яичников на фертильность и уровень общего тестостерона у больных с эндометриоз-ассоциированным бесплодием / В.И. Краснопольский, С.Л. Горский // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 2. – С. 49-52.
31. Кублинский, К.С. Связь аллельного полиморфизма генов ангиогенных факторов с развитием генитального эндометриоза, его клиническими проявлениями и эффективностью лечения / К.С. Кублинский, О.И. Уразова, И.Д. Евтушенко [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. - 2017. - №4. стр
32. Кулаков В.И. Бесплодный брак. // Современные подходы к диагностике и лечению / ред. М.: ГЭОТАР -Медиа, 2005. - 616 с.
33. Курцер, М.А. Значение исследования биоптата яичника в оценке овариального резерва у пациенток с бесплодием / М.В. Денисенко, М.А. Курцер, Л.Ф. Курило [и др.] //Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. –Т.17, №5. – С. 52-56.
34. Куценко, И.И. Клиническая эффективность Ронколейкина в комплексной терапии перитонеального эндометриоза. / И.И. Куценко, А.Е. Хорольская, А.Г. Чобанян, Н.В. Колесникова // Объединённый иммунологический

- форум. Санкт-Петербург, 2008. Тезисы. - Российский иммунологический журнал. - 2008. - Том 2 (11), № 2-3. - С. 292.
35. Куценко, И.И. Применение иммунокоррекции в комплексной предгравидарной подготовке к ЭКО у пациенток с аденомиозом 1-2 степени. / В.А. Авакимян, Е.И. Кравцова, О.В. Томина // Медицинский вестник Юга России. – 2017.– Том 8 (4), С. 61-67. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2017-8-4-61-67>
36. Ларин, К.В. Эндометриозные кисты как источник оксидативного стресса в яичниках / К.В. Ларин, К.А. Бугеренко // Журнал акушерства и женских болезней. -2017. - Т. 66, № 5 – С. 37 – 38.
37. Лушникова, А.К. Клинико-морфологический анализ и иммуногистохимическая характеристика внутреннего и наружного генитального эндометриоза: диссертация канд. мед. наук. – Новосибирск, 2012. – 28 с.
38. Маржевская, В.В. Молекулярно-генетические основы эндометриоза: диагностический потенциал наследуемых и экспрессируемых факторов / В.В. Маржевская, Т. С. Присяжная, В.И. Жамойдик [и др.]// Назв. Журн. - 2018. - Т. 67, № 3. - С. 64–73. doi: 10.17816/JOWD67364-73
39. Мишиева И.Г. Лечение бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста. // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. Т8. - №5.- С. 51-55.
40. Непомнящих, Л.М. Патоморфологические аспекты внутреннего эндометриоза / Л. М. Непомнящих, Е.Л. Лушникова, О.Г. Пекарев[и др.] // Сибирский онкологический журнал. - 2012. - № 2. – С. 39 – 44.
41. Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века. Рациональный подход к сохранению репродуктивного резерва как залог фертильности и осознанного деторождения. Информационное письмо / Под ред. Радзинского В.Е. // Редакция журнала Status Praesens. - 2015. - 24 с.

42. Оразов, М. Р. Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом: от легенды к суровой реальности / М. Р. Оразов, В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина [и др.] // Трудный пациент. - 2019. - №1-2. - С. 6 – 12
43. Основные показатели деятельности службы охраны здоровья матери и ребенка в РФ. - М. 2017. – 193 с.
44. Пересада О.А. Эндометриоз-диагностические, клинические, онкологические и лечебные аспекты / О.А. Пересада // Медицинские новости. - 2009. - №14. - С. 14-25.
45. Печеникова, В.А. Экстрагенитальный эндометриоз: клиноморфологический и иммуногистохимический анализ 45 наблюдений различной органной локализации / В.А. Печеникова, Д.Ф. Костючек // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. LIX (59), № 2. – С. 69 - 77.
46. Печеникова, В.А. Клинико-морфологические и морфофункциональные особенности эндометриоза яичников / В.А. Печеникова, Д.Ф. Костючек, Е.Н. Дурасова // Журналакушерстваи женских болезней. - 2010. - №5. - С. 110 – 117.
47. Пшеничнюк, Е.Ю. Иммуногистохимические особенности эутопического и эктопического эндометрия у пациенток с рецидивирующим течением эндометриозных кист яичников / Е.Ю. Пшеничнюк, А.В. Асатурова, Л.В. Адамян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. - № 3. – С. 84-95. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.3.84-95>
48. Савельева, Г.М. Эндометриозные образования яичников: особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в ткани / Г.М. Савельева [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 5–10.
49. Сахаутдинова, И.В. Современные методы диагностики и лечения эндометриоза яичников / И.В. Сахаутдинова, Г.Т. Мустафина, Р.Н.

- Хабибуллина [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2015. - Т. 10, № 1. - С. 113–117.
50. Сахавтдинова, И.В. Функциональное состояние яичников у пациенток репродуктивного возраста с эндометриозными кистами / И.В. Сахавтдинова, Т.П. Кулешова, Э.М. Зулкарнеева [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2016. - №4 (64) СТР.
51. Серебренникова, К.Г. Прегравидарная подготовка у пациенток с тонким эндометрием в программах вспомогательных репродуктивных технологий / В.П. Кузнецова, Е.С. Банке, Т.В. Иванова [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2017. - №3. - С.139-146.
52. Слесарева, К.В. Клиническое значение факторов клеточной регуляции и ферментов антиоксидантной системы у пациенток репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом / К.В. Слесарева, Н.В. Ермолова, В.А. Линде [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. - 2016. - №2 (19). - С. 139-143.
53. Смирнова, И. В. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие / И.В. Смирнова, А.Г. Бресский, О.В. Лысенко // Охрана материнства и детства. – 2011. – № 1-17. – С. 63.
54. Соломатина, А.А. Влияние аргонно-плазменной коагуляции на овариальный резерв при органосохраняющих операциях на яичниках / А.А. Соломатина, И.З. Хамзин, В.А. Стрыгина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2016. - Т.15, №5. - С. 20–25.
55. Соломатина, А.А. Влияние современных методов гемостаза на овариальный резерв при органосохраняющих операциях на яичниках / А.А. Соломатина, И.З. Хамзин, М.Ю. Тюменцева // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - 2018. - Т.6, №4. - С. 45–51. doi: 10.24411/2303-9698-2018-14005
56. Соломатина, А.А. Интраовариальное использование лигатурного гемостаза при органосохраняющих операциях на яичниках. Овариальный резерв / А.А.

- Соломатина, Л.М. Каппушева, И. З. Хамзин [и др.] // Российский вестник акушерства - гинекологии. - 2017. - Т.17, №2. - С. 32-37.
- 57.Стрижаков, А.Н Клиническая трансвагинальная эхография / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов. -М.: Медицина, 1994. - 184 с.
- 58.Стрижаков, А.Н. Функциональное состояние яичников после цистэктомии и абляции у больных с эндометриомами / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.М. Пашков [и др.] // Материалы XXVII Международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». М., 2014. - 2–5 июня. - С. 175–176.
- 59.Тихомиров, А.Л. Эндометриоз – современные возможности фармакотерапии / А.Л. Тихомиров, И.Б. Манухин, М.А. Геворкян // Русский медицинский журнал. – 2013. – №23. – С. 1134-1136.
60. Тихомиров, А.Л. Эндометриоз – сугубо хирургическая патология? // Гинекология. – 2013. – Т. 15, №2. – С. 78-81.
- 61.Третьякова, Т.В. Эндометриоидные кисты яичников: содержание регуляторно-транспортных белков, иммунных комплексов и цитокинов: Автореф. дис. ... канд. мед.наук / Третьякова, Т.В. – М., 2013. – 24 с.
- 62.Унанян, А.Л. Наружный эндометриоз: вопросы послеоперационной терапии. / Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. - Т.13, №3. – С. 56.
63. Унанян, А.Л. Наружный эндометриоз: вопросы послеоперационной терапии / А.Л. Унанян, И.С. Сидорова, Е.А. Коган // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т.13, №3. – С. 56 – 59.
64. Цицкарава, Д.З. Опыт применения рекомбинантного интерлейкина-2 с целью повышения цитотоксической активности НК-клеток больных с глубоким инфильтративным эндометриозом / Д.З. Цицкарава, М.И. Ярмолинская, С.А. Сельков // Проблемы репродукции. - 2017. - Т.23, №1. - С. 70-79.

65. Черешнев В.А., Черешнева М.В. Иммунологические механизмы локального воспаления / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, В.Г. Климин и др. // Медицинская иммунология. - 2011. - №6. - С. 557-568.
66. Чижова, М.А. Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин позднего репродуктивного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед наук: М.А. Чижова. - М., 2012. 24 с.
67. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. - М., 2013. - 65 с.
68. Ярмолинская, М.И. Возможности терапии диеногестом 2 мг у больных наружным генитальным эндометриозом / М.И. Колесникова, М.С. Флорова // Журнал акушерства и женских болезней. - 2017. - Т. 66, Т. LXV спец. выпуск - С. 86-87. ISSN 1684-0461
69. Ярмолинская, М.И. Клиника и диагностика генитального эндометриоза / М.И. Ярмолинская, Е.И. Русина, А.Р. Хачатурян [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2016. - №5. – С. 4-21.
70. Adamson, G.D. Endometriosis Fertility Index: is it better than the present staging systems? // Current Opinion in Obstetrics Gynecology. - 2013. - № 25(3). - P. 186-92. DOI: 10.1097/GCO.0b013e32836091da/
71. Adamyan, L.V. Medical and social aspects of endometriosis / L.V. Adamyan, M. M. Sonova, U.S. Tichonova [et al.] // Problem reproduction. - 2011. - Vol. 17, Iss. 6. - P. 78-81.
72. Agarwal, A. Redox considerations in female reproductive function and assisted reproduction: from molecular mechanisms to health implications/ A. Agarwal, S. Gupta, L. Sekhon [et al.] // Antioxid Redox Signal. - 2008. - №10. - P. 1375-1403.
73. Alborzi, S. The impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with unilateral and bilateral endometriomas / S. Alborzi, P. Keramati, M. Younesi [et al.] // Fertility and Sterility. - 2014. - № 101(2). - P. 427-434.

74. Allen, E.G. Maternal age and risk for trisomy 21 assessed by the origin of chromosome nondisjunction: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects / S.B. Freeman // *Hum Genet.* - 2009. - №125(1). - P. 41-52.
75. Bacci, M. Macrophages are alternatively activated in patients with endometriosis and required for growth and vascularization of lesions in a mouse model of disease / M. Bacci, A. Capobianco, A. Monno [et al.] // *Am. J. Pathol.* - 2009. - № 175. - P. 547-556.
76. Barbosa, C.P. OC-125 immunostaining in endometriotic lesion samples / C. P. Barbosa, A. M. de Souza, B. Bianco // *Arch Gynecol Obstet.* – 2010. - Vol. 281, №1. - P. 43–47.
77. Barnes, J. L. Myofibroblast differentiation during fibrosis: role of NAD(P)H oxidases / J. L. Barnes, Y. Gorin // *Kidney Int.* - 2011. - №79. – P. 944-956.
78. Bazot, M. European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis / M. Bazot, N. Bharwani, C. Huchon [et al.] // *Eur Radiol.* - 2016. – P. DOI: 10.1007/s00330-016-4673-z.
79. Bedaiwy, M. A. Abundance and localization of progesterone receptor isoforms in endometrium in women with and without endometriosis and in peritoneal and ovarian endometriotic implants / M. A. Bedaiwy, W. Dahoud, Y. Skomorovska-Prokvolit [et al.] // *Reproductive Sciences.* - 2015. - №22. - P. 1153- 61.
80. Benaglia, L. In vitro fertilization outcome in women with unoperated bilateral endometriomas / L. Benaglia, A. Bermejo, E. Somigliana [et al.] // *Fertil Steril.* - 2013. - № 99. - P. 1714-1719.
81. Beste, M.T. Molecular network analysis of endometriosis reveals a role for c-Jun-regulated macrophage activation / M. T. Beste, N. Pfaffle-Doyle, E.A. Prentice [et al.] // *Sci. Transl. Med.* - 2014. - № 6. – P. 222ra - 216.
82. Bhat, R.G. Laparoscopic cystectomy of endometrioma: Good surgical technique does not adversely affect ovarian reserve / R.G. Bhat, S. Dhulked, A. Ramachandran [et al.] // *J. Hum. Reprod. Sci.* - 2014. - Vol. 7, Iss. 2. -P. 125-129.

83. Boyarskiy, K.Y. Factors determining the ovarian reserve // *Obstetrics and gynecological diseases journal*. - 2009. - Release 2. - P. 65-71.
84. Brosens, I. Endometriosis in adolescents is a hidden, progressive and severe disease that deserves attention, not just compassion / I. Brosens, S. Gordts, G. Benagiano // *Hum Reprod*. - 2013. - №28(8). - P. 2026-2031. doi:10.1093/humrep/det243.
85. Brun, J.L., Fritel X., Aubard Y., Borghese B., et al. Management of presumed benign ovarian tumors: updated French guidelines / J. L. Brun, X. Fritel, Y. Aubard [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2014. - Vol. 183. - P. 52 - 58. DOI: 10.1016/j. ejogrb.2014.10.012.
86. Bryan, N. Reactive oxygen species (ROS) - a family of fate deciding molecules pivotal in constructive inflammation and wound healing / N. Bryan, H. Ahswini, N. Smart [et al.] // *Eur Cell Mater*. - 2012. - №24. – P. 249-265.
87. Canet, B. CDC42-positive macrophages may prevent malignant transformation of ovarian endometriosis / B. Canet, C. Pons, I. Espinosa [et al.] // *Hum Pathol*. – 2012. - №43. – P. 720 –725.
88. Capobianco, A. Endometriosis, a disease of the macrophage / A. Capobianco, P. Rovere-Querini // *Front Immunol*. – 2013. – № 4. – P. 9.
89. Carneiro, M.M. To operate or not to operate on women with deep infiltrating endometriosis (DIE) before in vitro fertilization (IVF) / M. M. Carneiro, L.M.P. Costa, I. Avila // *JBRA Assist. Reprod*. - 2017. - Vol. 21, №2. - P. 120-125.
90. De Ziegler Endometriosis and infertility: pathophysiology and management / B. Borghese, C. Chapron // *Lancet*. 2010. Vol.376, №9742. P.730–738. [et al.] // *Lancet*. - 2010. - №376. - P.730-738.
91. Defrere, S. Insights into iron and nuclear factor-kappa B (NF-kappaB) involvement in chronic inflammatory processes in peritoneal endometriosis / S. Defrere, R. Gonzalez-Ramos, J.C. Lousse [et al.] // *Histol Histopathol*. - 2011. - №26. - P. 1083–1092.

92. Ding, W. The impact on ovarian reserve of haemostasis by bipolar coagulation versus suture following surgical stripping of ovarian endometrioma: a meta-analysis / W. Ding, M. Li, Y. Teng // *Reprod. Biomed. Online*. - 2015. - Vol. 30, №6. - P. 635–642. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.02.012.
93. Ding, X. Detection of mitochondrial biomarkers in eutopic endometria of endometriosis using surfaceenhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry / X. Ding, L. Wang, Y. Ren // *Fertility and Sterility*. – 2010. – Vol. 94, №7. – P. 2528-2530.
94. Dogan, E. Retrospective analysis of follicle loss after laparoscopic excision of endometrioma compared with benign nonendometriotic ovarian cysts / E. Dogan, E. C. Ulukus, E. Okyay [et al.] // *International journal of gynaecology and obstetrics*. - 2011. - Vol. 114, Iss. 2. - P. 124-127.
95. Donnez, K. Fertility preservation in women with ovarian endometriosis/ K. Donnez, J. Squifflet, P. Jadoul [et al.]// *Frontiers in Bioscience (Elite Edition)*. - 2012. - Vol. 1, Iss. 4. - P. 1654-1662.
96. Dorfman, M.F. The use of argon plasma coagulation in surgical treatment of external genital endometriosis / M.F. Dorfman, A. S. Gasparov, V. A. Burlev [et al.] // *Materials XII of All-Russian Scientific Forum “Mother and Child”*. - 2011. – 578 p.
97. Du, Y.B. Endocrine and inflammatory factors and endometriosis-associated infertility in assisted reproduction techniques / Y.B. Du [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet*. – 2013. – Vol. 287, №1. – P. 123-130.
98. Dumesic, D.A. Oocyte environment: follicular fluid and cumulus cells are critical for oocyte health / D. A. Dumesic, D. R. Meldrum, M. G. Katz-Jaffe [et al.] // *Fertil. Steril*. - 2015. - Vol. 103. - P. 303–316.
99. Fourquet, J., Báez L, Figueroa M, Iriarte RI, Flores I. Quantification of the impact of endometriosis symptoms on health-related quality of life and work productivity / J. Fourquet, L. Báez, M. Figueroa [et al.] // *Fertil. Steril*. - 2011. - № 96(1). - P. 107-12. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.04.095. Epub 2011 May 31.

100. Fragouli, E. Altered levels of mitochondrial DNA are associated with female age, aneuploidy, and provide an independent measure of embryonic implantation potential / E. Fragouli, K. Spath, S. Alfarawati [et al.] // PLoS Genet. - 2015. - Vol. 11, №6. - Article ID e1005241.
101. Gasparov, A.S. Efficacy of argon plasma coagulation in obstetrics and gynecology / A.S. Gasparov, V.A. Burlev, M.F. Dorfman [et al.] // Russian Gazette obstetrician-gynecologist. - 2011. - Vol. 2, Iss. 11. - P. 33-37.
102. Gasparov, A.S. Evaluation of ovarian reserve of ovary benign after different types of surgery / A.S. Gasparov [et al.] // Kremlin medicine. Clinical Gazette. - 2014. - №1. - P. 100 -105.
103. Gasparov, A.S. Oncological aspects of ovarian cysts / A.S. Gasparov, K.I. Jordania, Y.G. Payanidi [et al.] // Herald of the Russian Academy of Medical Sciences. - 2013. - №8. - P. 9-13.
104. Gelbaya, T.A. Evidence-based management of endometrioma / T.A. Gelbaya, L.G. Nardo // Reprod. Biomed. Online. - 2011. - №23 (1). - P. 15-24.
105. Ghosh, A. K. PAI-1 in tissue fibrosis / A. K. Ghosh, D. E. Vaughan // J. Cell Physiol. - 2012. - №227. - P. 493–507.
106. Guerriero S. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in the recto-sigmoid: systematic review and meta-analysis / S. Guerriero, S. Ajossa, R. Orozco [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. - 2016. - №47 (3). - P. 281-9.
107. Guerriero, S. Accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in uterosacral ligaments, rectovaginal septum, vagina and bladder: systematic review and meta-analysis / S. Guerriero, S. Ajossa, J.A. Minguez [et al.] // Ultrasound Obstet Gynecol. -2015. - №46 (5). - P. 534-45.
108. Härkki, P. Endometriosis and assisted reproduction techniques / P. Härkki, N. Y. Ann // Acad Sci. -2010. - №1205. - P. 207-213
109. Inacio, P. Synthetic hormone dienogest reduces ovarian-cyst recurrence size and pain, study shows// Endometriosis News. - 2017.

110. Ito, T.E. Magnetic resonance imaging correlation to intraoperative findings of deeply infiltrative endometriosis / T. E. Ito, E. D. Abi Khalil, M. Taffel [et al.] // *Fertil Steril.* - 2016. - C.53-54 pii: S0015-0282(16): 629473. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.024 [Epub ahead of print]
111. Jomova, K. Importance of iron chelation in free radical-induced oxidative stress and human disease / K. Jomova, M. Valko // *Curr Pharm Des.* - 2011. - №17. - P. 3460-3473.
112. Jordanidze, D.O. The state of ovarian reserve in some forms of functional infertility / D. O. Jordanidze, T. A. Nazarenko, E. R. Durinyan [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynecology.* - 2010. - №5. P. 25-31.
113. Kavtadze, E.V. Morpho-functional state of the ovaries for endometriosis before and after conserving surgery // Thesis abstract Ph.D., 2014.
114. Kavtadze, E.V. Ovarian reserve and reproductive function in patients after laparoscopic cystectomy for benign ovarian tumors / E.V. Kavtadze, D.A. Safronova, A.A. Solomatina [et al.] // *Bulletin of the Russian State Medical University.* - 2011. - №2. - P. 124-127.
115. Lopes, Dias J. The shading sign: is it exclusive of endometriomas? / Dias J. Lopes, F. Veloso Gomes, R. Lucas [et al.] // *Abdom Imaging.* - 2015. - №40 (7). - P. 2566-72. DOI: 10.1007/s00261-015- 0465-1.
116. Lousse, J.C. Iron storage is significantly increased in peritoneal macrophages of endometriosis patients and correlates with iron overload in peritoneal fluid / J.C. Lousse, S. Defrere, A. Van Langendonck [et al.] // *Fertil Steril.* – 2009. - №91. – P. 1668–1675.
117. Matsuzaki, S. Oxidative stress status in normal ovarian cortex surrounding ovarian endometriosis / S. Matsuzaki, B. Schubert // *Fertil Steril.* - 2010. - №93. - P. 2431-2432.
118. Meola, J. Differentially expressed genes in eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis / J. Meola [et al.] // *Fertil. Steril.* - 2010. - Vol. 93, №6. - P. 1750-1773.

119. Mircea, O. Fertility outcomes after ablation using plasma energy versus cystectomy in infertile women with ovarian endometrioma: a multicentric comparative study / O. Mircea, L. Puscasiu, B. Resch [et al.] // J. Minim. Invasive Gynecol. - 2016. - Vol. 23, №7. - P. 1138-1145. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.08.818.
120. Molly, C. Ovarian endometrioma: guidelines for selection of cases for surgical treatment or expectant management / C. Molly, F. Jennifer, A. Ashok// Expert Rev. Obstet. Gynecol. - 2013. - Vol. 8, №1. - P. 29-55.
121. Muzii, L. Comparison between the stripping technique and the combined excisional/ablative technique for the treatment of bilateral ovarian endometriomas: a multicentre RCT / L. Muzii, C. Achilli, V. Bergamini [et al.] // Hum. Reprod. - 2016. - Vol. 31, №2. - P. 339-344.doi: 10.1093/humrep/dev313.
122. Nap, A.W. Theories on the pathogenesis of endometriosis/ A.W. Nap, L.C. Giudice, J.L. Evers [et al.]//Endometriosis: science and practice / A.W. Nap, L.C. Giudice, J.L. Evers [et al.] //Uk: Wiley-Blackwell, Chichester; West Sussex, Blackwell. – 2012. –P. 42- 53.
123. Nguyen, T.T. Immunohistochemical analysis of the effect of dienogest on ovarian endometriotic cysts / T. T. Nguyen, T. Hachisuga, R. Urabe [et al.] // J. UOEH. - 2016. - Vol. 38, №4. - P. 271-278.
124. Nisenblat, V. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis / V. Nisenblat [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. -p.doi: 10.1002/14651858.CD012179.
125. Opoien, H.K. Do endometriomas induce an inflammatory reaction in nearby follicles? / H. K. Opoien, P. Fedorcsak, A. Polec [et al.] // Human Reprod. - 2013. - №28. - P. 1837–1845.
126. Polec, A. Cellular interaction regulates interleukin-8 secretion by granulosa-lutein cells and monocytes/macrophages / A. Polec, T. Tanbo, P. Fedrocsak // Am. J. ReprodImmunol. - 2009. - № 61. - P. 85-94.

127. PPE Specification Labeling Specification 038390 Surgicel original / Surgicel nu-knit / Surgicel fibrillary us ifu. 2013.-№1- p.3 URL:http://medteck.ru/katalog/rashodnyie_materialyi066687100
128. Rivera, A., Mavila, A., Bayless, K.J., et al. Названиестатьи / A. Rivera, A. Mavila, K.J. Bayless [et al.] // Cell. and Mol. Life Sci. - 2006. - №12. - P. 1425.
129. Riviello, Ch. Regression of a large endometrioma after treatment with dienogest / Ch. Riviello, M. Cozzolino, D. Pavone// JFIV Reprod. Med. Genet. - 2016. - Vol. 4, №1. - Article ID 1000168.
130. Sahin, C. Which should be the preferred technique during laparoscopic ovarian cystectomy: hemostatic sutures or bipolar electrocoagulation? A randomized controlled prospective study of long-term ovarian reserve / C. Sahin, A. Akdemir, A.M. Ergenoglu [et al.] // Reprod. Sci. - 2017. - Vol. 24. - P. 393-399.pii: 1933719116657195. DOI: 10.1177/1933719116657195.
131. Saito, A. Involvement of mesosalpinx in endometrioma is a possible risk factor for decrease of ovarian reserve after cystectomy: a retrospective cohort study A. Saito, A. Iwase, T. Nakamura, S. Osuka [et al.] // Reproductive Biology and Endocrinology. - 2016. - Vol.14. - P. 72. DOI:[10.1186/s12958-016-0210-9](https://doi.org/10.1186/s12958-016-0210-9)
132. Samarakoon, R. TGF-beta signaling in tissue fibrosis: redox controls, target genes and therapeutic opportunities / R. Samarakoon, J.M. Overstreet, P.J. Higgings// Cell Signal. - 2013. - №25. - P.264-268.
133. Sampson, J.A. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary// Arch Surg. - 1921. - №3. - P.245-323.
134. Sanchez, A. M. Endometriosis as a detrimental condition for granulosa cell steroidogenesis and development: from molecular alterations to clinical impact / A. M. Sanchez, E. Somigliana, P. Vercellini [et al.]// J. Steroid Biochem. Mol. Biol. - 2016. - Vol. 55. - P. 35-46.
135. Sanchez, A.M. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature / A. M. Sanchez, V.S. Vanni, L. Bartiromo [et al.] // J. Ovarian Res. - 2017. - Vol. 10, №1. - P. 43.

136. Sanchez, A.M. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary / A. M. Sanchez, P. Vigano, E. Somigliana [et al.] // Hum. Reprod. Update. - 2014. - Vol. 2. - P. 217-230.
137. Sanchez, A.M. The endometriotic tissue lining the internal surface of endometrioma: hormonal, genetic, epigenetic status, and gene expression profile / A. M. Sanchez, P. Viganò, E. Somigliana [et al.] // Reprod Sci. - 2014. - №22 (4). - P. 391-401. DOI:10.1177/1933719114529374.
138. Sanchez, A.M. The WNT/ β -catenin signaling pathway and expression of survival promoting genes in luteinized granulosa cells: endometriosis as a paradigm for a dysregulated apoptosis pathway / A. M. Sanchez, P. Vigano, F. Quattrone [et al.] // Fertil. Steril. - 2014. - Vol. 101. - P. 1688-1696.
139. Signorile, P.G. New evidence of the presence of endometriosis in the human fetus / P.G. Signorile, F. Baldi, R. Bussani [et al.] // Reprod Biomed Online. - 2010. - №21(1). - P. 142-147.
140. Slot, K.A. Estrous cycle dependent changes in expression and distribution of Fas, Fas ligand, Bcl-2, Bax, and pro- and active caspase-3 in the rat ovary/ K.A. Slot, M. Voorendt, M. Boer-Brouwer [et al.] // J. Endocrinol. - 2006. - Vol. 188, №2. - P. 179.
141. Somigliana, E. Surgical measures for endometriosis-related infertility: a plea for research / E. Somigliana, L. Benaglia, P. Vigano` [et al.] // Placenta. - 2011. - №32. P. 238-242.
142. Suzuki, S. MR findings of ruptured endometrial cyst: comparison with tubo-ovarian abscess / S. Suzuki, M. Yasumoto, R. Matsumoto [et al.]// Eur. J. Radiol. - 2012. - № 81 (11). - P. 3631-7.
143. Tanaka, Y.O. MRI of endometriotic cysts in association with ovarian carcinoma / Y.O. Tanaka, S. Okada, T. Yagi [et al.] // AJR Am. J. Roentgenol. - 2010. - №194 (2). - P. 355-61.

144. Twisk, M. No beneficial effect of preimplantation genetic screening in women of advanced maternal age with a high risk for embryonic aneuploidy/ M. Twisk, S. Mastenbroek S. // Hum Reprod. 2008. - № 23(12). - P. 2617-2621.
145. Unlu, C. Ovarian cystectomy in endometriomas: combined approach/ C. Unlu, G. Yildirim // J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc. - 2014. - Vol. 15, №3. - P. 177-189.
146. Velasco, I. Interleukin-6 and other soluble factors in peritoneal fluid and endometriomas and their relation to pain and aromatase expression / I. Velasco, P. Acien, A. Campos [et al.] // J. Reprod Immunol. - 2010. - №84. – P. 199-205.
147. Vercellini, P. The ‘incessant menstruation’ hypothesis: a mechanistic ovarian cancer model with implications for prevention / P. Vercellini, P. Crosignani, E. Somigliana [et al.] // Hum Reprod. - 2011. - №26. - P. 2262-2273.
148. Viganò P. Unravelling the ovarian endometrioma pathogenesis: The long and winding road across the various theories / P. Viganò, V. Vanni, L. Corti [et al.] // J. of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. - 2013. - № 5(2). - P. 62- 67. DOI: 10.5301/je.5000156.
149. Yamaguchi, K. Contents of endometriotic cysts, especially the high concentration of free iron are a possible cause of carcinogenesis in the cysts through the iron-induced persistent oxidative stress / K. Yamaguchi, M. Mandai, S. Toyokuni [et al.] // Clin Cancer Res. - 2008. - №14. - P. 32-40.
150. Yang, Y. Reactive oxygen species in the immune system / Y. Yang, A.V. Bazhin, J. Werner [et al.] // Int. Rev. Immunol. - 2013. - №3. - P. 249-270.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Публикации в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ:

1. Соколова Е.И., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Батмен С.К. Показатели овариального резерва, про- и антиоксидантной системы, цитокинового статуса периферической крови и перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриоидными кистами яичников. Кубанский научный медицинский

- вестник. 2019;26(1):138-145. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-1-138-145>
2. Соколова Е.И., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Томина О.В. Влияние различных методов эндохирургического гемостаза на овариальный резерв при энуклеации эндометриоидных кист у пациенток позднего репродуктивного возраста. Электронный журнал Современные проблемы науки и образования. 2018;5: URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28182> (дата обращения: 06.11.2018).
 3. Соколова Е.И., Куценко И.И., Кравцова Е.И., Батмен С.К. Протективная роль рекомбинантного IL-2 в комплексной терапии эндометриоидных кист яичников у пациенток позднего репродуктивного возраста. Медицинский вестник Юга России. 2019;10(2):29-34.
 4. Соколова Е.И., Куценко И.И., Кравцов И.И. Цитокиновый баланс перитонеальной жидкости у пациенток позднего репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников. / 11-й общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»; 8-11 сентября, 2018; Сочи.
 5. Соколова Е.И., Куценко И.И., Кравцов И.И. Состояние оксидантно-антиоксидантной системы перитонеальной жидкости и овариального резерва у пациенток с эндометриоидными кистами. / 11-й общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»; 8-11 сентября, 2018; Сочи.
 6. Соколова Е.И., Куценко И.И., Крутова В.А., Кравцова Е.И., Кокарева А.Г. Опыт применения рассасывающегося гемостатического материала при цистэктомии эндометриоидных кист яичников в позднем репродуктивном возрасте. / XIX Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя» и VI съезд акушеров-гинекологов России; 26-28 сентября, 2018; Москва.
 7. . Соколова Е.И., Куценко И.И., Кравцов И.И., Томина О.В. Послеоперационная динамика цитокинового баланса у пациенток позднего репродуктивного

возраста с эндометридными кистами яичников. / Международный конгресс «Оперативная гинекология - новые технологии»; 24-27 октября, 2018; Санкт-Петербург.