

*На правах рукописи*

**Соколова Екатерина Игоревна**

**ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ  
ЯИЧНИКОВ У ПАЦИЕНТОК ПОЗДНЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО  
ВОЗРАСТА**

14.01.01 – акушерство и гинекология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Волгоград – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель: Куценко Ирина Игоревна,**  
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Ермолова Наталья Викторовна,** доктор медицинских наук, доцент, начальник акушерско-гинекологического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Артымук Наталья Владимировна,** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.10 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131, ЮФО, Волгоградская область, г. Волгоград, площадь Павших борцов, 1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, сайт: <http://www.volgmed.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета 208.008.10  
доктор медицинских наук,  
профессор

Селихова Марина Сергеевна

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

**Актуальность темы диссертации.** Эндометриоидные кисты яичников (ЭКЯ) являются одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии (Адамян Л.В., 2013). Важность рассматриваемой проблемы определяется, в том числе снижением овариального резерва (ОР), что влечет за собой нарушение генеративной функции (Alborzi S, 2014). Это определяет особую актуальность вопросов ведения и лечения больных с ЭКЯ в позднем репродуктивном периоде, который характеризуется физиологическим снижением ОР. Любое хирургическое вмешательство при данной патологии приводит к усугублению снижения ОР. В связи с этим представляет интерес исследование про- и антиоксидантной системы, а также цитокинового профиля до и после оперативного лечения в аспекте сохранения ОР и оптимизации терапии с точки зрения сохранения овариального резерва у больных с ЭКЯ позднего репродуктивного возраста.

**Степень разработанности проблемы.** Большинство авторов утверждают, что ЭКЯ, в отличие от доброкачественных кист, негативно влияют на функциональное состояние яичников (Дублинская Е.Д. и др., 2015, Carneiro M.M., 2017, Molly C., 2013, Sanchez A.M., et al., 2017). Практически однозначно постулируется снижение ОР после хирургического удаления ЭКЯ (Дубининская Е.Д. и др., 2015, Brun J.L., 2014). Во многом эти повреждения инициируются необходимостью гемостаза при энуклеации ЭКЯ. Оригинальных исследований, касающихся степени влияния применения ГСМ на ОР при энуклеации ЭКЯ, не найдено. Неоднозначен вопрос о влиянии на ОР у пациенток с удаленной ЭКЯ терапии в послеоперационном периоде (Dorfman M.F et al., 2014, Gasparov A.S. et al., 2011). Практически не обнаружено 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 к развитию ятрогенной преждевременной менопаузы, а своевременная патогенетически обоснованная 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 эндометриоидными кистами яичников в позднем репродуктивном возрасте (ПРВ).
2. Оценить параметры ПОЛ/АОС и цитокинового профиля перитонеальной жидкости (ПЖ) и периферической крови (ПК) у исследуемого контингента пациенток, как факторов, влияющих на овариальный резерв.
3. Установить влияние на ОР цистэктомии с использованием различных методов хирургического гемостаза при энуклеации ЭКЯ у пациенток ПРВ.
4. Оценить влияние различных методов хирургического гемостаза на состояние про- и антиоксидантной системы и цитокиновый профиль ПЖ и ПК у пациенток с эндометриоидными кистами яичников в позднем репродуктивном возрасте.
5. Разработать патогенетически обоснованную комплексную терапию эндометриоидных кист яичников, направленную на сохранение ОР у больных позднего репродуктивного возраста.

**Научная значимость исследования** определяется впервые доказанными следующими положениями:

- состояние про- и антиоксидантной системы ПК и ПЖ у больных с ЭКЯ не зависит от возраста пациенток и характеризуется интенсификацией процессов перекисного окисления с развитием явлений окислительного стресса;
- провоспалительный дисбаланс цитокинового профиля ПК и ПЖ у пациенток с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте усугубляется снижением реализации иммунореактивности, обеспечиваемой инертностью выработки интерлейкина-2;
- при энуклеации ЭКЯ в ПРВ, по сравнению с пациентками репродуктивного возраста, применение энергозависимого интраоперационного гемостаза (биполярная коагуляция (БПК), аргоноплазменная коагуляция (АПК)) интенсивнее усиливает проапоптотическое влияние с замедлением регенеративно-восстановительных реакций, потенцирующих снижение ОР;
- применение интраоперационно гемостатического материала, изготовленного по методу контролируемого окисления восстановленной целлюлозы (ГСМ), вызывает

наименьшие сдвиги в системах ПОЛ/АОС и цитокиновом балансе у всех пациенток с ЭКЯ, однако у пациенток ПРВ они достоверно значимо выражены;

- восполнение исходного дефицита интерлейкина -2 IL2 в раннем послеоперационном периоде модулирует сниженную иммунореактивность организма и уменьшает интенсивность окислительного стресса у пациенток с ЭКЯ в ПРВ;

- применение рекомбинантного IL2 в терапии ЭКЯ в ПРВ позволяет практически на исходном уровне сохранять ОР.

**Практическая значимость исследования** обусловлена тем, что на основании полученных результатов практическому здравоохранению предложена терапия ЭКЯ, направленная на сохранение ОР пациенток позднего репродуктивного периода: интраоперационно целесообразно использовать ГСМ и по возможности отказаться от применения энергозависимых методов гемостаза; базовую адьювантную терапию диеногестом следует сочетать с иммуномодулирующей терапией рекомбинантным IL2. Результаты исследования внедрены в работу гинекологического отделения клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России г. Краснодара, ГБУЗ "НИИ-ККБ №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края и ГБУЗ Родильного дома г. Краснодара. Материалы исследования включены в учебный процесс для студентов, клинических ординаторов и аспирантов на кафедре акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

**Методология и методы исследования.** Методологически исследование проводилось по принципу проспективного когортного с рандомизацией по критерию возраста (поздний репродуктивный и репродуктивный). В соответствии с дизайном исследования обследовано 257 пациенток. Включение пациенток в клиническое исследование проводилось после получения информированного согласия и протоколировалось по стандартам Этического комитета РФ.

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

**Критериями исключения из исследования:** рецидив ЭКЯ, распространенные и инфильтративные стадии перитонеального эндометриоза;

пациентки с миомой матки и аденомиозом II-IV степени; доброкачественная опухоль яичников другой этиологии; подозрение на малигнизацию; наличие экстрагенитальной патологии в стадии обострения; проведенное в интервале 6 месяцев до исследования гормональное или противовоспалительное лечение. Изначально 190 пациенток с ЭКЯ были разделены на 2 клинические группы методом стратифицированной случайной выборки по критерию возраста. 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. Выделение позднего репродуктивного возраста связано с выявленным постепенным снижением функции репродуктивной системы уже после 30 лет (Чижова М.А., 2012, Гошовская С.В., 2009; Allen E., 2009). Всем пациенткам была произведена энуклеация ЭКЯ с применением различных методов интраоперационного гемостаза (БПК, АПК, ГСМ). После наблюдения за пациентками проводилось в течение года на фоне терапии диеногестом (2 мг ежедневно в течение 6 месяцев, начиная с 5 суток послеоперационного периода). В дальнейшем набрана группа из 32 пациенток с ЭКЯ в ПРВ, и применена вновь разработанная терапия (энуклеация ЭКЯ с применением ГСМ, терапия диеногестом в течение 6 месяцев и внутривенное капельное введение рекомбинантного IL2 (Ронколейкин) в дозе 0,5 мг в 400 мл 0,9% раствора хлорида натрия интраоперационно и далее двукратно на 3 и 5 сутки послеоперационного периода), оценена эффективность терапии. Сформированы следующие клинические группы:

- 1 группа - 98 пациенток в ПРВ (старше 35 лет).

Подгруппы: - 1 (БПК), n = 32 применение БПК; 1 (АПК), n = 35 интраоперационное применение АПК; 1 (ГСМ), n = 31 применение ГСМ.

- 2 группа - 92 пациентки в репродуктивном возрасте (РВ) (18-34 года).

Подгруппы: 2 (БПК), n = 30 применение БПК; 2 (АПК), n = 32 применение АПК; 2 (ГСМ), n = 30 применение ГСМ.

- 3 группа (контроль) - 35 здоровых фертильных женщин (старше 35 лет), поступивших на хирургическую стерилизацию по социальным показаниям.

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

### Проспективное исследование

Пациентки с впервые выявленной односторонней ЭКЯ (4-7 см), n = 190

Исследования: клиничко-лабораторное, ультразвуковое; гормональный профиль, овариальный резерв, исследование исходного цитокинового статуса и системы ПОЛ/АОС периферической крови и перитонеальной жидкости.

### Клинические группы

1 группа n = 98,  
поздний репродуктивный возраст (ПРВ)(старше 35 лет)

2 группа, n = 92,  
репродуктивный возраст (РВ)  
(18-34 года)

3 группа (контроль), n = 35,  
здоровые фертильные женщины (старше 35 лет),  
поступившие на плановую хирургическую  
стерилизацию

**Исследования перед энуклеацией ЭКЯ:** клиничко-лабораторное, ультразвуковое; гормональный профиль, овариальный резерв, исследование исходного цитокинового статуса и системы ПОЛ/АОС периферической крови и перитонеальной жидкости

### Деление на подгруппы с зависимости от метода гемостаза

1(БПК), (ПРВ),  
n = 32  
гемостаз с  
помощью  
биполярного  
электрода

1(АПК), (ПРВ),  
n = 35  
гемостаз  
аргоноплазменной  
энергией

1(ГСМ) (ПРВ),  
n = 31,  
гемостатический  
материал

2(БПК) (РВ),  
n = 30  
гемостаз с  
помощью  
биполярного  
электрода

2(АПК) (РВ),  
n = 32  
гемостаз  
аргоноплазменной  
энергией

2(ГСМ)(РВ),  
n = 30,  
гемостатический  
материал

**Исследования после энуклеации ЭКЯ:** клиничко-лабораторное, ультразвуковое; гормональный профиль, овариальный резерв, исследование цитокинового статуса и системы ПОЛ/АОС периферической крови в динамике в течение 12 месяцев и перитонеальной жидкости - в первые сутки после операции.

### Разработка комплексной терапии ЭКЯ, направленная на сохранение овариального резерва у больных ПРВ

4 группа (ГСМ+IL2),  
(ПРВ), n = 32 применение гемостатического материала и использование рекомбинантного IL2

Группа сравнения:  
1(ГСМ), (ПРВ), n = 31, гемостатический материал

**Исследования после энуклеации ЭКЯ:** клиничко-лабораторное, ультразвуковое; гормональный профиль, овариальный резерв, исследование цитокинового статуса и системы ПОЛ/АОС периферической крови в динамике в течение 12 месяцев и перитонеальной жидкости - в первые сутки после операции.

Оценка эффективности предложенной терапии

На предоперационном этапе проводили стандартное обследование и опрос пациенток с ЭКЯ, используя регламентируемые общеклинические и специальные методы обследования, согласно Приказу МЗ РФ от 1 ноября 2012 года №572н. Диагноз ЭКЯ выставлялся на основании ультразвуковых критериев, у части больных было проведено МРТ органов малого таза для уточнения характера и локализации кисты (при помощи магнитно-резонансного томографа МР-томографа Brivo MR 355). Сонографию выполняли на 5-7 дни менструального цикла («Toshiba Arlio 500») с ЦДК и оценкой индекса резистентности яичниковой артерии. Проводился подсчет фолликулов, определялся объем ткани здорового яичника и здоровой ткани пораженного яичника. Забор ПК осуществлялся перед операцией и в динамике наблюдения через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после операции, ПЖ интраоперационно - перед началом проведения манипуляций и в первые сутки послеоперационного периода по дренажу перед его удалением. Исследовались параметры гормонального профиля, овариального резерва (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон, антимюллеров гормон (АМГ) и ингибин-β), 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). Рассчитывался провоспалительный индекс (ПВИ) как результат отношения IL6/IL10 и интегральный показатель «окислительной активности», как отношение МДА/СОД. Гормональный профиль определяли методом ИФА. Сниженным овариальным резервом, согласно критериям ESHRE, принимался уровень АМГ 0,5-1,1 нг/мл, и наличие 5-7 антральных фолликулов. Цитокиновый профиль (L10, IL6, IL2, TNF-α) определялся методом ИФА (ASCENT, Финляндия) ДК определялись методом Плацера, малоновый диальдегид (МДА) - по методу T. Yoshioka et al. (1979) в модификации Е.Е. Дубининой и др. (1984). Активность СОД - по методу F. Rainer (1975). Оперативное вмешательство выполняли на оборудовании фирмы Karl Storz. Проводилась лапароскопическая энуклеация ЭКЯ. При осуществлении гемостаза изолированно использовались: биполярная коагуляция (электрохирургический высокочастотный аппарат AUTOCON II 400 Karl Storz); аргоноплазменная коагуляция (универсальная энергетическая платформа FORCE TRIAD™ с блоком



подачи аргона) и нетканый многослойный материал из окисленной регенерированной целлюлозы (Surgicel fibrillar).

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Снижение параметров ОР 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 IL2.
2. Наименьшие сдвиги в системах ПОЛ/АОЗ, цитокиновом балансе и ОР наблюдаются при применении ГСМ.
3. Применение рекомбинантного IL2 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.

**Степень достоверности и апробация работы.** Научные положения диссертации обеспечены эмпирической базой, 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 статистических методов.

Материалы диссертационного исследования были представлены на 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 конференции «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 в практику работы гинекологических отделений клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, ГБУЗ Родильный дом г. Краснодара, активно используются в учебном процессе студентов, ординаторов, аспирантов на кафедрах акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ, 3 из них - в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, списка сокращений, приложений и списка литературы, который содержит 69 отечественных работ и 81 зарубежную. Работа изложена на 186 страницах машинописного текста. Диссертация иллюстрирована 35 таблицами и 38 рисунками.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Результаты исследования и их обсуждение.** При оценке жалоб и анамнеза у данного контингента пациенток было выявлено, что как в РВ, так и в ПРП преобладали следующие симптомы в равных долях: болевой синдром различной степени выраженности - у 91,8% пациенток 1 группы и у 91,5% пациенток 2 группы, бесплодие зафиксировано у 17,3% пациенток 1 группы и у 14,9% 2 группы, дисменорея - у 68,4% пациенток 1 группы и у 59,6% пациенток 2 группы, диспареуния - 48,0% и 44,7% соответственно, нарушение менструального цикла - 21,4% и 20,2% соответственно. Эхографический диагноз ЭКЯ устанавливался на основании визуализации стенок кисты неодинаковой толщины (местами до 7-8 мм), мелкоячеистой структуры внутрикистозных включений со стенкой ячеек не более 1,5 мм, при низкой эхоплотности и наличия жидкости в просвете ячеек. Диагноз при дальнейшем обследовании был подтвержден гистологически.

Выявлено, что у пациенток с ЭКЯ 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 -  $0,54 \pm 0,03$ ,  $p < 0,05$ . При оценке

фолликулогенеза у пациенток с ЭКЯ в интактном контрлатеральном яичнике у 63,3% пациенток 1 группы и у 62,7% пациенток 2 группы отмечено отсутствие созревания фолликула и последующей овуляции. Уровень центральных и периферических гормонов не превышал референсных значений для данной возрастной группы. При этом соотношение Э2/Пр у пациенток с наличием ЭКЯ в 3,2 раза больше, чем у пациенток контроля, что обеспечивает относительную гиперэстрогемию 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.,  $p < 0,01$ ).

При оценке гормональных параметров ОР (табл.) 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 3 группой ( $8,2 \pm 1,6$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). Уровень ингибина  $\beta$  у пациенток 1 группы также был статистически значимо 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 контроля, но по модулю эти различия было меньше, чем у пациенток 1 группы,  $p < 0,05$  (табл. 1). Суммарный объем здоровой яичниковой ткани (VZ) составил в среднем  $12,8 \pm 2,7$  см<sup>3</sup> в группах пациенток с ЭКЯ, против  $18,3 \pm 1,0$  см<sup>3</sup> в контрольной группе. При УЗИ у пациенток I группы ЧАФ<sub>1</sub> в среднем составило  $3,2 \pm 2,1$ , что показало статистически значимую разницу с пациентами 2 группы -  $4,3 \pm 2,1$  и 3 группы (контроль) -  $9,2 \pm 1,5$ ,  $p < 0,05$ . ЧАФ<sub>2</sub> было высоко 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,  $p < 0,01$ . Таким образом, несмотря на отсутствие изменения центральных (ФСГ) периферических (эстрадиол) гормонов в сыворотке крови у пациенток с ЭКЯ, отмечено достоверно значимое уменьшение параметров ОР, непосредственно связанных с функционированием фолликулярного аппарата яичников у пациенток всех возрастных категорий. При этом максимальное их снижение наблюдалось при наличии ЭКЯ в ПРВ.

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. Выявлено, что состояние про- и антиоксидантной систем ПК и ПЖ у

больных с ЭКЯ характеризуется интенсификацией процессов перекисного окисления с развитием явлений окислительного стресса. Степень выраженности возникающих изменений не зависит от возраста пациенток.

ПВИ ПК подтвердил преобладание провоспалительного компонента в цитокиновом профиле у пациенток с ЭКЯ, вне зависимости от возраста пациенток, 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 (контроль),  $p < 0,005$  к контролю. При этом межгрупповой разницы в 1 и 2 группах по уровню провоспалительных и противовоспалительных цитокинов отмечено не было. Уровень регуляторного цитокина IL2 у пациенток с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте 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 от уровня IL2 в 3 группе ( $2,8 \pm 0,2$  пкг/мл,  $p < 0,001$ ).

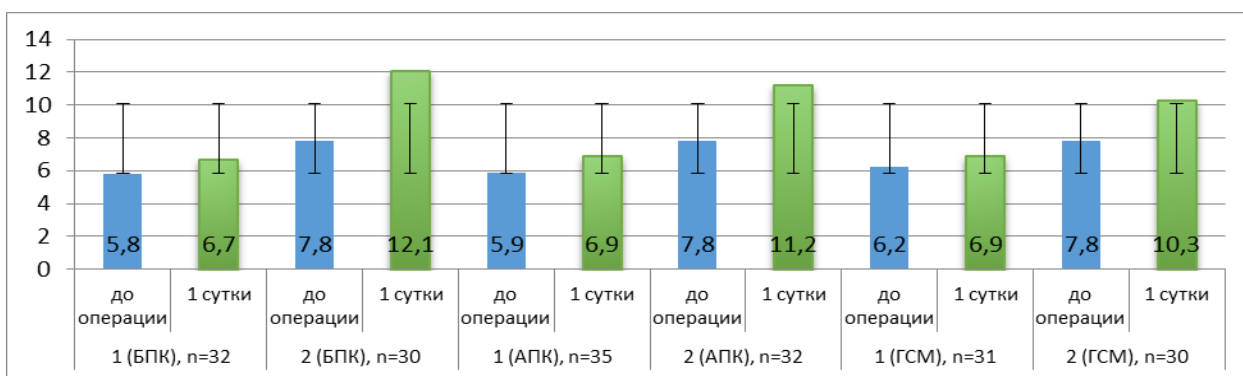


Рис. 1 Динамика IL2 в перитонеальной жидкости в зависимости от метода эндоваскулярной коагуляции.

При анализе показателей цитокинового профиля ПЖ в отношении провоспалительных цитокинов прослеживалась тенденция, подобная показателям ПК (рис. 1,2).

У пациентов с ЭКЯ позднего репродуктивного возраста наблюдается выраженный дисбаланс цитокинового профиля периферической крови, характеризующийся повышением провоспалительной активности и снижением реализации иммунореактивности, обеспечиваемой IL2.

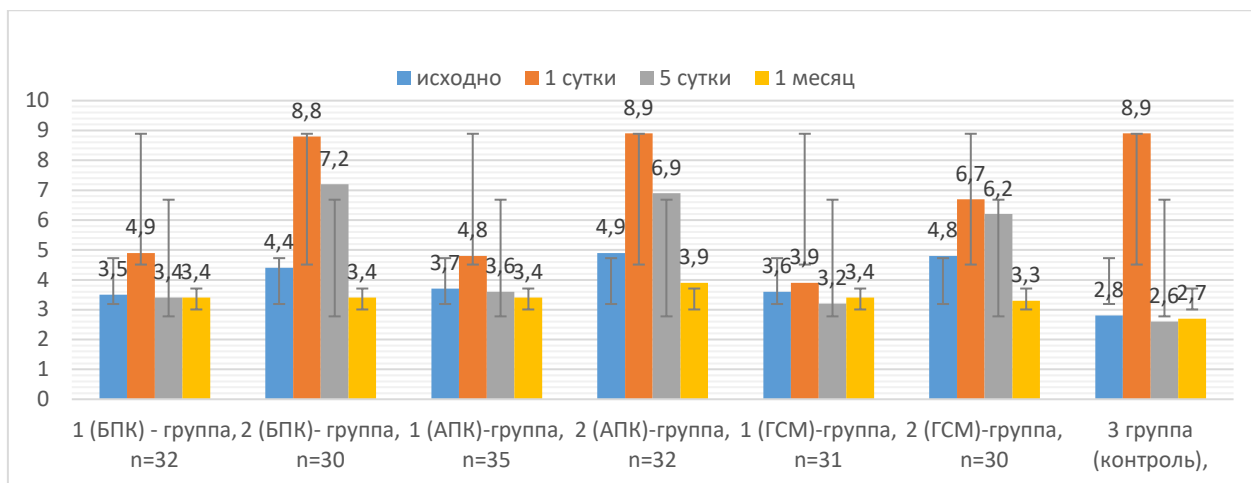


Рис. 2. Динамика показателей IL2, пкг/мл в течение месяца послеоперационного периода после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ в зависимости от возраста пациенток и способа интраоперационного гемостаза.

Полученные нами результаты сравнительного анализа динамики количественных продуктов ПОЛ и АОС ПЖ показали, что на фоне исходного дисбаланса системы в раннем послеоперационном периоде наблюдалось нарастание окислительного стресса, резкое повышение уровней как молекулярных продуктов ПОЛ, 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.

Отмечено, что при энуклеации ЭКЯ усугубляется системный и местный дисбаланс в системе цитокинов. Однако при энергозависимом интраоперационном гемостазе (БПК, АПК) 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 $\alpha$  и их антагониста IL10. Усугубление дисбаланса в системе цитокинов и ПОЛ-АОС приводит к патофизиологическим сдвигам, следствием которых становится накопление токсических метаболитов, ишемический некробиоз в периоперационной зоне с нарушением тканевого ремоделирования. Усиление проапоптических влияний и замедление регенеративно-восстановительных реакций может играть определяющую роль в глубоком снижении ОР яичников у пациенток позднего репродуктивного возраста. Наименьшие сдвиги у больных позднего репродуктивного возраста в системах

ПОЛ/АОС и цитокиновом балансе, и, как следствие, снижении ОР наблюдаются при применении ГСМ. При этом у пациенток позднего репродуктивного возраста выявлен возвратный характер провоспалительного выража цитокинов и дефицитарность регуляторных механизмов, определяемых уровнем IL2.

Для анализа степени снижения ОР под влиянием вышеуказанных факторов в послеоперационном периоде в динамике в оперированном и интактном яичниках изучали эхографические показатели ОР и фолликулогенез через 12 месяцев. В качестве биохимических критериев ОР анализировали уровень АМГ и ингибина.

На основе длительного наблюдения установлено, что цистэктомия ЭКЯ 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- $\beta$  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 БПК (выраженная интраоперационная травма яичника) и минимально при применении ГСМ у пациенток независимо от возраста.

В качестве иммуностропной терапии нами был выбран рекомбинантный интерлейкин IL2 (Ронколейкин), позволяющий скорректировать дефицитарность регуляторных систем с арреактивность выработки IL2 у пациенток позднего репродуктивного возраста. С целью оценки повышения эффективности терапии ЭКЯ у пациенток позднего репродуктивного возраста нами была сформирована 4 (ГСМ+IL2) группа из 32 пациенток, которым после проведения энуклеации ЭКЯ и гемостаза с применением ГСМ была назначена патогенетически обоснованная терапия, включающая внутривенное капельное введение рекомбинантного IL2 дозе 0,5 мг в 400 мл инъекционного изотонического раствора хлорида натрия и далее двукратно на 3 и 5 сутки послеоперационного периода. Всего три введения - на курс.

Сравнение течения послеоперационного периода, динамики клинико-лабораторных данных, показателей, определяющих эндотоксикацию и цитокиновый баланс ПЖ и ПК, проводилось с пациентками 1 (ГСМ) группы, у которых после энуклеации кисты с использованием ГСМ 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 (кетонал). На 5 сутки послеоперационного периода все пациентки начинали прием диеногеста и продолжали его в течение 6 месяцев по 2 мг ежедневно.

У всех пациенток послеоперационный период протекал гладко, жизнеугрожающих и гнойных осложнений не наблюдалось. Больные были активизированы в 1 сутки послеоперационного периода. Уровень послеоперационной боли 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. 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 ( $p > 0,01$ ).

Температурная реакция в послеоперационном периоде отсутствовала у 58,9% пациенток I группы и 53,1% пациенток 4 группы (средний показатель  $36,6 \pm 1,2$  °C). У 33,2% пациенток 1 группы и у 25% пациенток 4 группы наблюдалась субфебрильная температура (в среднем  $37,2 \pm 0,2$ ), Повышение температуры тела от 37,5 °C и до 38 °C отмечено у 2 пациенток (6,2%) 1 группы и у 8 (15,6%) пациенток 4 группы (в среднем  $37,7 \pm 0,2$  ( $p > 0,01$ )). Отмечено повышение температуры тела выше 38 °C 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 °C ( $p < 0,05$ ).

Уровень лейкоцитов ПК 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 (ГСМ+IL2) группы с максимальным повышением в 1 сутки после операции (до  $12,3 \pm 0,7 \cdot 10^6/\text{л}$ ). Результаты анализа СОЭ выявили подобные тенденции.

Пациентки обеих групп выписаны домой на амбулаторное лечение под наблюдение врача женской консультации на 5-6 сутки послеоперационного периода, что совпало со средним количеством койко-дней у пациенток данного контингента.

Таким образом, на 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 можно связать с иммуностимулирующим эффектом, обусловленным интерлейкином-2. При этом на фоне применения интерлейкина-2 не наблюдалось клинического ухудшения течения послеоперационного периода и удлинения времени пребывания в стационаре.

При анализе продуктов ПОЛ/АОС ПЖ выявлено, что при применении рекомбинантного IL2 в 1 сутки послеоперационного периода наблюдается статистически значимое ( $p < 0,05$ ), по сравнению с исходными данными, увеличение 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. Уровень МСМ, E280, у.е. ОП в ПЖ статистически значимо не отличался в сравнении с исходными данными и результатами пациенток 1 (ГСМ) группы и составил  $0,4 \pm 0,2$  у.е.,  $p > 0,01$ . При этом отмечено увеличение уровня СОД в 4 (ГСМ) группе до  $7,2 \pm 0,5$  ед/мл против  $5,8 \pm 0,9$  ед/мл исходно, в отличие от 1 (ГСМ) группы, где 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 ПЖ с его снижением по сравнению с исходными параметрами ( $1,1 \pm 0,5$  у.е. против  $1,4 \pm 0,6$  у.е. исходно) и сравнительно с результатами, полученными у пациенток 1 (ГСМ) группы -  $1,9 \pm 0,2$  у.е.,  $p < 0,05$ . Таким образом, на фоне применения рекомбинантного IL2 в ПЖ отмечена активация антиоксидантных систем, выражающаяся в увеличении уровня СОД и снижении окислительного потенциала ПЖ.



На фоне интраоперационного введения рекомбинантного интерлейкина 2 в ПЖ отмечалось 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,  $p < 0,01$ . На этом фоне у пациенток 4 (ГСМ) группы наблюдалось 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). Выявлено двукратное увеличение противовоспалительного IL10 ( $25,3 \pm 3,2$  пкг/мл против  $12,3 \pm 2,1$  пкг/мл). Это в итоге приводило к снижению ПВИ ПЖ пациенток 4 (ГСМ+IL2) группы до  $2,2 \pm 0,5$  у.е. относительно исходных параметров ( $2,9 \pm 0,8$  у.е.) и статистически значимо отличалось от показателей 1(ГСМ) группы ( $3,8 \pm 1,2$  у.е.),  $p < 0,01$ . У пациенток 4 (ГСМ+IL2) группы не было выявлено статистически значимого нарастания уровня TNF- $\alpha$ , который составил  $7,5 \pm 1,7$  пкг/мл против  $7,3 \pm 1,5$  пкг/мл исходно. Уровень TNF- $\alpha$  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 ( $9,1 \pm 0,7$  пкг/мл),  $p < 0,01$ . Таким образом, на фоне интраоперационного введения рекомбинантного IL2 наблюдали активацию провоспалительного компонента цитокинового баланса, сопровождающуюся не менее выраженной активацией противовоспалительного звена с некоторым ослаблением проапоптического влияния, оказываемого действием TNF- $\alpha$ .

При сравнительном анализе изменений ПК 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 - 1 (ГСМ) группа и  $4,6 \pm 1,1$  мкмоль/л). Далее в течении всего периода наблюдения уровень ДК в периферической крови не повышался и находился в пределах уровня группы контроля (

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.). Динамика МСМ, E280, у.е. ОП ПК 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. Далее уровень МСМ снижался до результатов группы контроля и более не повышался до конца периода наблюдения.

Исходные показатели цитокинового баланса ПК в 1 (ГСМ) группе и 4 (ГСМ+IL2) группе статистически значимо не различались. В 1 сутки послеоперационного периода у пациенток 4 (ГСМ+IL2) группы наблюдался статистически значимый прирост уровня IL2 ПК, связанный с внутривенным введением препарата ( $9,6 \pm 1,4$  пкг/мл против  $3,6 \pm 1,4$  пкг/мл исходно). При этом отмечена статистически высокозначимая разница с аналогичными показателями у пациенток 1 группы ( $6,2 \pm 2,1$  пкг/мл),  $p < 0,01$ .

К 5 суткам после операции 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). При дальнейшем обследовании уровень IL2 не изменялся, сохраняясь на прежнем уровне до конца периода наблюдения (рис. 3). На фоне повышения уровня регуляторного IL2, отмечено как статистически высоко значимое повышение IL6 до  $112,5 \pm 6,9$  пкг/мл против  $78,5 \pm 7,2$  пкг/мл исходно, так и уровня IL10 до  $15,3 \pm 3,7$  пкг/мл против  $9,5 \pm 2,1$  пкг/мл исходно ( $p < 0,01$ ). 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,  $p < 0,05$ ), и отразилось на ПВИ ПК, 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 ПК у пациенток 1 (ГСМ) группы -  $9,5 \pm 1,2$  у.е. ( $p < 0,05$ ). К 5 суткам послеоперационного периода отмечали дальнейшее нарастание уровня IL10 до  $17,4 \pm 3,2$  пкг/мл, при некотором снижении IL6 до  $96,4 \pm 6,3$ , а также

ПВИ ПК, который в этот период статистически значимо отличался от ПВИ ПК 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 ПК у пациенток 4 (ГСМ+IL2) группы приблизился к показателям 3 группы к 1 месяцу послеоперационного периода ( $3,2 \pm 1,4$  у.е. против  $2,9 \pm 0,9$  у.е. в 3 группе) и сохранялся таковым до конца периода наблюдения, в отличие от ПВИ у пациенток в 1 (ГСМ) группе, который статистически значимо повышался к концу периода наблюдения ( $6,1 \pm 2,1$  у.е.),  $p < 0,01$ .

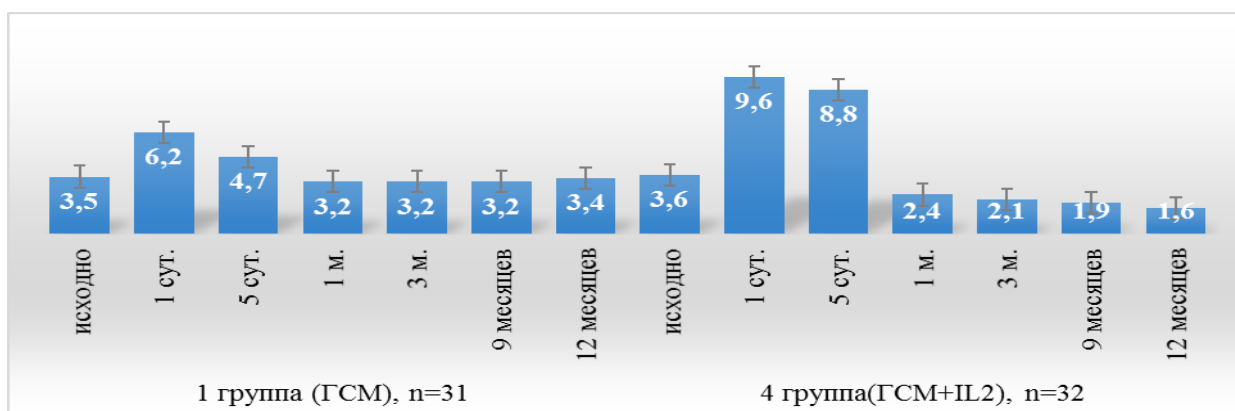


Рис. 3. Динамика IL2, пкг/мл сыворотки периферической крови после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ позднего репродуктивного возраста на фоне терапии с применением рекомбинантного IL2

Отмечено, что уровень TNF- $\alpha$  у пациенток 4 (ГСМ+IL2) группы в первые сутки статистически значимо снижался, отличаясь от результатов больных 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 TNF- $\alpha$ , снижаясь, достиг результатов 3 группы (контроль) ( $1,4 \pm 0,6$  пкг/мл против  $1,1 \pm 1,1$  пкг/мл в контроле,  $p > 0,05$ ).

При анализе данных гормонального профиля в группах пациенток с энуклеацией ЭКЯ и применения ГСМ не обнаружено статистически значимого изменения ФСГ 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). 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,  $p > 0,01$  (рис. 6). Уровень эстрадиола статистически значимо снижался в обеих группах, однако также не выходил за

уровни референсных значений, при этом было 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 группа (ГСМ),  $p < 0,05$ ).

В течение 12 месяцев наблюдения после операции с применением гемостатического материала VZ несколько уменьшился, достоверно не отличаясь по группам, так, в 1 (ГСМ) группе он составил  $12,2 \pm 1,9$  см<sup>3</sup> против  $12,5 \pm 2,8$  см<sup>3</sup> исходно, а в 4 группе (ГСМ+IL2) -  $12,4 \pm 1,7$  см<sup>3</sup> против  $12,7 \pm 1,8$  см<sup>3</sup> исходно,  $p > 0,01$ . Однако при подсчете ЧАФ<sub>2</sub> к исходу 12 месяцев выявлена статистически значимая разница их количества в группе 4 (ГСМ+IL2) группа  $3,3 \pm 0,9$  против  $1,5 \pm 0,4$  в 1 (ГСМ) группе,  $p < 0,05$  (рис. 4). При этом их количество возросло по сравнению с исходными данными в 5,5 раза. Отмечено достоверно значимое увеличение ЧАФ<sub>1</sub> 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),  $p < 0,05$ .

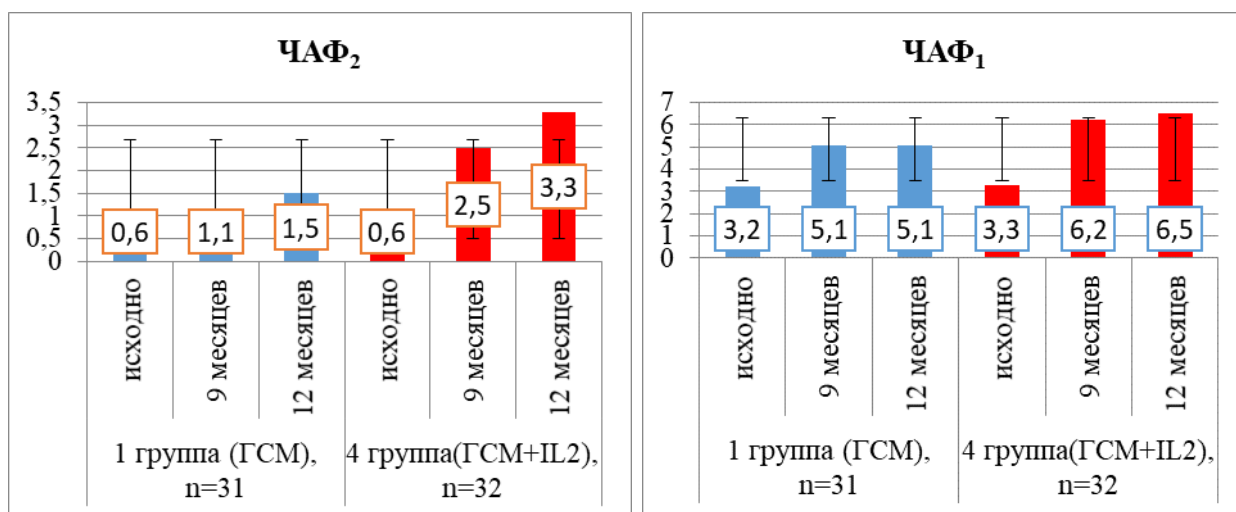


Рис. 4. Динамика числа антральных фолликулов в оперированном яичнике (ЧАФ<sub>2</sub>) и числа антральных фолликулов в интактном яичнике (ЧАФ<sub>1</sub>) после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ позднего репродуктивного возраста на фоне терапии с применением рекомбинантного IL2

Динамика IR2 показала статистически значимое улучшение показателя в обеих группах к исходу 12 месяцев ( $0,65 \pm 0,04$   $0,76 \pm 0,04$  исходно в 1 (ГСМ) группе и

0,62±0,05 против 0,78±0,02 исходно в 4 (ГСМ+IL2) группа ( $p<0,05$ )), при этом статистически значимой межгрупповой разницы выявлено не было,  $p>0,01$ .

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) ( $p>0,01$ ) (рис. 5).

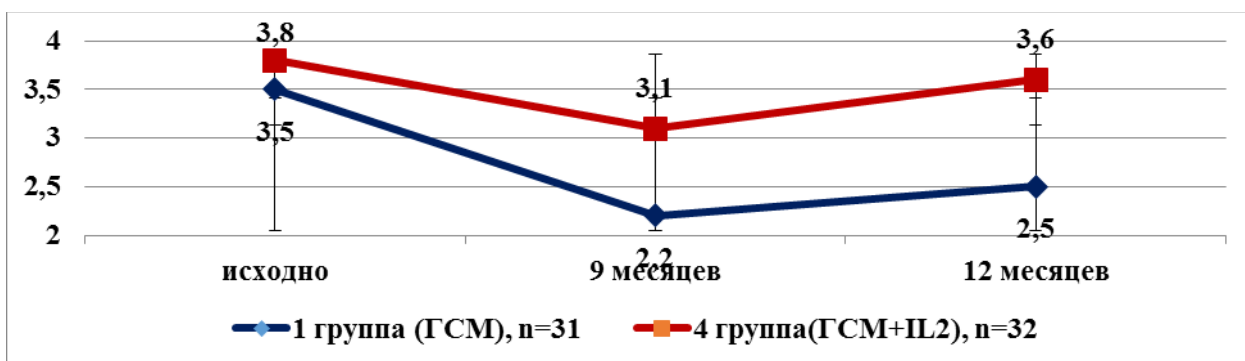


Рис. 5. Динамика биохимических показателей ОР (АМГ, нг/мл) после лапароскопической энуклеации у пациенток с ЭКЯ, в зависимости от терапии с применением рекомбинантного IL2.

## Выводы

1. У пациентов с ЭКЯ в позднем репродуктивном возрасте наблюдается снижение овариального резерва, характеризующееся снижением в 2 раза уровня АМГ и ингибина- $\beta$ , с 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 (трехкратное 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 центральных гормонов, однако приводит к уменьшению остальных параметров ОР, непосредственно связанных с фолликулярным аппаратом яичников.
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 ПОЛ 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 $\alpha$ , 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 $\alpha$  в 2,3 раза) и наименее - при применении ГСМ (увеличение ПВИ ПЖ - в 1,5 раза и TNF $\alpha$  - в 0,8 раза).
7. Включение в комплексную адьювантную 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 адьювантной 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 методов гемостаза в пользу гемостатического материала, изготовленного по методу контролируемого окисления восстановленной целлюлозы.

2. Адьювантную 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 ОР целесообразно использовать иммуностропную 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 работ, опубликованных по теме диссертации**

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



## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АОЗ - антиоксидантная защита

АОС - антиоксидантная система

АМГ - антимюллеров гормон

АПК - аргоноплазменная коагуляция

БПК - биполярная коагуляция

ГСМ - гемостатический материал

ДК - диеновые конъюгаты

ИЛ (IL) -интерлейкин

МДА - малоновый диальдегид

МСМ - молекула средней массы

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

СОД - супероксиддисмутаза

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон

цАМФ - циклический аденозин монофосфат

ЧАФ2 - число антральных фолликулов в пораженном яичнике

ЧАФ1 - число антральных фолликулов в здоровом яичнике

Э2 - эстрадиол

ЭКЯ - эндометриоидная киста яичника

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