

На правах рукописи

АЛЕКСАНОВА ЕКАТЕРИНА МИЛЬТИАДОВНА

**РОЛЬ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ФОРМИРОВАНИИ
ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

20 ЯНВ 2016

Москва
2015



006645119

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

заведующий кафедрой акушерства и гинекологии

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный

медицинский университет» МЗ РФ

доктор медицинских наук, профессор Аксененко Виктор Алексеевич

Официальные оппоненты:

профессор кафедры акушерства и гинекологии

ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

доктор медицинских наук, профессор Геворкян Марианна Арамовна

профессор кафедры акушерства и гинекологии №1

ГБОУ ВПО «РостГМУ» МЗ РФ

доктор медицинских наук, профессор Дубровина Светлана Олеговна

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4).

Защита диссертации состоится «16» февраля 2016 г. в 11.00 часов по адресу: 117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 6 на заседании диссертационного совета Д.212.203.01 при ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

Автореферат размещен на сайте www.rudn.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2015 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д.212.203.01

кандидат медицинских наук

Лебедева Марина Георгиевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Заболеваемость наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) неуклонно возрастает в последние годы. Как показывают современные данные, заболевание выявляют у 30% женщин репродуктивного возраста, а на аутопсийном материале его частота достигает 53,7% (Линде В.А., 2008; Адамян Л.В., 2008). У больных с синдромом тазовых болей эндометриоз встречают в 38,8% случаев, а у пациенток с бесплодием — в 50% случаев (Брусницина В.Ю., 2009; Tanmahasamut P. et al., 2014). Согласно сведениям Американского общества фертильности, затраты на лечение больных с эндометриозом возросли на 61% за последние 10 лет (Адамян Л.В., 2008; Moore J., 2002).

Среди всех локализаций эндометриоза поражение яичников занимает второе место и первое — в группе НГЭ (Адамян Л.В., 2011).

Эндометриоз яичников (ЭЯ) приводит к снижению репродуктивной функции и генерализации патологического процесса (Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., 2009; Нажмутдинова Д.К., 2010). Часто при данном заболевании, на фоне проводимой хирургической и гормональной терапии, возникают рецидивы (Краснопольская К.В., 2009; Platteeuw L., D'Hooghe T., 2014). Приведенные выше факты свидетельствуют о том, что проблема изучения эндометрионидных кист яичников (ЭКЯ) сохраняет свою актуальность и на современном этапе.

В структуре генитального эндометриоза ЭКЯ составляют до 59% (Смирнова И.В., Бресский А.Г., 2011; Fassbender A. et al., 2011; Aznaurova V. et al., 2014). Несмотря на большое число исследований, посвященных различным аспектам эндометриоза, многие этиопатогенетические механизмы, лежащие в основе возникновения и прогрессирования данного заболевания, до сих пор остаются невыясненными.

Степень разработанности темы. Различные исследователи, изучающие проблему эндометриоза, обращают внимание на схожесть фенотипических признаков у пациенток с данным заболеванием. Так, профессор Штыров С.В. (2013) отмечает, что «все страдающие этим заболеванием являются красивыми и умными», а профессор Дамиров М.М. (2013) назвал недуг «болезнью активных и деловых». Однако, данные о внешних проявлениях эндометриоза не структурированы, разобщены и требуют дальнейшего изучения. Имеются единичные работы, свидетельствующие, что возникновение и прогрессирование эндометриоза связано с несостоятельностью соединительной ткани (Дамиров М.М., 2013). Нарушение строения и метаболизма соединительной ткани изучается в России врачами терапевтического профиля и именуется дисплазией соединительной ткани (ДСТ). ДСТ классифицируют на дифференцированную и недифференцированную формы. Последняя представляет особый интерес, что связано с ее высокой распространенностью.

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) — генетически детерминированное нарушение развития соединительной ткани,

приводящее к изменению ее структуры и функций и проявляющееся клинически многообразием фенотипических признаков и органичных изменений, протекающее с нарушением иммунитета, способствующее прогрессированию патологических изменений внутренних органов. К настоящему времени опубликовано множество работ, посвященных влиянию НДСТ на развитие гинекологических заболеваний (Громова О.А., 2008; Кадурина Т.И., Горбунова В.Н., 2009). Однако в доступной литературе нами не найдена информация о роли НДСТ в формировании, клиническом течении и рецидивировании ЭКЯ. Таким образом, очевидна необходимость реальной оценки фенотипических признаков НДСТ у пациенток с ЭКЯ для стандартизации подходов ведения и повышения качества оказываемой медицинской помощи данной категории больных.

Цель исследования: повышение эффективности диагностики и лечения больных с эндометриоидными кистами яичников путем оценки роли недифференцированной дисплазии соединительной ткани в патогенезе и клиническом течении заболевания.

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность, клинические и эндоскопические особенности эндометриоидных кист яичников у пациенток с сопутствующей недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

2. Оценить пролиферативную активность клеток эктопического эндометрия и микроскопические особенности строения стенки эндометриоидных кист яичников в зависимости от наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

3. Определить субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток перитонеальной жидкости (CD25, CD19, CD16, CD8, CD4, CD3) у пациенток с эндометриоидными кистами яичников в сочетании с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

4. Оценить уровень про- и противовоспалительных цитокинов (IL1 β , IL2, IL4, IL6, IL8, TNF α , IFN γ), содержание матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов (MMP-2, MMP-9, TIMP-2), молекул адгезии (sVCAM-1, sICAM), васкуло-эндотелиального фактора роста и его рецептора (VEGF-A, sVEGF-R1) в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриоидными кистами яичников при наличии или отсутствии недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

5. Изучить эффективность комплексного лечения и частоту рецидивов эндометриоидных кист яичников в зависимости от наличия у больных сопутствующей недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Научная новизна. Расширены представления о патогенезе ЭКЯ. Впервые показано, что при НДСТ наблюдается прогрессирование иммунологических нарушений, типичных для ЭКЯ, которые определяют более агрессивное течение заболевания, характеризующееся более выраженным болевым синдромом и большей частотой и продолжительностью бесплодия,

а также увеличением частоты рецидивов ЭКЯ после завершения лечения.

Получены приоритетные данные об особенностях гистологического строения ЭКЯ у больных НДСТ. Показано, что при НДСТ для ЭКЯ характерна интенсивная васкуляризация и пролиферативная активность клеток их эпителиальной выстилки, а также преобладание в стенке ЭКЯ коллагена III типа.

Впервые показано, что при НДСТ в перитонеальной жидкости (ПЖ) прогрессивно увеличивается содержание факторов сосудистого роста, матриксных металлопротеиназ при одновременном снижении уровня молекул межклеточной адгезии, что способствует прогрессированию и рецидивированию ЭКЯ.

Теоретическая и практическая значимость. Изучение клинических и эндоскопических особенностей ЭКЯ показало неблагоприятное течение заболевания у пациенток с сопутствующей НДСТ. Результаты морфологического, иммунологического и иммуногистохимического анализа расширили представление о роли соединительнотканной дисплазии в прогрессировании эндометриоидного процесса. Полученные данные позволяют отнести больных с НДСТ в группу риска по возникновению рецидивов эндометриоза, а также оптимизировать послеоперационную тактику ведения данных пациенток.

Методология и методы исследования. Диссертационное исследование выполняли в несколько этапов. На первом этапе проводили клиническое обследование с последующей лечебно-диагностической лапароскопией у 510 больных ЭКЯ, госпитализированных в гинекологическое отделение ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр» (СККПЦ) (гл. врач — Затон Б.Ф.) с 2008 по 2012 гг. В зависимости от числа фенотипических признаков НДСТ, согласно Международной фенотипической шкале Glesby, все больные были разделены на две группы: I основную группу составили пациентки с ЭКЯ, у которых было выявлено 6 и более внешних фенотипических признаков НДСТ, II группу сравнения составили больные ЭКЯ с количеством признаков НДСТ 5 и менее. Контрольную группу составили 30 женщин репродуктивного возраста без признаков НДСТ и гинекологических заболеваний, без нарушения менструальной функции, госпитализированных для проведения хирургической стерилизации. Согласно Международной фенотипической шкале (МФШ) Glesby M.J., регистрация 6 и более клинических признаков дисплазии считается достаточным критерием для диагноза «дисплазия соединительной ткани».

На втором этапе исследования проводили морфологическое и иммуногистохимическое исследование тканей удаленных ЭКЯ и иммунологическое исследование ПЖ у пациенток трех групп.

На третьем этапе исследования оценивали эффективность комплексной терапии ЭКЯ у больных основной группы и группы сравнения. После эндоскопического вмешательства с удалением ЭКЯ все пациентки обеих исследуемых групп получали агонист ГнРГ «Бусерелин-депо» (ЗАО

«Фарм-Синтез», Россия) по следующей схеме: внутримышечное введение по 3,75 мг 1 раз в 28 дней в течение 6 мес.

Для оценки выраженности болевого синдрома и дисменореи использовали шкалу, предложенную MacLaverу С.М., Show P.W., согласно которой интенсивность боли 1–3 балла — слабая боль; 4–6 — умеренная боль; 7–9 — сильная.

УЗИ органов малого таза проводили на 5–7-й день цикла и за 2–5 дней до предполагаемой менструации, при помощи аппарата ультразвуковой диагностики «Logiq-500» (фирма «GENERAL ELECTRIC», США). В комплексное УЗИ входило также цветное доплеровское картирование (ЦДК) с качественной и количественной характеристикой кровотока. Допплерометрическое исследование проводили в сосудах выявленных объемных образований яичников с определением следующих показателей кривых скоростей кровотока: индекс резистентности (IR), пульсационный индекс (PI) и систоло-диастолическое отношение (S/D). Интенсивность кровотока в исследуемых очагах оценивали на основании подсчета количества цветовых сигналов, исходящих от сосудов: минимальный кровоток (1–5 сосудов); умеренный кровоток (6–10 сосудов); выраженный кровоток (более 10 сосудов) (Капустина И.И., Сидорова И.С., 2001).

Всем пациенткам определяли уровень опухолеассоциированного антигена СА-125 в сыворотке периферической крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на планшетном фотометре «Labsystems iEMSReader MF» (Финляндия), с использованием наборов «ВекторБест» (Россия).

Лечебно-диагностическую лапароскопию проводили по общепринятой методике с помощью оборудования фирмы «Karl Storz» (Германия). Во время лапароскопии оценивали локализацию, количество, размеры, цвет и глубину инвазии очагов эндометриоза, а также выраженность спаечного процесса.

Степень распространения НГЭ определяли в баллах по пересмотренной классификации Американского общества фертильности г-AFS, оценивающей глубину инвазии, площадь эндометрионидных очагов и выраженность спаечного процесса: I степень эндометриоза — минимальная (1–5 баллов), II степень — легкая (6–15 баллов), III степень — средняя (16–40 баллов), IV степень — тяжелая (более 40 баллов).

Перед выполнением манипуляций у всех пациенток брали образец ПЖ для последующего иммунологического исследования.

Углубленное гистоморфологическое исследование ЭКЯ с использованием иммуногистохимических и морфометрических методов было выполнено у 70 больных.

Объем гистоморфологического исследования ЭКЯ включал морфологическое исследование, подсчет основных популяций лейкоцитов, инфильтрирующих стенку ЭКЯ, определение степени васкуляризации и основных морфологических параметров, отражающих пролиферативную активность

клеток эктопического эндометрия и эндотелия капилляров ЭКЯ.

Для оценки пролиферативной активности клеток эпителия эндометриальных желез и эндотелия капилляров использовали критерии, рекомендованные Автандиловым Г.Г. (1996): площадь ядер и активность областей организаторов ядрышек (ОЯОР).

Иммуногистохимические реакции с целью определения особенностей экспрессии коллагена I, III и IV типов в капсулах ЭКЯ выполняли по общепринятой методике с демаскировкой антигенов в СВЧ-печи на серийных парафиновых срезах. Результаты для коллагена I, III и IV типа оценивали в баллах полуколичественным методом по проценту окрашенных клеток (Таблица 1).

Таблица 1 — Балльная оценка интенсивности иммуногистохимической реакции

Баллы	6	4	2	0
Обозначение	+++	++	+	-
Количество положительных клеток	>40% клеток	40-20% клеток	До 20% клеток	0% клеток

Системный морфометрический анализ удаленных препаратов выполняли с помощью аппаратно-программного комплекса «Видео-Тест Морфология 5.2» №761099203 M-EOS, состоящего из цифровой цветной системы ввода «CF 2/3» (разрешение 1360x1024), полифункционального микроскопа «Olympus BX41» и компьютера с использованием программного обеспечения «ВидеоТест-Морфология 5.2» (Санкт-Петербург, Россия).

Объем иммунологического исследования ПЖ включал:

- изучение относительного и абсолютного количества основных субпопуляций иммунокомпетентных клеток в ПЖ (лимфоциты, нейтрофилы, мононуклеарные фагоциты, CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD25– лимфоциты);

- изучение уровня IL1 β , IL2, IL4, IL6, IL8, TNF α , IFN γ в нативной ПЖ больных ЭКЯ;

- изучение уровня VEGF-A, sVEGF-R1, sICAM-1, sVCAM-1, MMP2, MMP9 и TIMP2 в ПЖ больных ЭКЯ.

Определение состава субпопуляций МНК в ПЖ выполняли методом проточной цитометрии. Концентрацию IL1 β , IL2, IL4, IL6, IL8, TNF α , IFN γ в ПЖ определяли методом твердофазового иммуноферментного анализа (ИФА) на планшетном фотометре «Labsystems iEMSReader MF» (Финляндия) с использованием наборов «ВекторБест» (Россия) согласно прилагаемым к наборам методикам.

Уровень VEGF-A (васкуло-эндотелиального фактора роста A) в ПЖ определяли методом твердофазового ИФА с использованием наборов «eBioscience» (США-Австрия), уровень sVEGF-R1 (рецептора-1 васкуло-эндотелиального фактора роста), sICAM-1 (межклеточной молекулы ад-

гезии 1), sVCAM-1 (сосудистой молекулы адгезии 1) и MMP-9 (матриксной металлопротеиназы 9) в ПЖ с использованием наборов «BenderMedSystems» (Австрия), уровень MMP-2 (матриксной металлопротеиназы 2) и TIMP-2 (тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы 2) в ПЖ с использованием наборов «R&Dsystems» (США) согласно прилагаемым к наборам методикам.

Определение эффективности комплексной терапии ЭКЯ проводили по следующим критериям:

- характер клинического эффекта в отношении болевого синдрома, нарушения менструальной функции в течение года наблюдения после завершения комплексной терапии в изучаемых группах (через 1, 3, 6 и 12 месяцев после завершения лечения);
- концентрация СА-125 в периферической крови больных ЭКЯ в исследуемых группах через 1, 3, 6 и 12 месяцев после завершения лечения;
- частота наступления беременности у пациенток с бесплодием в течение 12 месяцев после завершения лечения.

При отсутствии беременности через 12 месяцев после завершения лечения выполняли «second-look» лапароскопию для оценки частоты рецидива ЭКЯ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у женщин с эндометриоидными кистами яичников является патогенетически значимым фактором, определяющим распространенность (57,0%, $p<0,05$) и клинические проявления заболевания (выраженный болевой синдром — 39,4%, $p=0,01$; первичное бесплодие — 44,3%, $p=0,001$), усугубляющим степень его тяжести (эндометриоз брюшины — 73,9%, $p=0,001$; спаечный процесс малого таза в сочетании с непроходимостью маточных труб — 51,2%, $p=0,004$) и репродуктивный прогноз (самопроизвольный выкидыш в анамнезе — 28,2%, $p=0,001$; преждевременные роды в анамнезе — 19,2%, $p=0,002$).

2. Особенности иммунного ответа и васкулогенеза у пациенток с эндометриоидными кистами яичников на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани создают условия для прогрессирования заболевания и развития рецидивов после комбинированного лечения (40,0%, $p=0,05$). Для женщин изучаемой когорты характерно увеличение количества макрофагов ($62,35\pm1,59\%$, $p=0,009$) при одновременном снижении лимфоцитов ($20,95\pm1,39\%$, $p=0,042$), а также повышение концентрации сосудистого фактора роста sVEGF-R1 ($6,89\pm0,51$ пкг/мл, $p=0,001$) и матриксной металлопротеиназы MMP-2 ($41,00\pm4,01$ пкг/мл, $p=0,006$) на фоне снижения уровня противоопухолевых цитокинов IL2 ($18,57\pm1,16$ пкг/мл, $p=0,034$), IFN γ ($50,18\pm4,43$ пкг/мл, $p=0,010$) и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ TIMP-2 ($111,30\pm22,43$ пкг/мл, $p=0,038$).

3. Женщины, имеющие 6 и более фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани, формируют группу вы-

сокого риска развития эндометриозных кист яичников и рецидива после их комбинированного лечения, что создает предпосылки для неоднократных оперативных вмешательств и ятрогенного снижения овариального резерва. Раннее выделение контингента риска и целенаправленная диспансеризация пациенток изучаемой когорты представляют собой неиспользованный резерв повышения их репродуктивного потенциала.

Степень достоверности и апробация результатов.

Основные положения работы доложены, обсуждены и одобрены на: итоговых конференциях молодых ученых и студентов Ставропольского государственного медицинского университета (Ставрополь, 2011, 2012); краевой клинической конференции акушеров-гинекологов (Ставрополь, 2014); 13-м Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2011); 7-м региональном научном форуме «Мать и дитя» (Геленджик, 2014).

Полученные результаты исследования внедрены в практику ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр» (гл. врач — Затона Б.Ф.), ГБУЗ Ставропольского края «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» города Ставрополя (гл. врач — д.м.н., профессор Минаев А.Б.); в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СтГМУ Минздрава России и Института дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО СтГМУ Минздрава России.

Основные положения диссертации опубликованы в 11 научных работах (7 из них — в изданиях, входящих в перечень ВАК РФ: журналах «Доктор.Ру», «Фундаментальные исследования», «Современные проблемы науки и образования», «Врач-аспирант», «Медицинский вестник Северного Кавказа»), 2 англоязычные работы опубликованы в международных журналах, индексирующихся базой данных SCOPUS, Chemical Abstracts. Результаты исследований представлены в практических рекомендациях. Основные результаты исследований вошли в отчет по научно-исследовательской работе ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет».

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, списка условных сокращений и списка литературы, который содержит 80 отечественных работ и 120 зарубежных. Работа изложена на 145 страницах машинописного текста. Диссертация иллюстрирована 36 таблицами и 15 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты работы и их обсуждение. Установлено, что на территории Ставропольского края в сравнении с 2008 г., в 2012 г. количество больных ЭКЯ возросло в среднем на 10 человек в год, а их средний возраст уменьшился на 4 года (Таблица 2).

Таблица 2 — Число пациенток с впервые выявленными ЭКЯ и их средний возраст за 2008–2012 годы

Год	2008	2009	2010	2011	2012
Количество больных	83	95	105	111	116
Средний возраст, (M±m)*	31,28±0,67	30,33±0,62	29,54±0,50	28,43±0,56	27,73±0,53

Примечание: * M – среднее значение, m – среднее отклонение

Средний возраст больных ЭКЯ составил $29,97 \pm 5,85$ лет с колебаниями от 17 до 49 лет. При этом большинство пациенток с ЭКЯ входили в возрастную группу от 21 до 45 лет (470 пациенток, $92,16 \pm 1,30\%$). Средний возраст больных ЭКЯ I группы был достоверно ниже, чем у пациенток II группы, и составил $26,87 \pm 5,54$ и $32,79 \pm 5,97$ лет, соответственно ($p=0,001$). Распределение пациенток в зависимости от возраста представлено в Таблице 3.

Таблица 3 — Распределение пациенток с ЭКЯ по возрасту в зависимости от наличия НДСТ

Возраст	Больные ЭКЯ (n=510)				p*
	I группа (n=291)		II группа (n=219)		
	abs	%±N**	abs	%±N	
До 20 лет	6	2,06±0,80	5	2,28±1,00	0,86
21 – 34 года	201	69,07±2,70	124	56,62±3,30	0,03
35 – 45 лет	65	22,34±2,40	80	36,53±3,30	0,004
Более 46 лет	19	6,53±1,40	10	4,57±1,40	0,34

Примечание: *различия между группами достоверны при $p<0,05$, критерий Фишера с поправкой Йейтса; ** N – стандартная ошибка доли

При проведении оценки фенотипических признаков НДСТ было установлено, что из 510 пациенток с ЭКЯ у 291 пациентки (57%) регистрировали 6 и более признаков НДСТ, а у 219 (43%) — 5 и менее. (Таблица 4).

В ходе исследования выявлены следующие клинические особенности ЭКЯ у пациенток с НДСТ в сравнении с больными ЭКЯ без НДСТ. Так, средний возраст пациенток с НДСТ был в 1,2 раза меньше, чем у больных ЭКЯ без НДСТ (соответственно $26,87 \pm 5,54$ и $32,79 \pm 5,97$ лет, $p=0,001$). В структуре жалоб превалировала тазовая боль, не связанная с менструацией, которую в 1,4 раза чаще наблюдали при наличии НДСТ ($41,58 \pm 2,90$ и $30,13 \pm 3,10\%$ соответственно, $p=0,007$). Необходимо отметить, что у пациенток с НДСТ выраженный болевой синдром наблюдали в 1,5 раза чаще, чем у больных без НДСТ ($39,42 \pm 2,90$ и $27,27 \pm 3,00\%$ соответственно, $p=0,01$).

Таблица 4 — Количественное распределение внешних признаков НДСТ у пациенток с ЭКЯ

Количество признаков	Больные ЭКЯ (n=510)	
	abs	%±N*
менее 3	166	32,55±2,10
3–5	53	10,39±1,40
6–9	100	19,61±1,80
10 и более	191	37,45±2,10

Примечание: *N – стандартная ошибка доли

В то же время показатели репродуктивной функции были достоверно хуже при наличии НДСТ. Так, у пациенток данного контингента частота первичного бесплодия была в 1,7 раза выше ($44,30 \pm 2,90$ и $25,57 \pm 2,90\%$ соответственно, $p=0,0001$), а его длительность — в 1,8 раза дольше, чем у больных без НДСТ. Кроме того, при сочетании ЭКЯ и НДСТ наблюдали повышение частоты самопроизвольного прерывания беременности в 1,3 раза ($28,18 \pm 2,60$ и $21,46 \pm 2,80\%$ соответственно, $p=0,001$), а частоты преждевременных родов — в 1,7 раза ($19,24 \pm 2,30$ и $11,41 \pm 2,10\%$ соответственно, $p=0,002$).

Мы отметили, что частота различных экстрагенитальных заболеваний при сочетании ЭКЯ и НДСТ выше в 1,7 раза в сравнении с больными ЭКЯ без НДСТ ($73,88 \pm 2,60$ и $42,92 \pm 3,30\%$ соответственно, $p=0,0001$). При этом в структуре экстрагенитальных заболеваний у пациенток с фенотипическими признаками НДСТ достоверно чаще наблюдали заболевания системы кровообращения ($24,74 \pm 2,50$ и $8,67 \pm 1,90\%$ соответственно, $p=0,0001$), мочевогоделительной системы ($15,46 \pm 2,10$ и $6,39 \pm 1,70\%$ соответственно, $p=0,002$), аллергические реакции ($35,05 \pm 2,8$ и $26,02 \pm 3,0\%$ соответственно, $p=0,03$), заболевания органов зрения ($36,43 \pm 2,8$ и $16,89 \pm 2,5\%$ соответственно, $p=0,0001$). Полученные результаты согласуются с данными исследований, посвященных изучению соматических проявлений НДСТ (Арсентьев В.Г., 2014; Пашинская Н.Б., 2013).

При анализе структуры гинекологических заболеваний установлено, что при сочетании ЭКЯ и НДСТ частота хронических воспалительных заболеваний придатков матки была в 1,7 раза выше ($40,21 \pm 2,9$ и $24,20 \pm 2,9\%$ пациенток, соответственно, $p=0,0001$), фибромиомы матки — в 1,7 раза ($29,90 \pm 2,7$ и $17,35 \pm 2,6\%$ пациенток, соответственно, $p=0,001$), фолликулярных кист яичников — в 2 раза ($27,49 \pm 2,6$ и $13,70 \pm 2,30\%$ пациенток, соответственно, $p=0,01$), отсутствие секреторной трансформации эндометрия — в 1,5 раза ($25,43 \pm 2,60$ и $16,89 \pm 2,59\%$ пациенток, соответственно, $p=0,03$), чем при ЭКЯ без НДСТ.

Согласно анализу результатов инструментального обследования, при наличии НДСТ размеры ЭКЯ характеризовались достоверно меньшими размерами: у пациенток с НДСТ размер образований яичников по данным УЗИ достоверно чаще не превышал 4 см, тогда как у больных без

НДСТ — более 12 см (Таблица 5).

Таблица 5 — Размеры ЭКЯ в зависимости от наличия НДСТ

Размеры образования, см	Больные ЭКЯ (n=510)				p*
	I группа (n=291)		II группа (n=219)		
	abs	%±N**	abs	%±N	
Менее 4	22	7,56±1,50	1	0,46±0,50	0,0001
от 5 до 8	168	57,73±2,90	129	58,90±3,30	0,79
от 9 до 11	96	32,99±2,80	77	35,16±3,20	0,61
12 и более	5	1,72±0,80	12	5,48±1,50	0,02

* - различия между группами достоверны при $p < 0,05$, критерий Фишера с поправкой Йейтса

** N – стандартная ошибка доли

Кроме того, образования яичников при наличии НДСТ характеризовались активной васкуляризацией по результатам доплерометрического исследования кровотока: так, индекс резистентности у пациенток I группы был ниже такового у больных II группы в 1,2 раза ($0,49 \pm 0,01$ и $0,58 \pm 0,04$, соответственно, $p = 0,001$), пульсационный индекс — в 1,2 раза ($0,87 \pm 0,03$ и $1,03 \pm 0,06$, соответственно, $p = 0,03$), систоло-диастолическое отношение — в 1,32 раза ($2,00 \pm 0,10$ и $2,64 \pm 0,22$, соответственно, $p = 0,04$).

Необходимо отметить, что у пациенток с ЭКЯ в сочетании с НДСТ концентрация СА-125 в сыворотке крови достоверно чаще превышала 91 ЕД/мл (Таблица 6).

Таблица 6 — Распределение больных ЭКЯ в зависимости от концентрации СА-125 в сыворотке крови

Концентрация СА-125 в сыворотке крови, ЕД/мл	Больные ЭКЯ (n=510)				p*
	I группа (n=291)		II группа (n=219)		
	Abs	%±N**	Abs	%±N	
0–34	23	7,90±1,60	38	17,35±2,60	0,001
35–50	140	48,11±2,90	110	50,23±3,40	0,63
51–70	58	19,93±2,30	39	17,81±2,60	0,54
71–90	41	14,09±2,00	27	12,34±2,20	0,56
91 и более	29	9,97±1,80	5	2,27±1,00	0,0006

Примечание: * - различия между группами достоверны при $p < 0,05$, критерий Фишера с поправкой Йейтса; ** N – стандартная ошибка доли

При эндоскопической оценке степени распространения НГЭ выявлено, что частота встречаемости IV степени тяжести поражения малого таза при наличии НДСТ была в 1,3 раза выше, чем у больных ЭКЯ без НДСТ ($31,61 \pm 2,7$ и $17,81 \pm 2,6\%$ пациенток, соответственно, $p = 0,0001$).

При морфологической оценке пролиферативной активности клеток эпителиальной выстилки ЭКЯ обнаружено, что у больных ЭКЯ с НДСТ в сравнении с пациентками без НДСТ площадь ядер клеток эпителиальной выстилки в 1,3 раза выше, количество ОЯОР — в 1,2 раза выше, средняя

площадь ОЯОР на одно ядро в 1,1 раза выше, а суммарная площадь ОЯОР на одно ядро эпителиальной клетки — в 1,4 раза выше (Таблица 7). Указанные особенности свидетельствуют о более выраженной пролиферативной активности клеток эпителия при НДСТ.

Таблица 7 — Показатели пролиферативной активности эпителия ЭКЯ в зависимости от наличия НДСТ

Показатели	ЭКЯ		p**
	Пациентки с НДСТ (n=35)	Пациентки без НДСТ (n=35)	
	M±m*		
Высота клеток, мкм	10,76±1,05	9,12±1,30	0,330
Площадь ядер, мкм ²	11,85±1,96	9,09±0,97	0,047
Количество ОЯОР в ядре	2,49±0,15	2,01±0,15	0,027
Средняя площадь ОЯОР, мкм ²	1,27±0,05	1,12 ±0,03	0,012
Суммарная площадь ОЯОР, мкм ²	3,17±0,20	2,30±0,18	0,002

Примечание

* М – среднее значение, m – среднее отклонение

** - различия между группами достоверны при p<0,05, критерий Манна-Уитни

При микроскопической оценке васкуляризации ЭКЯ было установлено, что при наличии НДСТ плотность микроциркуляторного русла в 1,2 раза выше, средняя площадь просвета капилляров – в 1,2 раза выше, а показатели активности ОЯОР в ядрах клеток эндотелия сосудов стромы ЭКЯ – в 1,3 раза выше, чем у пациенток без НДСТ (Таблица 8).

Таблица 8 — Показатели васкуляризации ЭКЯ в зависимости от НДСТ

Показатели	ЭКЯ		p**
	Пациентки с НДСТ (n=35)	Пациентки без НДСТ (n=35)	
	M±m*		
Площадь сосудов, %	10.87±0,63	9.21±0,52	0,046
Средняя площадь просвета капилляра, мкм ²	100,10±5,25	83,20±5,75	0,033
Площадь ядер эндотелия, мкм ²	10,29±0,74	10,19±0,59	0,916
Количество ОЯОР в ядрах эндотелия	1,98±0,07	1,90 ±0,08	0,454
Средняя площадь ОЯОР в ядрах эндотелия, мкм ²	0,68±0,04	0,56 ±0,04	0,038
Суммарная площадь ОЯОР в ядрах эндотелия, мкм ²	1,39 ±0,13	1,08 ±0,09	0,024

Примечание: * М – среднее значение, m – среднее отклонение

** - различия между группами достоверны при p<0,05, критерий Манна-Уитни

Достоверно большая степень васкуляризации ЭКЯ при НДСТ является следствием более активного процесса неопластического в образованиях, что подтверждается в многочисленных работах (Capobianco A., Rovere-Querini P., 2013; Giuliani E. et al., 2014; Siva A.B., Srivastava P., Shivaji S., 2014). Таким образом, при НДСТ наблюдают более выраженную васкуляризацию стенки эндометриальной кисты, что ведет к увеличению пролиферативной активно-

сти клеток эпителиальной выстилки ЭКЯ и, как следствие, к более агрессивному течению заболевания.

Интенсивность лейкоцитарной инфильтрации ЭКЯ не зависит от наличия сопутствующей НДСТ, однако, в составе лейкоцитарных инфильтратов в стенке ЭКЯ при НДСТ количество макрофагов было в 1,3 раза выше ($5,69 \pm 0,4$ и $4,53 \pm 0,4\%$, соответственно, $p=0,044$), а количество лимфоцитов в 1,1 раза ниже ($83,67 \pm 0,83$ и $86,42 \pm 1,06\%$, соответственно, $p=0,045$), чем в ЭКЯ пациенток без НДСТ. Таким образом, увеличение в составе лейкоцитарных инфильтратов ЭКЯ количества макрофагов и снижение количества лимфоцитов при НДСТ также сопровождается увеличением пролиферативной активности клеток эпителия.

При изучении особенностей распределения коллагена I, III и IV типа в стенке ЭКЯ обнаружено, что интенсивность экспрессии коллагена III типа в капсуле кист при НДСТ была в 1,3 раза выше, чем в ЭКЯ пациенток без НДСТ, что указывает на наличие неоформленной соединительной ткани, характеризующейся высокой степенью васкуляризации. О продолжающемся неоангиогенезе свидетельствует и достоверно более интенсивная экспрессия коллагена IV типа в субэндотелиальном слое стенок сосудов ЭКЯ пациенток с НДСТ, которая превышала таковую у пациенток без НДСТ в 2 раза (Таблица 9).

Таблица 9 — Бальная оценка интенсивности экспрессии коллагена I, III и IV типа в капсуле ЭКЯ в зависимости от наличия НДСТ

	Показатель интенсивности реакции, в баллах		p**
	ЭКЯ с НДСТ (n=35)	ЭКЯ без НДСТ (n=35)	
	M±m*		
Коллаген I типа	2.94±0.36	3.89±0.24	0.005
Коллаген III типа	5.66±0.22	4.48±0.37	0.042
Коллаген IV типа	2.69±0.30	1.28±0.22	0.024

Примечание

* M – среднее значение, m – среднее отклонение

** - различия между группами достоверны при $p < 0,05$, критерий Манна-Уитни

Анализируя полученные морфологические данные, можно утверждать, что при НДСТ формируются условия, лежащие в основе большей активности эндометрия ЭКЯ, а именно: превалирование коллагена III типа в структуре капсул кист, а преобладание макрофагов в составе лейкоцитарных инфильтратов капсулы кисты ведет к активации процессов неоангиогенеза и упрощает инвазию образующихся капилляров. Увеличение степени васкуляризации стенки капсулы ЭКЯ при НДСТ неминуемо ведет к увеличению пролиферативной активности клеток эпителиальной выстилки кисты и более агрессивному течению заболевания.

При изучении показателей местного иммунитета, уровня цитокинов, факторов сосудистого роста, матриксных металлопротеиназ и молекул адгезии в ПЖ больных ЭКЯ наблюдалась активация макрофагов, на что указывает увеличение их количества, а также уровня в ПЖ IL1 β ,

TNF α , IL6 и IL8. Одновременно с активацией макрофагов в ПЖ больных ЭКЯ отмечено снижение активности Т-клеточного звена иммунитета и ЕК, подтверждением чего является уменьшение количества CD3, CD4, CD16 и CD25-лимфоцитов, а также снижение уровня в ПЖ IL2 и IFN γ . Необходимо отметить, что изменение состава и активности иммунокомпетентных клеток в ПЖ носило более выраженный характер при наличии НДСТ, на что указывает увеличение количества макрофагов в 1,1 раза ($1,62 \pm 0,13$ и $1,54 \pm 1,43 \times 10^9/\text{л}$, соответственно, $p=0,001$) по сравнению с больными ЭКЯ без признаков НДСТ, а также снижение в ПЖ у больных ЭКЯ с НДСТ количества CD4-лимфоцитов в 1,3 раза, CD16-лимфоцитов – в 1,5 раза, CD25-лимфоцитов – в 1,5 раза (Таблица 10).

Изменение состава МНК ПЖ больных ЭКЯ при НДСТ, по сравнению с больными ЭКЯ без НДСТ закономерно сопровождалось увеличением уровня провоспалительных цитокинов, обладающих проангиогенным действием: так, содержание IL1 β в ПЖ пациенток с НДСТ возрастало в 1,1 раза, TNF α – в 1,25 раза, IL6 – в 1,2 раза, IL8 – в 1,2 раза. В то же время отмечено снижение уровня противоопухолевых цитокинов IL2 в 1,2 раза и IFN γ в 1,4 раза в нативной ПЖ (Таблица 11). Подобные изменения в цитокиновом составе ПЖ, наряду со снижением количества иммунокомпетентных клеток, обладающих противоопухолевой цитотоксичностью, определяют увеличение ее проангиогенной и снижение противоопухолевой активности, что может являться одной из причин увеличения частоты рецидивов ЭКЯ при НДСТ. Данные согласуются с публикациями современных авторов (Chenetal Y.J., 2013; Malhotraetal N., 2012).

Подтверждением повышенной проангиогенной активности ПЖ у больных ЭКЯ с НДСТ, по сравнению с больными ЭКЯ без НДСТ, служит выявленное увеличение уровня sVEGF-R1 в 2,3 раза и VEGF-A в 1,2 раза.

У больных ЭКЯ возрастает содержание MMPs в ПЖ. Необходимо отметить, что степень их увеличения достоверно выше при НДСТ: так, у больных ЭКЯ в сочетании с НДСТ содержание MMP-2 в 1,65 раза выше, чем у пациенток без НДСТ, в то время как содержание MMP-9 достоверно не различалось. При наличии НДСТ значения TIMP-2 в ПЖ были в 1,3 раза ниже, чем у больных без НДСТ (Таблица 12). Уменьшение содержания TIMP-2 в ПЖ при ЭКЯ следует рассматривать как одно из условий для инвазии эндометриодных гетеротопий, о чем свидетельствуют многочисленные исследования (Pitsos M., Kanakas N., 2009; Becker C.M. et al., 2010).

Увеличение уровня матриксных металлопротеиназ, участвующих в разрушении межклеточного матрикса, при одновременном снижении апоптоза на уровне ПЖ может быть причиной большей инвазивности клеток эктопического эндометрия при НДСТ. В то же время уровень молекул адгезии sICAM-1, участвующих в реализации процессов апоптоза, в ПЖ больных ЭКЯ было в 1,3 раза ниже, чем у здоровых женщин, причем наличие НДСТ не влияло на содержание данного показателя.

Таблица 10 — Субпопуляционный состав МНК ПЖ больных ЭКЯ в зависимости от наличия НДСТ

Показатель	Здоровые женщины (n=30)	Больные ЭКЯ	
		Есть НДСТ (n=35)	Нет НДСТ (n=35)
		M±m*	
CD3, %	69,99±4,95	57,03±1,38	57,16±1,43
Достоверность отличий**	P1-2=0,008 P1-3=0,009	P2-3=0,948	
CD3, x 10 ⁹ /л	0,49±0,06	0,31±0,02	0,35±0,02
Достоверность отличий	P1-2=0,011 P1-3=0,043	P2-3=0,162	
CD4, %	52,98±0,09	41,34±1,00	42,12±1,11
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,603	
CD4, x 10 ⁹ /л	0,40±0,04	0,22±0,02	0,28±0,02
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,038	
CD8, %	24,98±1,36	26,84±1,19	27,79±1,19
Достоверность отличий	P1-2=0,486 P1-3=0,236	P2-3=0,574	
CD8, x 10 ⁹ /л	0,20±0,01	0,14±0,01	0,18±0,01
Достоверность отличий	P1-2=0,078 P1-3=1,000	P2-3=0,078	
CD16, %	23,95±1,87	12,41±0,95	15,69±0,91
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,015	
CD16, x 10 ⁹ /л	0,18±0,02	0,06±0,01	0,09±0,01
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,038	
CD19, %	22,93±1,95	21,09±0,86	20,25±0,78
Достоверность отличий	P1-2=0,383 P1-3=0,205	P2-3=0,472	
CD19, x 10 ⁹ /л	0,19±0,02	0,12±0,01	0,13±0,01
Достоверность отличий	P1-2=0,335 P1-3=0,469	P2-3=0,482	
CD25, %	31,77±2,89	17,92±1,34	22,55±1,43
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,019	P2-3=0,021	
CD25, x 10 ⁹ /л	0,23±0,01	0,10±0,01	0,15±0,01
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,030	P2-3=0,001	

Примечание

* М – среднее значение, m – среднее отклонение

** - различия между группами достоверны при p<0,05, критерий Манна-Уитни

Таблица 11 — Уровень цитокинов в ПЖ больных ЭКЯ в зависимости от наличия НДСТ

Показатель	Здоровые женщины (n=30)	Больные ЭКЯ	
		с НДСТ (n=35)	без НДСТ (n=35)
		M±m*	
IL1β, пкг/мл	131,60±7,18	519,40±16,96	475,20±13,30
Достоверность отличий**	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,043	
TNFα, пкг/мл	8,09±1,32	58,29±4,38	46,44±3,61
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,041	
IFNγ, пкг/мл	121,30±10,80	50,18±4,43	68,60±5,41
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,010	
IL2, пкг/мл	29,70±1,60	18,57±1,16	22,28±1,26
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,034	
IL4, пкг/мл	60,10±5,10	55,94±3,79	65,90±4,15
Достоверность отличий	P1-2=0,515 P1-3=0,381	P2-3=0,081	
IL6, пкг/мл	44,52±2,75	98,09±6,07	80,33±6,06
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,042	
IL8, пкг/мл	23,30±2,70	274,30±11,82	227,20±19,88
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,046	

Примечание

* М – среднее значение, m – среднее отклонение

** - различия между группами достоверны при p<0,05, критерий Манна-Уитни

Таким образом, согласно полученным данным, при НДСТ на уровне ПЖ наблюдается усугубление типичной для ЭКЯ иммунной дисфункции, которая характеризуется увеличением уровня провоспалительных цитокинов (TNFα, IL1β, IL6 и IL8), факторов сосудистого роста (sVEGF-R1 и VEGF-A) и металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-9), при одновременном снижении уровня противоопухолевых цитокинов (IL2 и IFNγ), ингибиторов металлопротеиназ (TIMP-2) и молекул межклеточной адгезии (sICAM-1). Выявленные изменения указывают на увеличение проангиогенной и снижение противоопухолевой активности ПЖ при НДСТ, что на фоне ее высокой металлопротеиназной и низкой апоптотической активности может вести к более активному течению и высокой частоте рецидивов ЭКЯ на фоне НДСТ.

Таблица 12 — Уровень MMP-2, MMP-9 и TIMP-2 sICAM-1 и sVCAM-1 VEGF-A и sVEGF-R1 в ПЖ больных ЭКЯ в зависимости от наличия НДСТ

Показатель	Здоровые женщины (n=30)	Больные ЭКЯ	
		с НДСТ (n=35)	без НДСТ (n=35)
		M±m*	
MMP-2, пкг/мл	27,41±5,83	41,00±4,01	24,84±4,01
Достоверность отличий**	P1-2=0,050 P1-3=0,718	P2-3=0,006	
MMP-9, пкг/мл	31,26±6,24	130,00±25,74	92,90±12,46
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,199	
TIMP-2, пкг/мл	245,70±11,63	111,30±22,43	144,90±17,70
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,038	
sICAM-1, пкг/мл	192,70±9,39	161,50±9,69	145,80±5,62
Достоверность отличий**	P1-2=0,025 P1-3=0,001	P2-3=0,166	
sVCAM-1, пкг/мл	981,20±98,40	888,20±69,85	992,50±79,38
Достоверность отличий	P1-2=0,435 P1-3=0,928	P2-3=0,327	
VEGF-A, пкг/мл	166,30±17,40	308,60±60,90	254,10±55,90
Достоверность отличий**	P1-2=0,028 P1-3=0,138	P2-3=0,512	
sVEGF-R1, пкг/мл	1,35±0,27	6,89±0,51	2,93±0,37
Достоверность отличий	P1-2=0,001 P1-3=0,001	P2-3=0,001	

Примечание: *М – среднее значение, m – среднее отклонение

**различия между группами достоверны при $p < 0,05$, критерий Манна-Уитни

Следует отметить, что по данным контрольной лапароскопии рецидив НГЭ обнаружен почти у каждой третьей пациентки с ЭКЯ. При этом в группе больных с НДСТ частота рецидивов эндометриоза была в 1,8 раза выше ($40 \pm 8,3$ и $22,9 \pm 7,1\%$ соответственно, $p = 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя полученные, данные можно утверждать, что особенности формирования соединительной ткани и иммунного ответа при НДСТ усугубляют основные патогенетические механизмы формирования и прогрессирования ЭКЯ, что ведет к утяжелению течения заболевания и увеличивает частоту его рецидивов после проведенного лечения.

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в составлении программ-алгоритмов ведения пациенток с эндометриоидными кистами яичников и НДСТ и оценке их эффективности. Другим направлением может стать коррекция длительности лечения данной категории пациенток с целью снижения частоты рецидивов и улучшения репродуктивного здоровья.

Результаты проведенной работы дают основание сделать следующие **выводы**:

1. Частота выявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани при эндометриоидных кистах яичников составляет 57,0%. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани оказывает неблагоприятное влияние на клинические проявления эндометриоидных кист яичников: у пациенток с эндометриоидными кистами яичников и недифференцированной дисплазией соединительной ткани болевой синдром носит выраженный постоянный характер в 1,5 раза чаще, чем у пациенток без НДСТ (39,4 и 27,3%, $p=0,01$). У пациенток с сопутствующей недифференцированной дисплазией соединительной ткани частота и продолжительность первичного бесплодия возрастает в 1,7 раз (44,3 и 25,6%, $p=0,001$); частота самопроизвольного прерывания беременности увеличивается в 1,3 раза (28,2 и 21,5%, $p=0,001$), а преждевременных родов в 1,7 раз (19,2 и 11,4%, $p=0,002$). На фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани сочетание эндометриоидных кист яичников с эндометриозом брюшины возрастает в 1,8 раза (73,9 и 41,6%, $p=0,001$), а частота и выраженность спаечного процесса малого таза в сочетании с непроходимостью маточных труб — в 1,6 раза выше (51,2 и 32,6%, $p=0,004$), чем у пациенток без недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

2. В стенках эндометриоидных кист яичников при недифференцированной дисплазии соединительной ткани возрастает количество коллагена III типа в 1,3 раза (5,66 и 4,48 баллов, $p=0,042$) и коллагена IV типа в субэндотелиальном слое в 2 раза (2,69 и 1,28 баллов, $p=0,024$), что ведет к активации ангиогенеза, увеличению плотности микроцеркуляторного русла и активности эндотелиальных клеток. Повышение степени васкуляризации стенки кисты при недифференцированной дисплазии соединительной ткани сопровождается увеличением пролиферативной активности клеток эпителиальной выстилки, подтверждением чего является увеличение площади ядер (11,85±1,96 и 9,09±0,97 мкм², $p=0,047$) и суммарной площади областей ядерных организаторов (3,17±0,20 и 2,30±0,18 мкм², $p=0,002$) в 1,3 раза в ядрах в эпителиальных клетках.

3. В субпопуляционном составе перитонеальной жидкости пациенток с эндометриоидными кистами яичников и недифференцированной дисплазией соединительной ткани наблюдают усугубление типичной для данного заболевания иммунной дисфункции: количество макрофагов прогрессивно возрастает, в то время как содержание лимфоцитов снижается: CD4 — в 1,3 раза (0,22±0,02 и 0,28±0,02×10⁹/л, $p=0,038$), CD16 — в 1,5 раза (0,06±0,01 и 0,09±0,01×10⁹/л, $p=0,038$), CD25 — в 1,5 раза (0,10±0,01 и 0,15±0,01×10⁹/л, $p=0,001$).

4. Провоспалительные цитокины — TNFα в 1,25 раз (58,29±4,38 и 46,44±3,61 пкг/мл, $p=0,041$), IL1β в 1,1 раз (519,40±16,96 и 475,20±13,30 пкг/мл, $p=0,043$), IL6 в 12 раз (98,09±6,07 и 80,33±6,06 пкг/мл, $p=0,042$), IL8 в

1,2 раза ($274,30 \pm 11,82$ и $227,20 \pm 19,88$ пкг/мл, $p=0,046$), факторы сосудистого роста (sVEGF-R1 в 2,3 раза ($6,89 \pm 0,51$ и $2,93 \pm 0,37$, $p=0,001$) и матриксные металлопротеиназы (MMP-2 в 1,6 раз ($41,00 \pm 4,01$ и $24,84 \pm 4,01$, $p=0,006$) — достоверно выше у пациенток с ЭКЯ и НДСТ, а содержание противоопухолевых цитокинов [IL2 в 1,2 раза ($18,57 \pm 1,16$ и $22,28 \pm 1,26$, $p=0,034$), IFN γ в 1,4 раза ($50,18 \pm 4,43$ и $68,60 \pm 5,41$, $p=0,010$)] и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ [TIMP-2 в 1,3 раза ($111,30 \pm 22,43$ и $144,90 \pm 17,70$, $p=0,038$)] достоверно ниже, что создает благоприятные условия для прогрессирования эндометриоидного процесса.

5. После комплексной терапии (хирургическое удаление кист с последующим лечением агонистами ГнРГ) рецидив эндометриоза (40,0 и 22,9%) и спаечного процесса малого таза (42,9 и 28,6%) отмечали в 1,8 раз чаще, частоту наступления беременности — в 2 раза реже (38,5 и 58,3%), а возврат болевого синдрома в 1,5 раза чаще (34,3 и 22,9%) у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, чем у больных без нее.

Полученные выводы позволяют дать **практические рекомендации**:

1. Всем пациенткам с недифференцированной дисплазией соединительной ткани необходимо проводить оценку фенотипических признаков данного заболевания с целью выделения групп риска по неблагоприятным исходам лечения эндометриоза. Наличие 6 и более фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани у больной с эндометриоидными кистами яичников является фактором риска рецидива заболевания, бесплодия.

2. Гистологическое исследование удаленных препаратов эндометриоидных кист яичников целесообразно дополнять гистохимической оценкой областей ядрышковых организаторов в ядрах клеток эндометриоидного эпителия и определением коллагена III и IV типа: повышение размеров и количества областей ядрышковых организаторов в ядрах эндометриоидных клеток и преобладание в строме кисты коллагена III и IV типа являются факторами риска рецидива заболевания.

3. При лапароскопическом вмешательстве по поводу эндометриоидных кист яичников рекомендуем производить забор перитонеальной жидкости. Увеличение в перитонеальной жидкости больных эндометриоидными кистами яичников содержания IL1 β , TNF α , IL6, IL8, sVEGF-R1, MMP-2 в сочетании со снижением IL2, IFN γ и TIMP-2 является маркерами в отношении рецидива заболевания и бесплодия.

4. Принимая во внимание возможность «бессимптомных» рецидивов эндометриоидных кист яичников, лечение необходимо проводить под динамическим контролем уровня СА-125 в периферической крови.

5. Пациенткам, не планирующим беременность, следует предусмотреть длительную противорецидивную терапию препаратом с выраженным антипролиферативным и антиангиогенным действием (дисиогест).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Алексанова, Е.М. Роль наследственного нарушения соединительной ткани в развитии эндометриоидных кист яичников / Е.М. Алексанова, В.А. Аксененко // Материалы XII всероссийского научного форума «Мать и дитя», 2011. — С. 256.
2. Алексанова, Е.М. Эндометриоидные кисты яичников на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Е.М. Алексанова, В.А. Аксененко, О.М. Пилавова // Современные проблемы науки и образования. — 2014. — №3. — URL: <http://www.science-education.ru/117-13520>.
3. Алексанова, Е.М. Морфологическая характеристика эндометриоидных кист яичников в зависимости от наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани / / Е.М. Алексанова, В.А. Аксененко, Р.В. Павлов // Врач-аспирант. — 2014. — №2.2 (63). — С. 237–242.
4. Алексанова, Е.М. Эндоскопическая характеристика больных эндометриоидными кистами яичников в зависимости от наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Е.М. Алексанова, В.А. Аксененко // Врач-аспирант. — 2014. — №3 (64). — С. 65–70.
5. Алексанова, Е.М. Изменения уровня цитокинов у пациенток с эндометриоидными кистами яичников в зависимости от наличия сопутствующей недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Е.М. Алексанова, В.А. Аксененко, О.М. Пилавова // Материалы VII регионального научного форума «Мать и дитя», Геленджик, 2014. — С. 174–175.
6. Алексанова, Е.М. Особенности эндоскопической картины у пациенток с эндометриоидными кистами яичников / Е.М. Алексанова, В.А. Аксененко, О.М. Пилавова // Материалы XXVII международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний», Москва, 2014. — С. 132–133.
7. 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 (часть 2). — С 245–250. — http://www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10004593.
8. Алексанова, Е.М. Распределение коллагена I, III и IV типов в стенке эндометриоидных кист яичников / Е.М. Алексанова, В.А. Аксененко, О.М. Пилавова // Доктор.Ру. Гинекология эндокринология. — 2014. — № 8 (96) — Часть I. — С 42–44.
9. Алексанова, Е.М. Металлопротеиназы, сосудистые факторы и молекулы адгезии у пациенток с эндометриоидными кистами яичников и недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Е.М. Алексанова, В.А. Аксененко // Доктор.Ру. Гинекология эндокринология. — 2015. — №14 (115) — С 21–24.
10. Aleksanova, E.M. Effectiveness of complex therapy for endometrioid

ovarian cysts depending on the presence or absence of undifferentiated dysplasia of connective tissue / E.M Aleksanova, V.A. Aksenenko // Medical news of north Caucasus. —2014. — Vol. 9. — Iss. 2. — P. 137–140.

11. Aleksanova, E.M. The peculiarities of local immunity, the level of cytokines and growth factors in endometrioid ovarian cysts depending on the presence or absence of undifferentiated dysplasia of connective tissues / E.M Aleksanova, V.A. Aksenenko // World Journal of Medical Sciences. — 2014. — 10 (3). — P. 326–331. — [http://www.idosi.org/wjms/10\(3\)14/15.pdf](http://www.idosi.org/wjms/10(3)14/15.pdf).

РОЛЬ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ФОРМИРОВАНИИ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ

Алексанова Екатерина Мильтиадовна
(Россия)

Исследование посвящено проблеме эндометриоидных кист яичников с сопутствующей недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Определена значимость недифференцированной дисплазии соединительной ткани в клиническом течении эндометриоидных кист яичников. Показано, что у пациенток с эндометриоидными кистами яичников сопутствующая недифференцированная дисплазия соединительной ткани является патогенетически значимым фактором, определяющим тяжесть заболевания и репродуктивный прогноз. Предложен алгоритм ведения пациенток с эндометриоидными кистами яичников, включающий оценку фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Выделены группы риска по неблагоприятному течению заболевания в зависимости от количества фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

THE ROLE OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN ENDOMETRIOID OVARIAN CYSTS FORMING

Aleksanova Ekaterina Miltiadovna
(Russia)

This study is aimed at the problem of endometrioid ovarian cysts and concomitant undifferentiated connective tissue dysplasia. The study identified the importance of undifferentiated connective tissue dysplasia in the clinical course of endometrioid ovarian cysts. It is shown that in patients with endometrioid ovarian cysts combined with undifferentiated connective tissue dysplasia is an important pathogenetic factor in determining the severity of the disease and reproductive prognosis. Suggested an algorithm for patients with endometrioid ovarian cysts, including the assessment of the phenotypic characteristics of undifferentiated connective tissue dysplasia. Determined the groups at risk of unfavorable course of the disease, depending on the number of phenotypic traits of undifferentiated connective tissue dysplasia.

АЛЕКСАНОВА ЕКАТЕРИНА МИЛЬТИАДОВНА

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 30.12.15. Формат 60×84 ¹/₁₆.

Печать офсетная. Усл. печ. 1,0.

Уч.-изд. л. 1,2. Заказ 2180. Тираж 100 экз.

ГБУЗ СК СКЦ ЛФК и СМ

«Ставропольский краевой центр лечебной физкультуры
и спортивной медицины»

г. Ставрополь, ул. Комсомольская, 89.