

**XXI Межрегиональный медицинский форум акушеров-гинекологов ПФО**  
**«НЕДЕЛЯ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ-2020»**  
**Межрегиональная научно-практическая конференция**  
**«СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**  
**АКУШЕРСКОЙ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ»**

**Факторы риска рецидива эндометриоидных кист яичников после хирургического  
лечения**

Доктор медицинский наук, профессор кафедры акушерства и  
гинекологии ПИМУ Качалина Татьяна Симоновна,  
аспирант Богатова Марина Евгеньевна (Нижний Новгород)

27-28 ноября 2020 года  
Нижний Новгород

- Эндометриоз – это генетически обусловленное хроническое дисгормональное иммунозависимое заболевание, при котором за пределами полости матки происходит разрастание ткани по морфологическим и структурным особенностям подобной эндометрию (А.С. Гаспаров, 2013; L.N. Heidemann, 2014; А.В. Борисова, 2015; А.Э. Протасова, 2016; Э.И. Бабаева, 2016; О.С. Попова, 2019)
- Распространенность эндометриоидной болезни среди женщин с хронической тазовой болью колеблется от 15,4% до 71,4%, с бесплодием — от 9,0% до 68,0% (А.В. Борисова и соавт., 2015; R.L. Barbieri, 2017; M. Ghiasi et al., 2020)
- Эндометриоидная киста яичников (ЭК) - наиболее частое диагностируемое проявление эндометриоза

- Эндометриомы обнаруживают у 10 – 14% женщин, оперированных по поводу различных объемных образований органов малого таза
- В структуре генитального эндометриоза на долю эндометриоидных кист яичников приходится до 59% случаев (A. Fassbender et al., 2011; Y.B. Aznaurova et al., 2014)
- Чаще встречаются у молодых пациенток с генитальным эндометриозом – в 17-44% случаев (R. Crarney, G. Condous, S. Reid, 2017)
- Частота рецидивирования эндометриоидных поражений яичников, по данным различных исследований, составляет от 6 до 67% (J. Donnez, J. Squifflet, 2010; D. Kappou, M. Matalliotakis, I. Matalliotakis, 2010; N. Ouchi, S. Akira, K. Mine et al., 2014)

## **Цель исследования**

на основании комплексного клинико-лабораторного обследования выявить патогенетические факторы риска рецидива эндометриоидных кист яичников после хирургического лечения

1. Провести сравнительный анализ преморбидного фона, сопутствующей патологии, особенностей клинического течения заболевания у лиц с рецидивом эндометриоидных кист яичников и без него
2. Оценить цитокиновый профиль перитонеальной жидкости у пациенток с рецидивом ЭК яичников и при его отсутствии
3. Выявить морфологические особенности состояния капсулы эндометриоидной кисты при рецидиве заболевания
4. Изучить роль молекулярно-биологических процессов неоангиогенеза, пролиферации, апоптоза в развитии рецидива ЭК яичников

# Дизайн исследования

100 пациенток (20-46 лет)

82 женщины прооперированы впервые по поводу ЭКЯ

18 женщин прооперированы по поводу случившегося рецидива ЭКЯ (N3)

63 пациентки, у которых в процессе периода наблюдения, составившего 2 года, не возник рецидив образования (N1)

19 пациенток, у которых выявлен рецидив ЭК (N2)

# Критерии включения и исключения

## Критерии включения

1. Репродуктивный возраст
2. Наличие эндометриоидных кист яичников

## Критерии исключения

1. Перименопаузальный и менопаузальный период
2. Наличие гнойных tuboовариальных опухолей
3. Беременность, период лактации
4. Острая вирусная инфекция
5. Тяжелые сопутствующие заболевания, в том числе онкологические
6. Обострение хронической экстрагенитальной патологии в стадии субкомпенсации и декомпенсации
7. Эндометриоидная цистаденома яичника
8. Отказ от участия в исследовании
9. Любая причина, которая, по мнению исследователя, может служить препятствием для участия пациента в исследовании

# Этап анализа клинических особенностей, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования

- возраст
- социальное положение
- жалобы
- менструальная, детородная функции
- информация о перенесенных гинекологических заболеваниях и операциях
- соматический статус
- аллергологический анамнез
- сведения о длительности заболевания, предшествующих методах лечения
- ИМТ
- оценка уровня СА-125
- оценка овариального резерва (АМГ, подсчет числа антральных фолликулов)
- эхоскопическое сканирование внутренних половых органов трансвагинальным датчиком с использованием диагностической ультразвуковой системы высокого класса Accuvix V 10-RUS (производитель: MEDISON Co.,Ltd», республика Корея)



# Выявление иммунологических особенностей перитонеальной жидкости

- Интраоперационно производился забор перитонеальной жидкости
- Хирургическое лечение осуществлялось лапароскопическим доступом с использованием расширенного лапароскопического набора для гинекологии «OLYMPUS»
- Исследование проведено с целью оценки уровня ИЛ 6, ИЛ 8,  $\text{TNF}\alpha$ , ИЛ  $1\beta$ , ИЛ 17, VEGF, MCP 1
- Анализ проведен на базе лаборатории клеточной иммунологии Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной (заведующий лабораторией д.м.н., профессор Талаев В.Ю.)

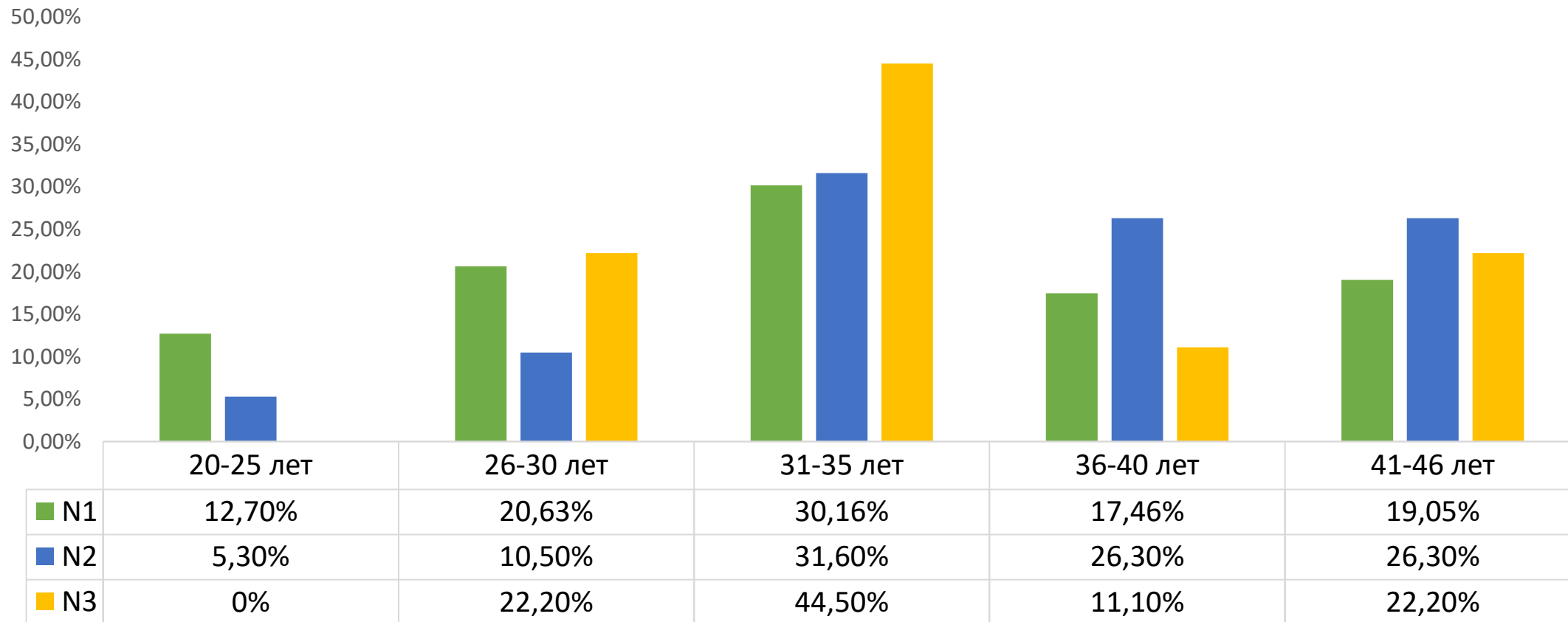
- Метод твердофазного иммуноферментного анализа
- Иммуноферментный анализатор SUNRISE (фирма "Tecan Austria GmbH", Австрия, серийный номер 908006135, программное обеспечение Magellan V 6.5)
- Набор реагентов «ИФА-IL-6», «ИФА-IL-8», «ИФА-TNF-alpha», «IL 1-β», «ИФА-IL-17A» (производитель ООО «Цтокин», г. Санкт-Петербург), «VEGF-ИФА-БЕСТ» и «MCP-1-ИФА-БЕСТ» (производитель АО «Вектор-Бест», Новосибирская область, р.п. Кольцово)

# Морфологическое и иммуногистохимическое исследование

- Выполнено на базе прозектория НОКБ им. Н.А. Семашко и ГБУЗ НО «Родильный дом №5» г. Нижний Новгород
- Морфологическое исследование операционного материала (выраженность фиброзного компонента, соотношение стромы/эпителий, количество внутренней эпителиальной выстилки и степень ее атрофии, количество митозов в ней, тип стромы (цитогенная или нет), наличие отложений гемосидерина и свежих кровоизлияний)
- Оценка экспрессии маркеров пролиферации (Ki 67), апоптоза (P 53) и ангиогенеза (VEGF, CD 34) с использованием
- мышинных моноклональных антител к Ki 67, P53, VEGF и CD 34 (ООО «ПраймБиоМед», г. Москва)
- светового микроскопа «Leica» (Германия) под увеличением x10, x20, x40.
- Для всех маркеров оценивали локализацию окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма, мембрана)

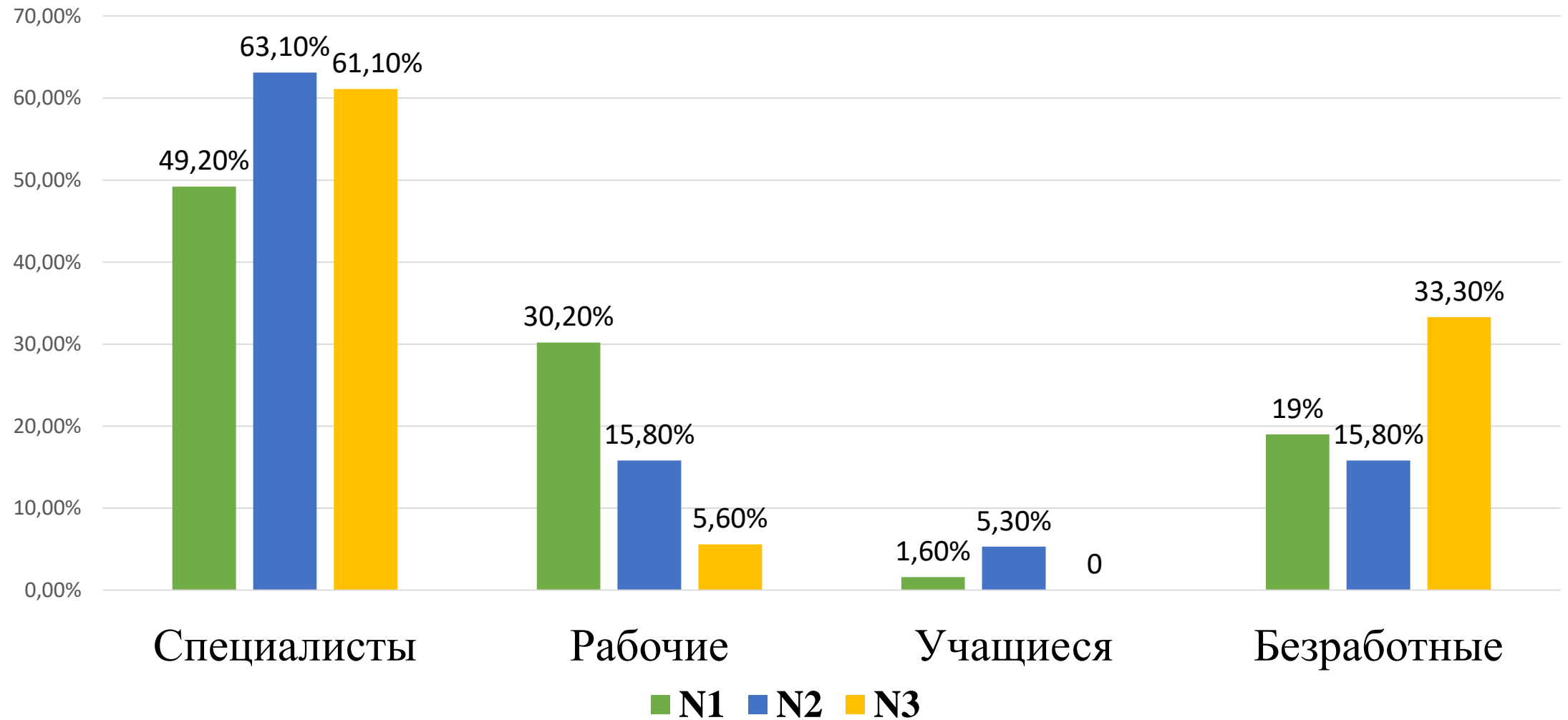
# Клиническая характеристика групп исследования

## Возрастная структура пациенток групп исследования

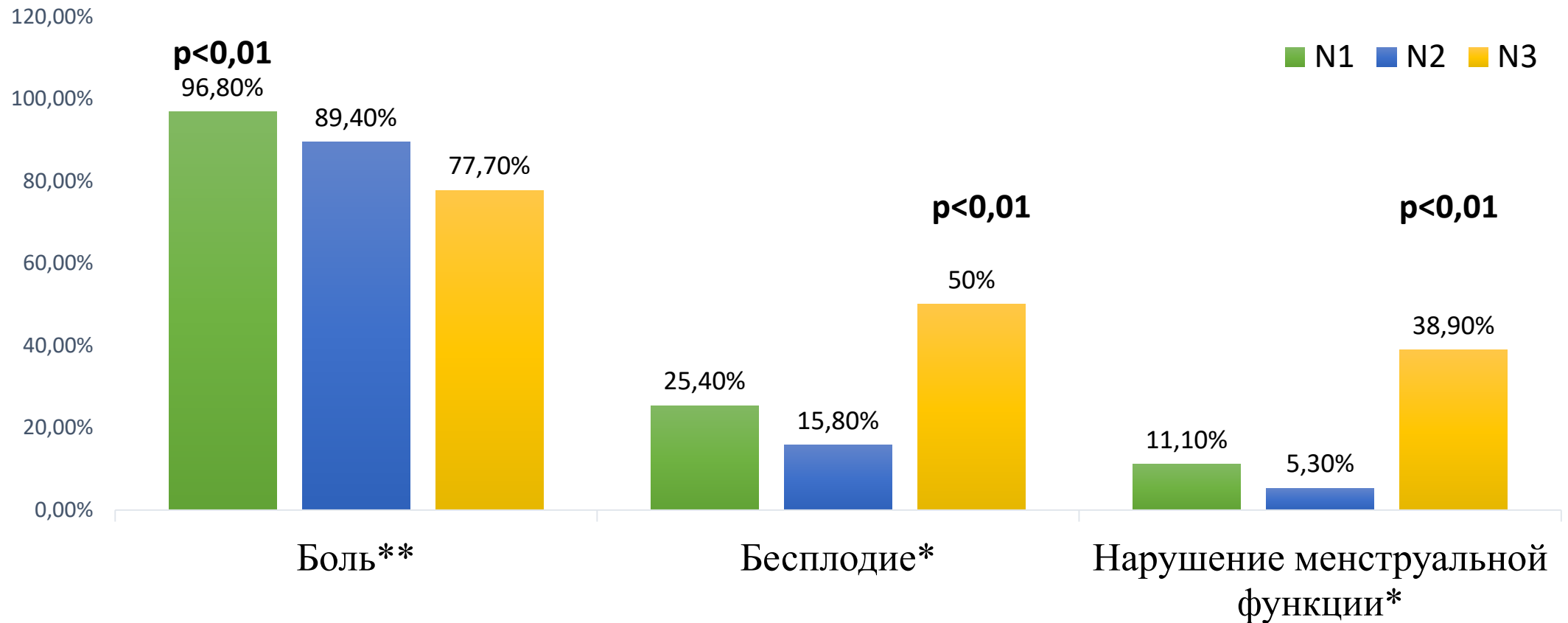


Средний возраст среди пациенток N1 33[29; 39] лет, N2 - 36[31,5; 40,75],  
N3 – 32,8[31; 39] ( $p > 0,05$ )

# Социальный статус пациенток групп исследования



# Основные жалобы



\* Бесплодие и нарушение менструальной функции чаще фиксировались у пациенток N3 по сравнению с N1 и N2 ( $p < 0,01$ , метод Фишера с угловым преобразованием для частот проявления признака в сравниваемых группах)

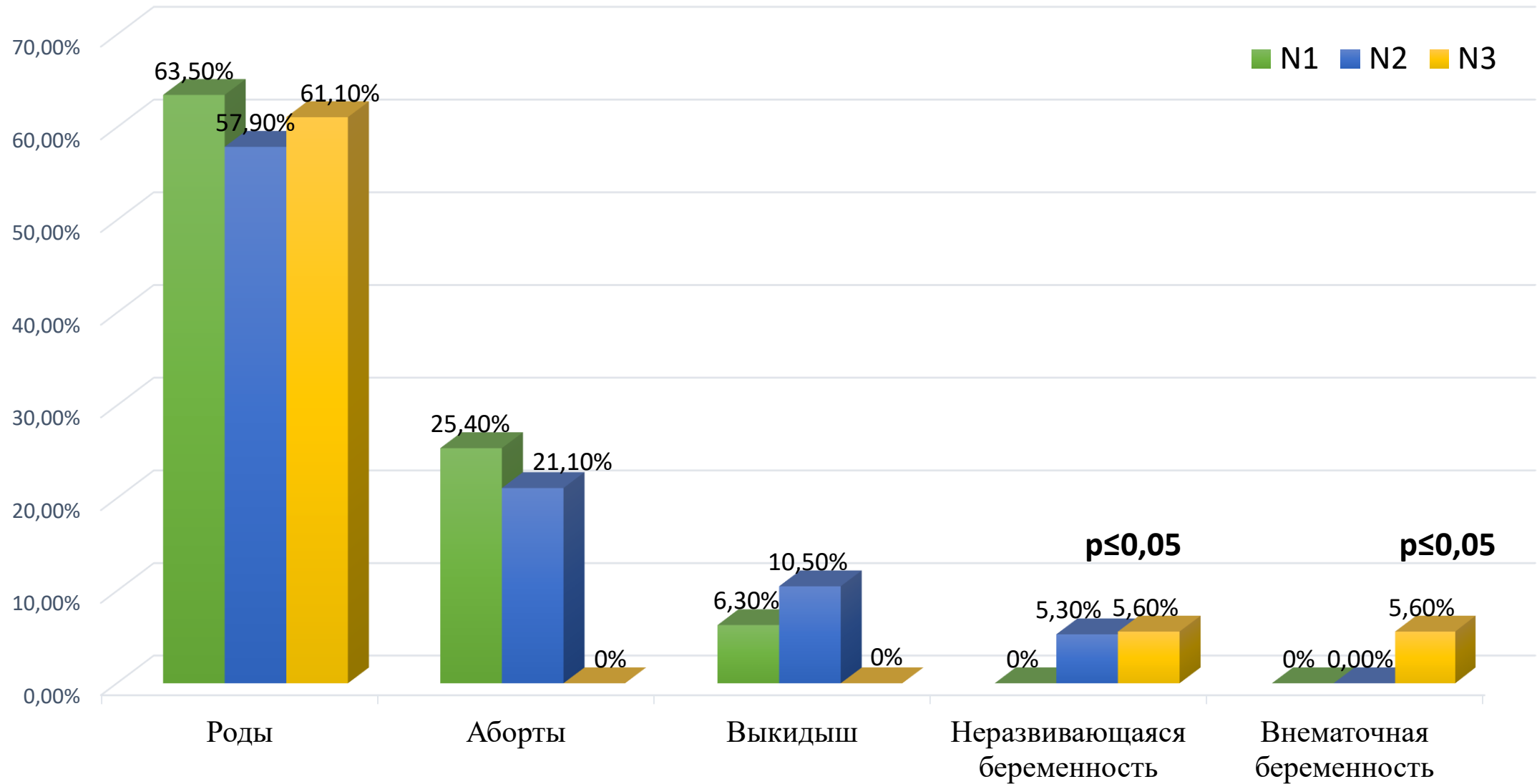
\*\* Боль, усиливающаяся перед менструацией, чаще имела место у пациенток N1 по сравнению с N3 ( $p < 0,01$ , метод Фишера с угловым преобразованием для частот проявления признака в сравниваемых группах)

## Оценка менструальной функции

Характеристика	N1=63	N2=19	N3=18
Возраст менархе, годы (M ± m)	12,9 ± 1,15	13,1 ± 1,39	12,8 ± 1,11
Продолжительность менструаций, дни (M ± m)	5,6 ± 1,06	5,4 ± 1,67	5 ± 1,75
Продолжительность менструального цикла, дни (M ± m)	28,6 ± 1,96	27,8 ± 1,91	27,8 ± 6,4
Болезненность менструации (абс. (%))	43 (68,3%)*	11 (57,9%)	8 (44,5%)*

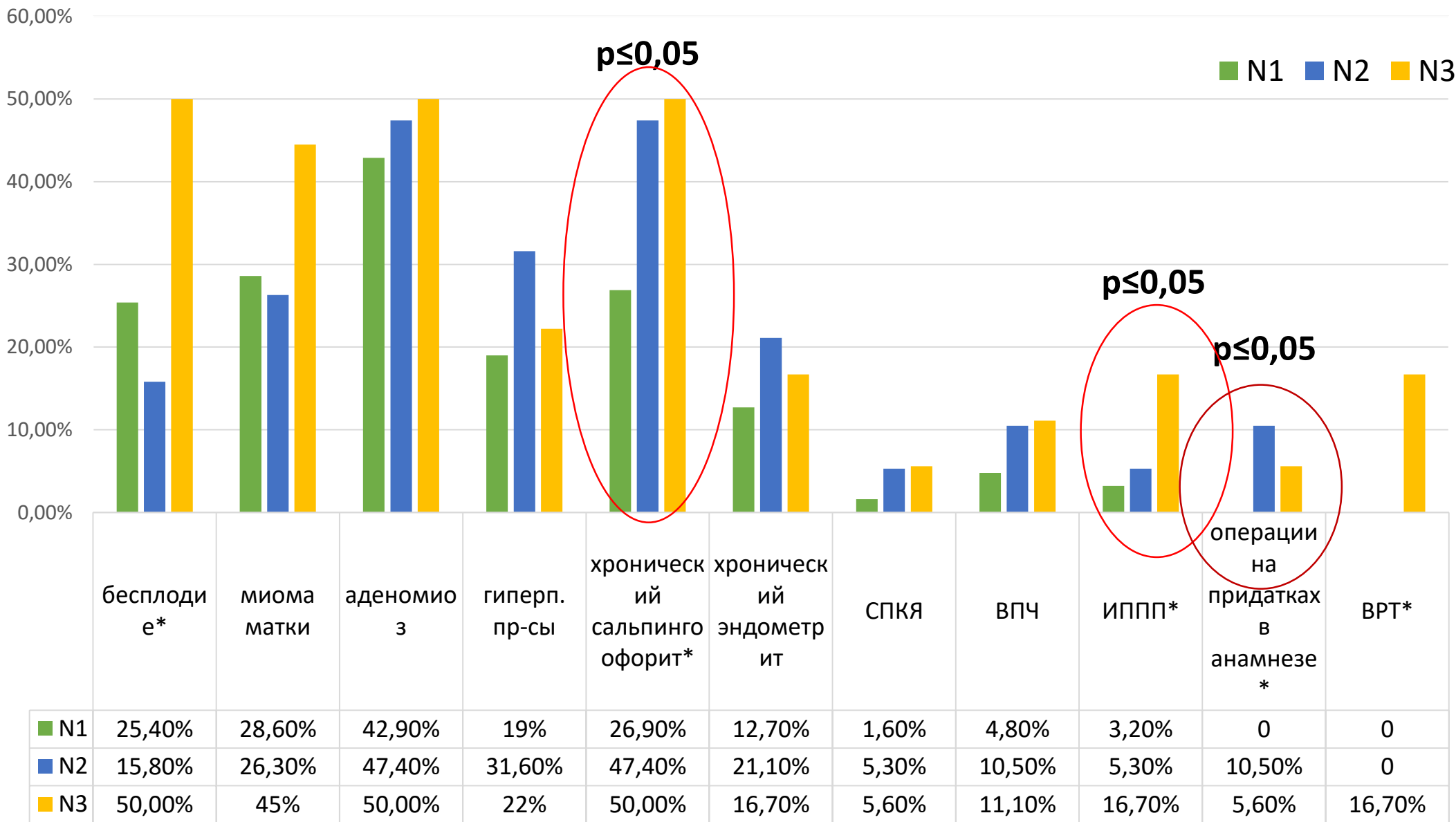
\* - болезненные менструации преобладали у пациенток N1,  $p \leq 0,05$

# Акушерский анамнез





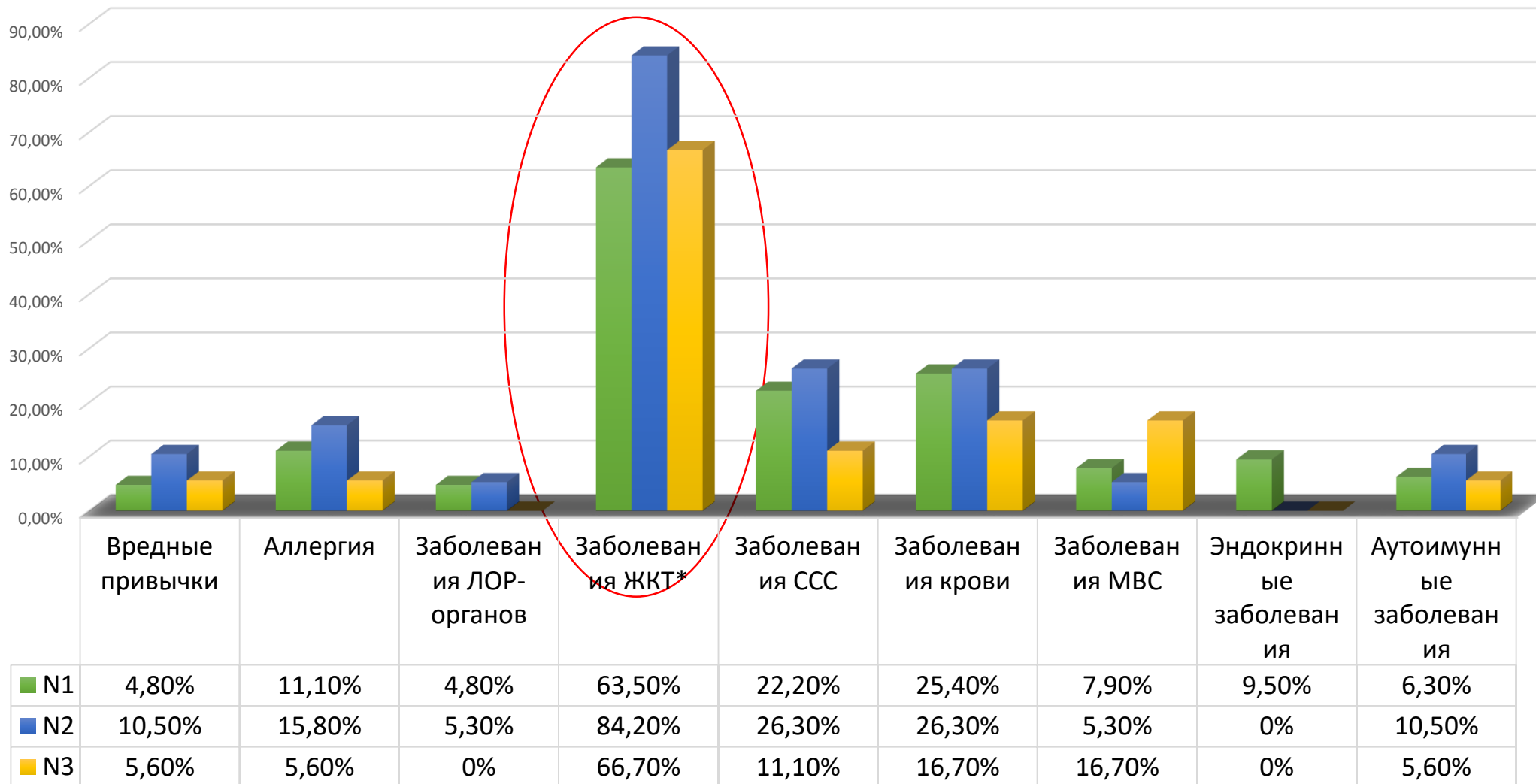
# Структура гинекологической патологии в анализируемых группах



# Распределение соматической патологии по группам

$p \leq 0,05$

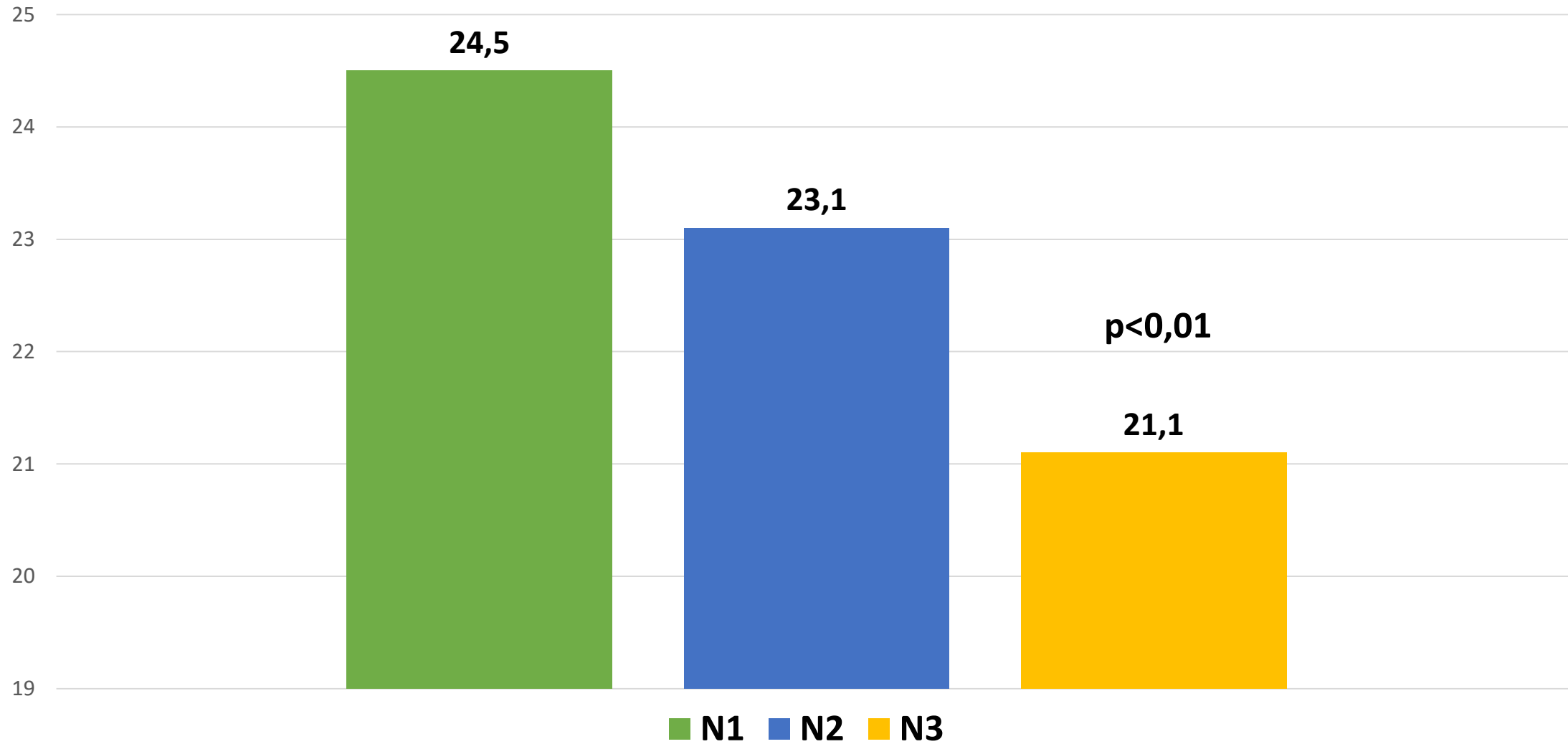
■ N1 ■ N2 ■ N3



## **Анализ протоколов первичного оперативного вмешательства**

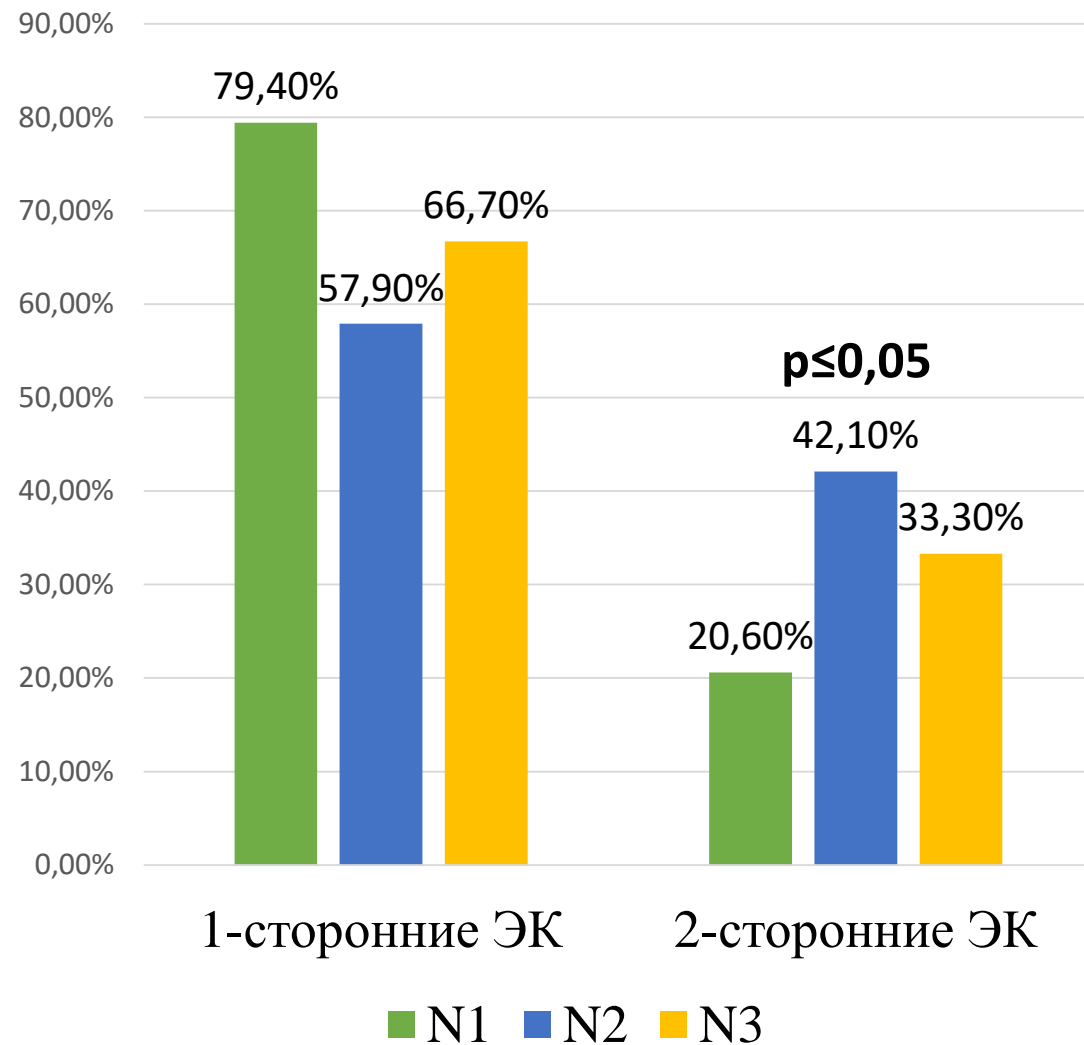
1. Чаще встречались двусторонние эндометриомы ( $p \leq 0,05$ )
2. Имели место малые формы патологического процесса на контрлатеральном яичнике при односторонних эндометриоидных кистах и перитонеальные формы эндометриоза ( $p \leq 0,05$ )
3. Чаще встречались инфильтративные формы эндометриоидной болезни, а именно ретроцервикальный эндометриоз ( $p \leq 0,05$ )
4. Имел место спаечный процесс 3 и 4 степени выраженности ( $p < 0,01$ )

# Оценка индекса массы тела

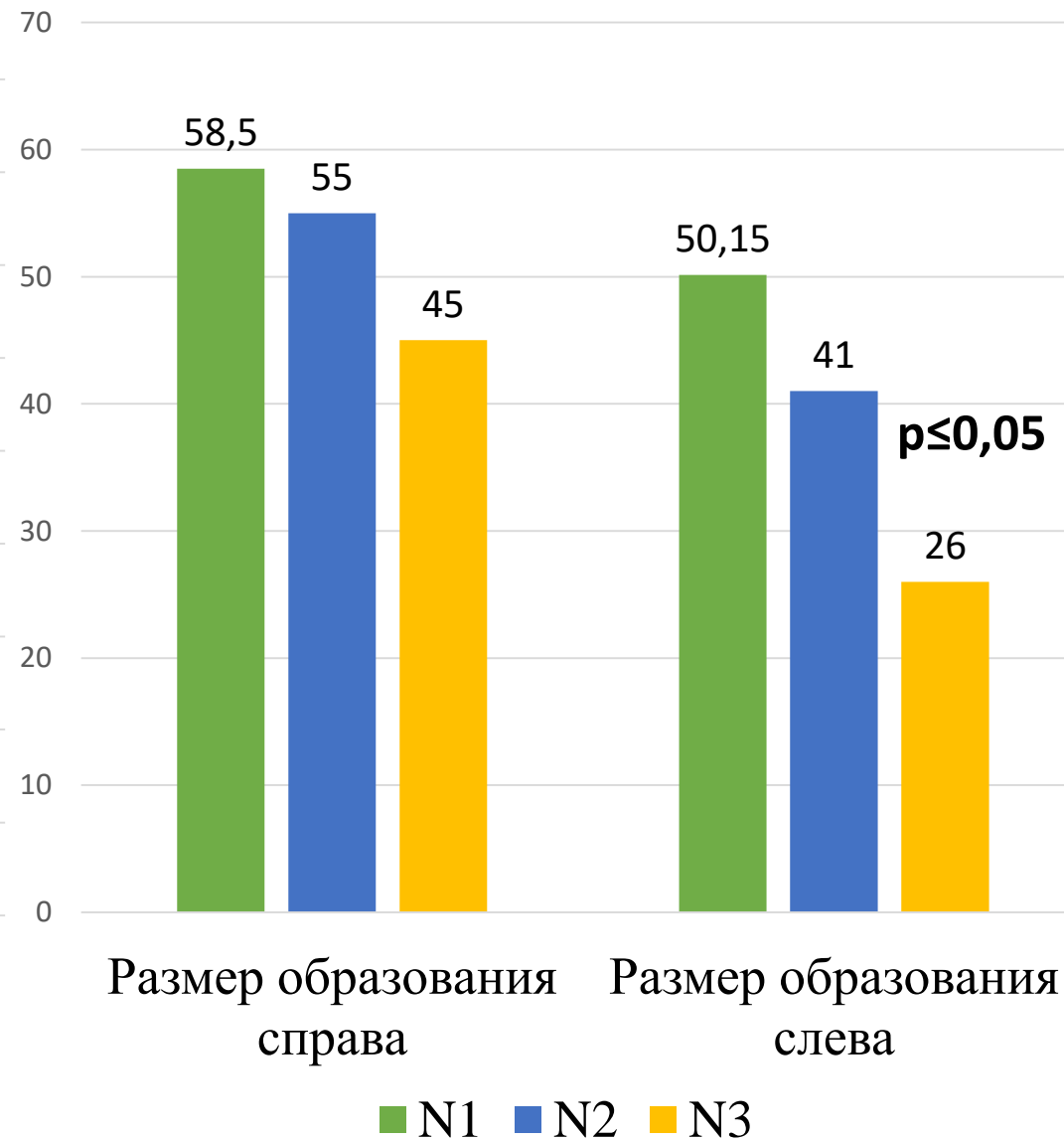


# Данные ультразвукового исследования

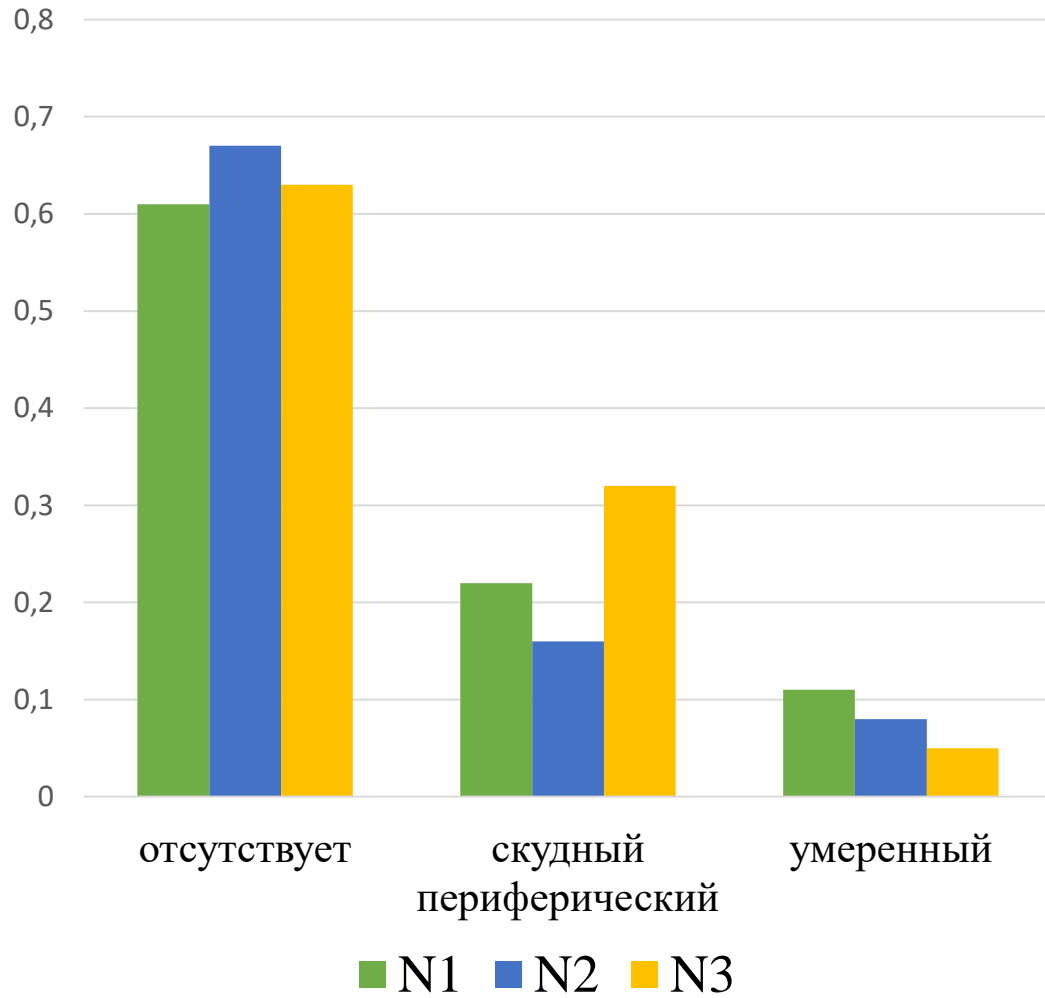
## Распространенность 1- и 2-сторонних образований



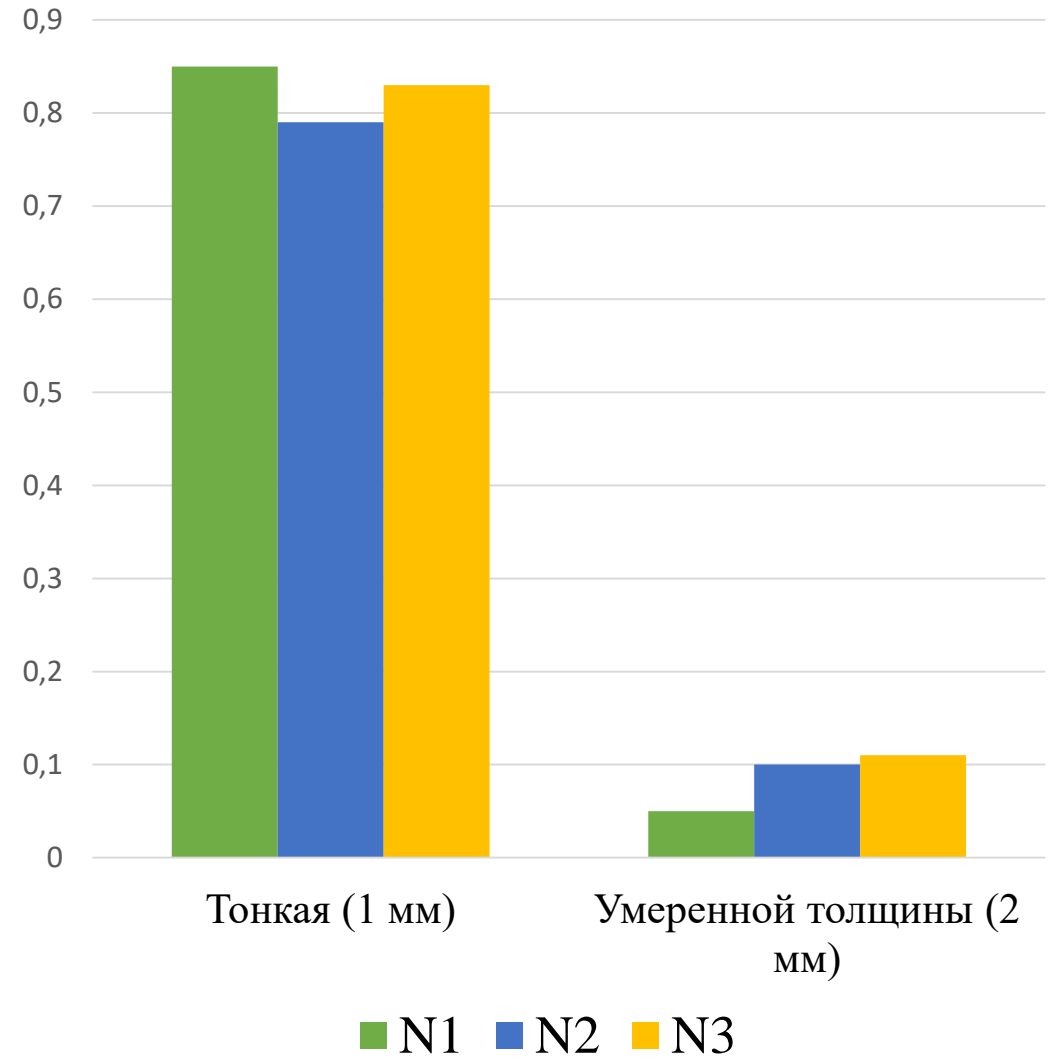
## Размер образований



**Выраженность кровотока в стенке образования**



**Толщина капсулы**

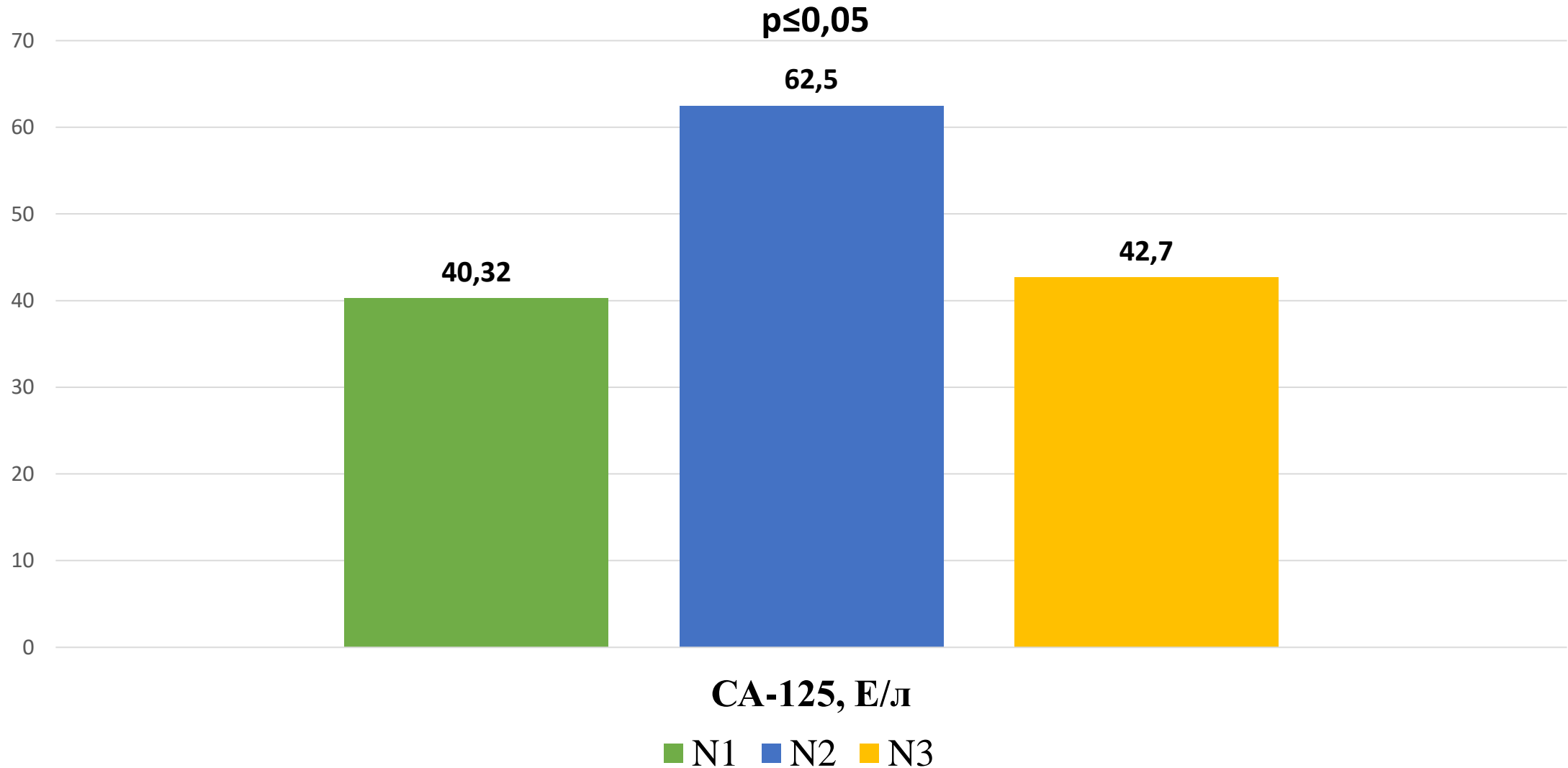


## Оценка овариального резерва

Для оценки взаимосвязи между объемом поражения и уровнем АМГ проведен корреляционный анализ Спирмена

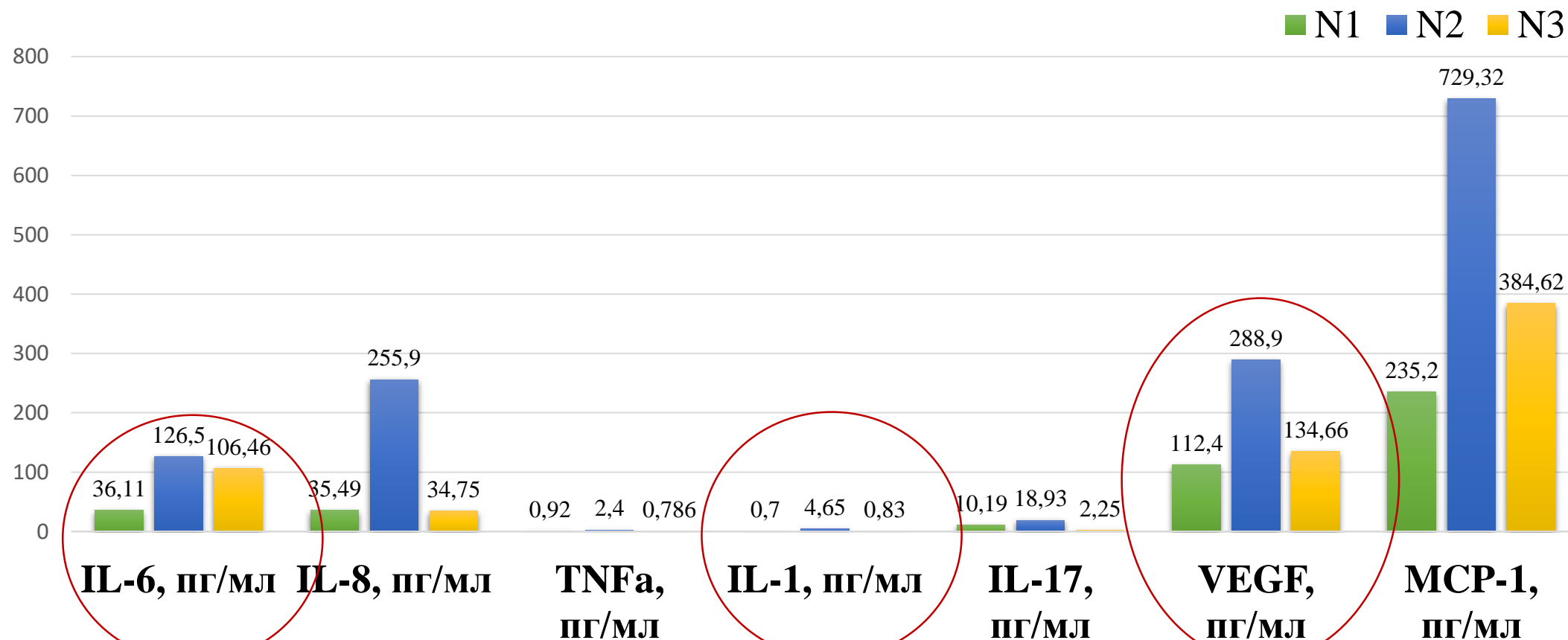
Установлено, что у пациенток с двусторонними эндометриоидными кистами уже на дооперационном этапе уровень АМГ ниже, по сравнению с пациентками с односторонними опухолями ( $p \leq 0,05$ )

# Оценка уровня СА-125





# Средние значения иммунологических показателей перитонеальной жидкости в сравниваемых группах



У пациенток N2 все показатели статистически значимо превышали аналогичные по сравнению с пациентками N1 ( $p < 0,001$ )

У пациенток N3 более высокое значение лишь IL-6 ( $p \leq 0,05$ )

## IL-6

- Мощное провоспалительное действие
- Активируют перитонеальные макрофаги, стимулирует синтез других цитокинов
- Привлекает в очаг воспаления молекулы адгезии, активированные Т-лимфоциты
- Препятствует апоптозу Т-лимфоцитов
- Стимулирует активность фибробластов
- Участвует в передаче болевого импульса

## IL-1β

- Цитокин с противовоспалительным действием
- Активирует перитонеальные макрофаги и синтез других цитокинов
- Усиливает экспрессию молекул адгезии
- Способен индуцировать секрецию факторов, обладающих ангиогенным потенциалом
- Активирует фибробласты, усиливая пролиферативные процессы в очаге поражения

# VEGF

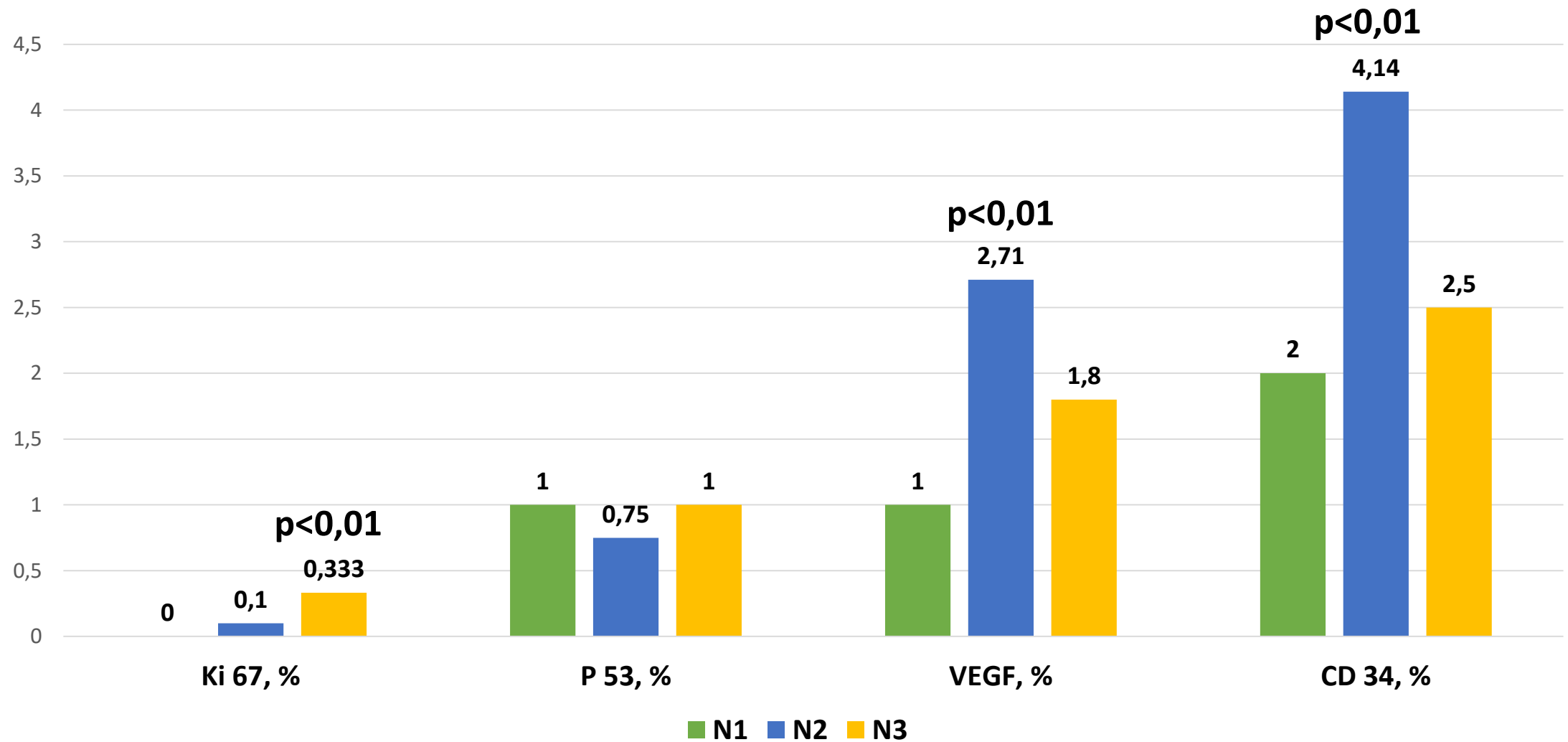
(фактор роста эндотелия сосудов)

- Стимулирует васкулогенез и ангиогенез
- Увеличивает экспрессию FasL в эндометриальных стволовых клетках
- Возрастание концентрации FasL способствует апоптозу Fas-несущих иммунокомпетентных клеток (натуральные киллеры) с одной стороны, с другой - подавляет апоптоз, способствуя пролиферации эндометриальных и эндотелиальных клеток

# Морфологическая оценка рецидивирующих ЭК

- Меньшее соотношение стромы/эпителиальный компонент ( $p \leq 0,05$ )
- Цитогенная стромы ( $p \leq 0,05$ )
- Эпителиальная выстилка представлена призматическим эпителием ( $p \leq 0,05$ )
- Отложения гемосидерина ( $p \leq 0,05$ )
- Обширная капиллярная сеть в стенке эндометриоидной кисты ( $p \leq 0,05$ )
- Выраженный артериальный, венозный и капиллярный кровоток в цитогенной строме ( $p \leq 0,05$ )

# Иммуногистохимическое исследование



# Практические рекомендации

С целью прогнозирования развития рецидива эндометриоидных кист яичников после хирургического вмешательства необходима комплексная оценка клинико-anamнестических характеристик каждой пациентки.

1. Низкий индекс массы тела
2. Патология желудочно-кишечного тракта
3. Хронические воспалительные заболевания придатков, ИППП
4. Высокий уровень СА-125
5. Распространенность патологического процесса во время проведения первичного хирургического вмешательства (двусторонние эндометриоидные кисты, наличие перитонеального эндометриоза, ретроцервикальный эндометриоз, выраженный спаечный процесс).

2. Производить иммунологический анализ перитонеальной жидкости с целью определения ИЛ 1, ИЛ 6 и VEGF, что позволит судить о возможном рецидиве эндометриоидных кист яичников после хирургического вмешательства
  
3. Не ограничиваться рутинным гистологическим исследованием, т.к. такая оценка не позволяет адекватно оценить степень активности патологического процесса ввиду выполнения ограниченного количества срезов. Необходимо проводить дополнительное иммуногистохимическое исследование с целью определения экспрессии CD 34 и VEGF, что позволит выявить топографию кровеносных сосудов и выраженность сосудистой сети



Очевидно, что тщательный  
диагностический процесс с выявлением  
комплекса прогностических факторов  
риска рецидива эндометриом после  
проведенной органосохраняющей операции  
позволит разработать  
персонализированный подход к ведению  
пациенток на этапе первичного  
хирургического лечения

**Спасибо за внимание!**

