

ПЕТРОВСКАЯ
Николь Николаевна

**Особенности клинического течения и показателей клеточной регуляции
иммунитета у больных с рецидивом эндометриоза яичников**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Печеникова Виктория Анатольевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Ниаури Дарико Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета.

Мелкозерова Оксана Александровна – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по науке ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии».

Защита состоится «__» _____ 2023 года в _____ часов на заседании Диссертационного Совета 99.2.037.02 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 6-8

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Минздрава России и на сайте www.lspbgmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2023 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Молчанов Олег Леонидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

На долю эндометриoidных кист яичников приходится до 59% среди всех случаев наружного генитального эндометриоза (Fassbender A., 2011; Seo J.W., 2017). Частота рецидива заболевания у женщин репродуктивного возраста может достигать 50–55% через 5–7 лет после лечения (Ouchi N., 2014), а среднее время между операциями составляет 30–35 месяцев (Nirgianakis K., 2020).

В зарубежной и отечественной литературе представлено множество исследований, посвященных выявлению факторов риска рецидива эндометриоза яичников (ЭЯ), однако результаты этих работ во многом противоречат друг другу (Somigliana E., 2014; Ouchi Koga K., 2015). Тяжесть основных клинических проявлений заболевания, стадия эндометриоза, объем и метод оперативного вмешательства, навыки хирурга, проводившего операцию, полнота удаления эндометриoidных поражений, наличие сопутствующей патологии, возраст женщин, отсутствие беременностей большинством исследователей выделены как наиболее значимые факторы риска рецидивирующего течения ЭЯ (Великородная Ю.И., 2014; Качалина Т.С., 2017; Nirgianakis K., 2020). Спорными остаются так же данные о возможности использования онкомаркеров СА-125, HE4 и индекса ROMA для прогнозирования рецидива ЭЯ (Chudecka-Głaz A.M., 2015; Nisenblat V., 2016; Huang X., 2019; Качалина Т.С., 2020; Shin K. H., 2020; Chen T., 2021).

Эндометриоз считается хроническим заболеванием и важным звеном в патогенезе формирования рецидива являются нарушения системного и локального иммунитета (Абдуллаева Л.Х., 2015; Ярмолинская М.И., 2017; Кузьмина Н.С., 2019). Работы по выявлению особенностей клеточной регуляции иммунитета у пациенток репродуктивного возраста с рецидивирующим течением эндометриозом яичников и у женщин без рецидива после комбинированного лечения немногочисленные и противоречивые (Hinz V., 2016; Эллиниди В.Н., 2018). Нет и однозначного мнения в отношении механизмов возникновения и развития рецидива эндометриoidных кист яичников.

При этом рецидивирующее течение ЭЯ остается одной из актуальных проблем для современной гинекологии, так как ассоциируется с высоким риском повторных оперативных вмешательств, снижением овариального резерва, бесплодием, развитием стойкого болевого синдрома, ухудшением качества жизни женщин (Muzii L., 2015; Barra F., 2018).

Таким образом, распространенность эндометриоза среди женщин репродуктивного возраста, сложность выбора методов эффективного лечения, высокая частота рецидивирующего течения заболевания определяют актуальность настоящего исследования, основой которого стал комплексный анализ клинических, морфологических, иммунологических и

иммуногистохимических особенностей эндометриоза яичников. Изучение патогенетических механизмов прогрессирования заболевания, его хронизации и выявление факторов риска рецидива позволит сформировать индивидуальный подход к ведению пациенток, снизить частоту повторного хирургического вмешательства, сохранить овариальный резерв, реализовать репродуктивную функцию, улучшить показатели качества жизни.

Цель исследования

Провести сравнительный анализ клинко-морфологических особенностей и показателей клеточной регуляции иммунитета у пациенток с рецидивирующим течением эндометриоза яичников и у женщин без рецидива, выявить факторы риска рецидива эндометриозом после лечения.

Задачи исследования

1. Установить клинко-морфологические особенности случаев рецидивирующего течения эндометриоза яичников и наблюдений с отсутствием рецидива заболевания спустя 4–11 лет после комбинированного лечения;

2. Провести количественный анализ и оценить соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов-хелперов, Т-лимфоцитов-киллеров, натуральных киллеров, В-лимфоцитов в периферической крови пациенток при рецидивах эндометриоза яичников и при безрецидивном течении заболевания;

3. Оценить особенности экспрессии Т-лимфоцитов-хелперов CD4, Т-лимфоцитов-киллеров CD8, В-лимфоцитов CD20, макрофагов CD68, трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1), CD34, α -гладкомышечного актина (α -SMA) в стенке кисты и в цитогенной строме у больных с рецидивирующим течением эндометриоза яичников и у пациенток без рецидива после комбинированного лечения;

4. Выявить факторы риска рецидива эндометриозидных кист яичников после лечения.

Научная новизна

Выделены различия клинических данных (диспареуния, дисменорея, первичное бесплодие, наличие операций на придатках матки в анамнезе не связанных с эндометриозом, большая распространенность патологического процесса в виде гетеротопий на втором яичнике, маточных трубах, брюшине, крестцово-маточных связках, более распространенный спаечный процесс), морфологических особенностей операционного материала (железисто-кистозный вариант и морфологически активный тип эндометриоза с пролиферативными изменениями эпителиального и стромального компонентов), иммуногистохимических характеристик операционного материала (миграция свободных клеток стромы: макрофагов (CD68), цитотоксических Т-лимфоцитов киллеров (CD8), В-лимфоцитов (CD20), большая площадь

экспрессии трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ в капсуле эндометриоидной кисты, активная пролиферация миофибробластов в цитогенной строме и в капсуле кисты, выраженная площадь экспрессии CD34 в перицитах новообразованных сосудов цитогенной стромы и в капсуле кисты), иммунологических показателей периферической крови (повышение цитотоксических Т-лимфоцитов киллеров, Т-лимфоцитов хелперов и В-лимфоцитов), лабораторных показателей (повышенное значение онкомаркера СА-125, индекса ROMA) при рецидивирующем течении эндометриом.

Показано, что в прогрессировании эндометриоза яичников имеет значение экспрессия трансформирующего фактора роста- $\beta 1$, которая стимулирует неоангиогенез и пролиферацию миофибробластов.

Выявлено, что в формировании капсулы эндометриоидной кисты имеет значение активная пролиферация миофибробластов, которая приводит в последствии к фиброзу и склерозу и является результатом внутренней ранозаживляющей реакции на повреждение ткани при хроническом воспалении.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлено, что для пациенток с рецидивирующим течением эндометриоза яичников характерным является большая выраженность диспареунии, дисменореи, распространенность патологического процесса за пределами яичника, железисто-кистозный вариант и морфологически активный тип эндометриоза, повышенный уровень в периферической крови субпопуляций Т-лимфоцитов за счет субпопуляции Т-лимфоцитов-хелперов, повышение концентрации онкомаркеров СА-125, индекса ROMA.

Выделена совокупность клинических признаков (наличие перенесенных ранее операций на придатках матки, не связанных с эндометриозом, уровень СА-125 выше нормы, наличие первичного бесплодия в анамнезе, пролиферативные изменения клеток цитогенной стромы) и построена многофакторная математическая модель в пошаговом режиме, которая позволяет прогнозировать вероятность развития рецидива эндометриомы после комбинированного лечения. Чувствительность разработанной модели составила 60,0%, специфичность – 96,0%, предсказательная способность – 87,8%.

Разработаны программы для электронных вычислительных машин (ЭВМ) «Программа для прогнозирования риска рецидива эндометриоидных кист яичников на основании клинкоморфологических данных» №2022660654: заявл. 05.06.2022: опубл. 21.07.2022 и «Программа для прогноза вероятности развития рецидива эндометриоза яичников у женщин репродуктивного возраста на основании клинических, лабораторных и морфологических данных» №2022681292: заявл. 07.11.2022: опубл. 15.11.2022.

Методология и материалы исследования

Для решения поставленных цели и задач выполнено ретроспективное и проспективное когортное исследование, в которое были включены 196 пациенток репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников, подтверждёнными результатами гистологического исследования операционного материала.

Работа выполнялась в период с 2012 по 2022 гг. в несколько этапов: составление и утверждение плана научного исследования, сбор материала, его систематизация и обработка, оценка и оформление полученных результатов. Обследование и хирургическое лечение пациенток проводилось на базе гинекологического отделения (отделения гнойной хирургии 21-2) ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России в период с 2012 по 2018 гг. Исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России (протокол №10 от 30.10.2019 г.). Всеми пациентками подписано добровольное информированное согласие.

Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст пациенток от 18 лет до 40 лет; наличие эндометриоидных кист яичников, требующих оперативного лечения; гистологическое подтверждение эндометриоидной природы кисты при исследовании операционного материала.

Критерии невключения в исследование: миома матки (диаметр миоматозного узла 3 см и более), аденомиоз; гиперплазия эндометрия, полип эндометрия; хронические аутоиммунные заболевания; простудные заболевания, обострение хронических заболеваний, прием лекарственных препаратов, инвазивные вмешательства в течение трех месяцев до оперативного лечения; хронические вирусные гепатиты, ВИЧ инфекция в анамнезе.

Все пациентки были прооперированы лапароскопическим доступом в плановом порядке в первую фазу менструального цикла в объеме цистэктомии или резекции яичника, во время операции также выполняли иссечение всех обнаруженных очагов эндометриоза другой локализации, рассечение спаек. Для определения стадии использовали классификацию эндометриоидных кист яичников под редакцией Л.В. Адамян, В.И. Кулакова, предложенную в 1992 году и переработанную в 1998 году. В послеоперационном периоде все пациентки получали гормональную терапию диеногестом или агонистами гонадотропин-рилизинг гормона. Период наблюдения за пациентками составил от 4 до 11 лет.

Ретроспективно в зависимости от отдаленных результатов комбинированного лечения в послеоперационном периоде все 196 пациенток были распределены по группам исследования и представлены следующими наблюдениями (Рисунок 1):

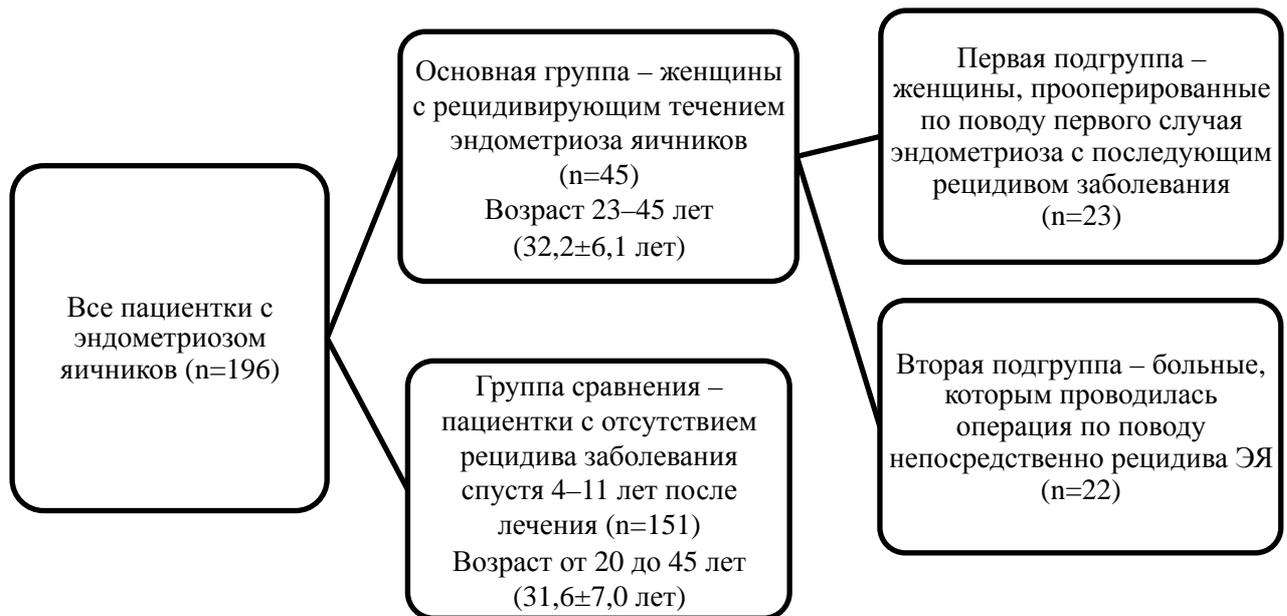


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Клиническая часть исследования

Клиническое исследование включало: анкетирование больных по разработанной анкете, гинекологический осмотр, весь спектр клинико-лабораторных исследований, установленных стандартом предоперационной подготовки (согласно приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации №572н от 01.11.2012 №572н с редакцией от 12.01.2016), ультразвуковое исследование органов малого таза, на амбулаторном этапе всем пациенткам проводился забор крови для оценки концентрации в сыворотке крови опухолеспецифичных белков СА-125, HE4 с расчетом индекса ROMA.

Морфологическое исследование

Для проведения морфологического исследования операционного материала 196 пациенток использовалась окраска гематоксилином и эозином. Во время микроскопического анализа оценивали строение капсулы эндометриоидной кисты, состояние цитогенной стромы, эпителиальной выстилки.

Иммуногистохимическое исследование

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводили 45 пациенткам (по 15 пациенток из группы с рецидивом заболевания (первая и вторая операции) и 15 – без рецидива. Изучали экспрессию маркеров CD4, CD8, CD20, CD34, CD68, трансформирующего фактора роста-β1 (TGF-β1), экспрессию антител к α-гладкомышечному актину (α-SMA) в капсуле эндометриоидной кисты и в сохраненной цитогенной строме.

Экспрессию CD34, TGF- β 1, антигена α -SMA определяли по интенсивности коричневой окраски в цитоплазме гладкомышечного и сосудистого компонентов тканей. Оценку интенсивности реакции проводили по трех бальной системе: 0 – негативная, 1 – слабая, 2 – промежуточная, 3 – сильная. Результаты исследования определяли в 5 полях зрения с подсчетом среднего значения в процентах и расчетом ошибки среднего.

Экспрессию CD4, CD8, CD20, CD68 оценивали путем подсчета числа окрашенных ядер в 5 полях зрения с определением среднего значения и расчетом ошибки среднего.

Морфометрический анализ проводили с помощью оптического микроскопа Nikon Eclipse E400, компьютера на базе Intel Pentium 4 и программного обеспечения «Видеотест – Морфология 5.0» Анализ осуществляли при увеличении $\times 200$. Микрофотографирование препаратов проводили при помощи цифровой фотокамеры Nikon.

Иммунологическое исследование

Иммунологическое исследование выполнено 45 женщинам (по 15 пациенток из группы с рецидивом заболевания (первая и вторая операции) и 15 – без рецидива), для этого производили забор крови в локтевом сгибе из центральной вены в первую фазу менструального цикла, за сутки до оперативного вмешательства. Иммунологическое исследование выполнено методом иммунофенотипирования мембранных антигенов с использованием двух-платформенной технологии на лазерном проточном цитометре Cytomics FC 500 и гематологическом анализаторе DXH-800 фирмы Beckman Coulter, США с использованием моноклональных антител с целью оценки следующих иммунологических показателей: Т-лимфоцитов CD3⁺, Т-лимфоцитов-хелперов CD3⁺CD4⁺, Т-лимфоцитов-киллеров CD3⁺CD8⁺, натуральных киллеров CD3⁻CD16/56⁺, В-лимфоцитов CD19⁺ с определением их процентного соотношения и подсчета их числа в единице объема.

Статистическое исследование

Результаты, полученные при выполнении диссертационной работы (с помощью клинических, инструментальных, функциональных методов исследования), данные анамнеза обрабатывали с применением пакета программ для статистического анализа «STATISTICA» v 10 (©StatSoft, № лицензии BXXR310F964808FA - V).

Проверку распределений количественных показателей на соответствие закону Гаусса (нормальному распределению) в зависимости от объема групп проводили критериями Колмогорова – Смирнова или Шапиро – Уилка. Для оценки влияния группирующего признака на различия средних значений независимых количественных показателей при анализе 3-х групп проводили дисперсионный анализ (ДА): параметрический – по Фишеру или непараметрический (ранговый) – по Краскелу–Уоллису; при сравнении 2-х групп применяли критерии Стьюдента и

Манна–Уитни. При анализе качественных переменных вычисляли распределение частот с 95% доверительным интервалом (в соответствии с методом Уилсона); для сравнительного анализа применяли критерий χ^2 (хи-квадрат) и точный критерий Фишера.

С помощью логистического регрессионного анализа проведено ранжирование клинических, морфологических и лабораторных показателей по степени их влияния на вероятность развития рецидива эндометриоза яичников после комбинированного лечения. На основе выделенной совокупности признаков с самой высокой количественной оценкой меры влияния на исход заболевания (оцениваемой отношением шансов), построена многофакторная логистическая регрессионная модель прогноза развития рецидива эндометриоза яичников с вычислением его вероятности.

В качестве уровня α -ошибки, т.е. критического (порогового) уровня значимости нулевой статистической гипотезы принято стандартное для медицинских исследований значение $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. Для рецидивирующего течения эндометриозных кист яичников у пациенток репродуктивного возраста после комбинированного лечения характерны: диспареуния, дисменорея, первичное бесплодие, наличие операций на придатках матки в анамнезе, не связанных с эндометриозом, III степень распространения патологического процесса, повышенное значение онкомаркера СА-125, индекса ROMA, железисто-кистозный вариант и морфологически активный тип эндометриоза, характеризующийся пролиферативными изменениями эпителиального и стромального компонентов.

2. Важным звеном в патогенезе эндометриоза является воспалительная реакция пораженного органа и тканей, которая проявляется активной миграцией свободных клеток стромы: макрофагов, цитотоксических Т-лимфоцитов киллеров и В-лимфоцитов. Преобладающей популяцией среди свободных клеток стромы являются цитотоксические Т-лимфоциты киллеры и тканевые гистиоциты – макрофаги. Для рецидива заболевания характерна миграция в очаг воспаления Т-лимфоцитов хелперов и повышение в периферической крови общего количества Т-лимфоцитов с преобладанием субпопуляции Т-лимфоцитов хелперов, значения которых превышают референсные.

3. В прогрессировании эндометриоза яичников важное значение имеет трансформирующий фактор роста- $\beta 1$, вызывающий активацию неоангиогенеза и пролиферацию миофибробластов.

4. Формирование капсулы эндометриозной кисты обусловлено активной пролиферацией миофибробластов, как результата внутренней ранозаживляющей реакции на повреждение ткани при хроническом воспалении.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии, в клиническую работу отделения гинекологии и диагностический процесс центрального патологоанатомического отделения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация работы

Основные результаты работы представлены на 27-й международной научно-практической конференция молодых ученых в рамках VIII международного молодежного научного медицинского форума «Белые цветы» (15.04.2021, Казань); 79-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (22.04.2021, Волгоград – онлайн конференция); 9-й научно-практической конференции студентов, аспирантов, молодых ученых и специалистов «Трансляционная медицина: от теории к практике» (22.04.2021, Санкт-Петербург); 94-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Мечниковские чтения – 2021» (29.04.2021, Санкт-Петербург); Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 10-летию образования ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России «Профилактическая и клиническая медицина 2021» (13.10.2021, Санкт-Петербург); заседании кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова» (протокол № 3 от 09 февраля 2022 г.); заседании научной проблемной комиссии №8 «Здоровье матери и ребенка» ФГБОУ ВО «Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова» (протокол № 1 от 14.03.2022 г.); 95-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Мечниковские чтения - 2022» (28.04.2022, Санкт-Петербург); конкурсе молодых ученых в рамках XXXV Международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (09.06.2022, Москва) – I место; Втором Всероссийском научно-практическом конгрессе с международным участием «Эндометриоз 2022. Санкт-Петербург» (28.10.2022, Санкт-Петербург); конкурсе молодых ученых «Перинатальная медицина: взгляд молодых — 2023» (постерная сессия) в рамках IX Общероссийского конференц-марафона «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (17.02.2023, Санкт-Петербург).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской

Федерации, из них 3 статьи опубликованы в журнале, включенном в международную реферативную базу данных Scopus, получено 2 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Личный вклад автора

Планирование исследования, определение цели и задач исследования, методологии, общей концепции научной работы, составление дизайна исследования разработаны диссертантом совместно с научным руководителем. Автором самостоятельно проведен анализ современной отечественной и зарубежной литературы, изучены и проанализированы истории болезни, составлены анкеты пациенток, проведено клиническое наблюдение за пациентками в послеоперационном периоде. Автором лично произведен пересмотр гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, проведена оценка результатов иммуногистохимического и иммунологического исследования. Создана компьютерная база данных, проведена статистическая оценка анализируемых признаков. Сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые на защиту. Текст диссертации и автореферат написаны лично автором.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста, иллюстрирована 33 таблицами и 36 рисунками. Список литературы содержит 195 источников литературы, из них 32 отечественных и 163 зарубежных авторов. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной характеристике исследуемых групп, 4 глав результатов собственного исследования, главы с обсуждением полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты диссертации соответствуют области исследования специальности.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика исследуемых групп

Средний возраст пациенток с рецидивирующим течением эндометриоза яичников составил $32,2 \pm 6,1$ лет и значимо не отличался от среднего возраста пациенток из группы сравнения – $31,6 \pm 7,0$ лет ($p=0,52$). Клинические данные пациенток, вошедших в настоящее исследование, представлены в таблице 1. Большинство женщин в обеих группах предъявляли жалобы на боли в нижних отделах живота, усиливающиеся накануне менструации с иррадиацией в поясницу, прямую кишку, нижние конечности и на нарушение менструальной

функции в виде мажущих кровянистых выделений до, после менструации или в середине цикла. В обеих группах была достаточно высокая доля пациенток с дисменореей и диспареунией, но статистически значимо чаще эти симптомы отмечались у больных с последующим рецидивом эндометриоза яичников. У каждой третьей они сопровождалась вегетативными расстройствами (тошнотой, рвотой, потерей сознания).

Таблица 1 – Клинические характеристики пациенток с эндометриозом яичников

Показатели	Группа 1 с рецидивирующим течением (n=45) абс. (%)	Группа 2 без рецидива (n=151) абс. (%)	p
Дисменорея	35 (77,8)	93 (61,6)	0,045
Диспареуния	26 (57,8)	54 (35,8)	0,015
Нарушение менструальной функции	23 (51,1)	82 (54,3)	0,71
1 роды	12 (26,7)	32 (22,1)	0,52
2 родов	2 (4,4)	13 (9,0)	0,53
1 аборт	5 (11,1)	28 (19,3)	0,20
2 аборта	2 (4,4)	6 (4,1)	1,0
1 выкидыш	2 (4,4)	13 (9,0)	0,53
≥ 2 выкидышей	1 (2,2)	1 (0,7)	0,36
Первичное бесплодие	19 (42,2)	29 (20,0)	0,0027
Вторичное бесплодие	5 (27,8)	21 (30,9)	0,80
Операции на придатках матки по поводу патологии, не связанной с эндометриозом	26 (57,8)	11 (7,3)	<0,001
Наследственный анамнез по эндометриозу	20 (44,4)	71 (47,0)	0,11
Инфекции, передающиеся половым путем	24 (53,3)	86 (57,0)	0,67
Ожирение	11 (24,4)	33 (21,9)	0,76
Заболевания щитовидной железы	13 (28,9)	29 (19,2)	0,16
Заболевания органов дыхания	13 (28,9)	56 (37,1)	0,31
Частые простудные заболевания	24 (53,3)	66 (43,7)	0,26
Отягощенный аллергологический анамнез	15 (33,3)	62 (41,1)	0,35

По данным гинекологического анамнеза у больных с рецидивирующим течением эндометриоза яичников статистически значимо чаще было указание на первичное бесплодие и на операции на придатках матки по поводу патологии не связанной с эндометриозом. Частота наступления спонтанной беременности в послеоперационном периоде была статистически значимо выше у пациенток без рецидива (19,2%) по сравнению с женщинами из основной группы исследования (4,4%) ($p=0,017$). При оценке акушерского статуса значимых различий по доле пациенток с двумя и более родами в анамнезе, абортами, выкидышами между группами выявлено не было.

В обеих группах была достаточно высокая доля пациенток с отягощенным наследственным анамнезом по эндометриозу. Соматический анамнез был отягощен в

подавляющем большинстве случаев, но без значимых отличий по частоте встречаемости. Чаще пациентки указывали на заболевания органов дыхания, щитовидной железы, почек и мочевыводящих путей, простудные заболевания и отягощенный аллергологический анамнез.

При анализе протоколов первичного оперативного вмешательства выявлено, что статистически значимо чаще у пациенток с последующим рецидивом эндометриодной кисты, при первой операции обнаруживали 3-ю стадию эндометриоза яичников (48,9%), для которой характерно наличие двухсторонних эндометриом, или при кистозном поражении одного яичника - гетеротопии на втором, очаги эндометриоза на париетальной брюшине малого таза и выраженный спаечный процесс в области придатков матки с частичным вовлечением кишечника ($p=0,023$). У пациенток с безрецидивным течением заболевания чаще (64,9%) выявляли 2-ю стадию – эндометриодную кисту одного яичника, мелкие гетеротопии на брюшине малого таза и незначительный спаечный процесс в области придатков матки без вовлечения кишечника ($p=0,053$).

Результаты исследования уровня онкомаркеров в периферической крови у пациенток исследуемых групп

Значительное повышение концентрации сывороточного опухолеспецифического белка СА-125 (Ме [Q1; Q3] = 63,14 [38,00; 87,00] Ме/мл) и индекса ROMA (Ме [Q1; Q3] = 7,76 [5,50; 11,20] %) было обнаружено у пациенток с рецидивом эндометриоза яичников, по сравнению с группой женщин, у которых рецидив не был зарегистрирован (Ме [Q1; Q3] = 20,03 [14,00; 36,00] Ме/мл) для СА-125 и (Ме [Q1; Q3] = 1,38 [0,52; 3,90] %) для индекса ROMA. При оценке шансов было выявлено, что у больных с повышенным уровнем СА-125 шансы рецидива эндометриоза яичников в 10 раз выше, чем у пациенток с нормальным уровнем этого маркера ($p<0,001$). А в случаях с повышенным значением индекса ROMA шансы рецидива эндометриомы увеличиваются в 10,2 раз ($p<0,001$).

Уровень онкомаркера HE4 был выше нормы только у 2 (4,4%) пациенток из основной группы исследования ($p=0,05$), при этом его среднее значение составило Ме=48,10 пмоль/л, в группе сравнения – Ме=24 пмоль/л ($p=0,15$). При оценке шансов было выявлено, что у женщин с повышенной концентрацией HE4 вероятность развития рецидивов выше в 17,41 раза, чем у больных с нормальным значением этого маркера, но без значимых различий ($p=0,066$). Однако учитывая тот факт, что в группе сравнения у всех пациенток HE4 был в норме, следует признать этот признак прогностическим.

Сравнительный анализ морфологических особенностей эндометриоза яичников при его рецидивирующем течении и при отсутствии рецидива

При морфологическом исследовании было обнаружено, что значимо чаще при рецидивирующем течении эндометриоза яичников, как в операционном материале первой (34,8%), так и второй (40,9%) операции выявляли железисто-кистозный вариант, который характеризовался наличием наряду с макроскопически видимой эндометриомой, очагов эндометриоза эпителиально-стромального строения в ткани яичника за пределами кисты, при безрецидивном течении – кистозный.

Значимо чаще при рецидивирующем течении эндометриоза яичников в обеих подгруппах, при гистологическом исследовании операционного материала первой и второй операции, диагностировали активный морфологический тип эндометриоза, который характеризовался наличием пролиферативных изменений в сохранившейся эпителиальной выстилке кисты и в цитогенной строме. Для случаев с безрецидивным течением заболевания более характерным был не активный морфологический тип эндометриоза (Таблица 2).

Таблица 2 – Морфологические особенности эндометриоза у пациенток групп исследования

Показатели	Рецидивирующее течение (n=45), абс. (%)		3 группа (без рецидива) (n=151) абс. (%)	p (1-3)	p (2-3)
	1 группа (первая операция) (n=23)	2 группа (вторая операция) (n=22)			
Железисто-кистозный вариант	8 (34,8)	9 (40,9)	22 (14,6)	0,017	0,0026
Кистозный вариант	15 (65,2)	13 (59,1)	129 (85,4)		
Морфологически активный тип эндометриоза	15 (65,2)	14 (63,6)	80 (53)	0,27	0,35
Морфологически не активный тип эндометриоза	8 (34,8)	8 (36,4)	71 (47)		
Пролиферативные изменения цитогенной стромы	15 (65,2)	13 (59,1)	53 (35,1)	0,0052	0,030
Пролиферативный тип эпителиальной выстилки	15 (65,2)	13 (59,1)	61 (40,4)	0,025	0,098
Атрофический тип эпителиальной выстилки	3 (13)	3 (13,6)	53 (35,1)	0,035	0,044

Прогноз вероятности развития рецидива эндометриоза яичников у женщин репродуктивного возраста на основании клинических, лабораторных и морфологических данных

Для количественной оценки степени негативного влияния клинических и морфологических показателей на отдаленные результаты комбинированного лечения – рецидивирование эндометриоза яичников, был использован многофакторный логистический регрессионный анализ. В пошаговом режиме из совокупности 13 клинических и морфологических показателей выделено

4 предиктора, значимых в соответствии с критерием Вальда, совокупность которых обеспечивает наибольший вклад в развитие рецидива эндометриоза яичников и позволяет вычислить его вероятность (P) в соответствии с выражением (1).

$$P = \frac{\exp(3,327 \times ОП + 2,654 \times УСА + 1,485 \times ПБ + 1,085 \times ПИК - 4,557)}{1 + \exp(3,327 \times ОП + 2,654 \times УСА + 1,485 \times ПБ + 1,085 \times ПИК - 4,557)} \quad (1)$$

где ОП – наличие перенесенных ранее операций на придатках матки, не связанных с эндометриозом (1/0); УСА – уровень СА-125 выше нормы (1/0); ПБ – наличие первичного бесплодия в анамнезе (1/0); ПИК – пролиферативные изменения клеток цитогенной стромы (1/0).

В соответствии с алгоритмом, экспоненты коэффициентов логистической регрессии являются значениями отношения шансов для каждого фактора, включенного в модель, ранжированы в соответствии с их влиянием на вероятность развития рецидива ЭЯ (Рисунок 2).

Диагностическая эффективность построенной математической модели обладает чувствительностью 60%, высокой специфичностью – 96% и точностью 87,8%, что является хорошей степенью информационной способности.

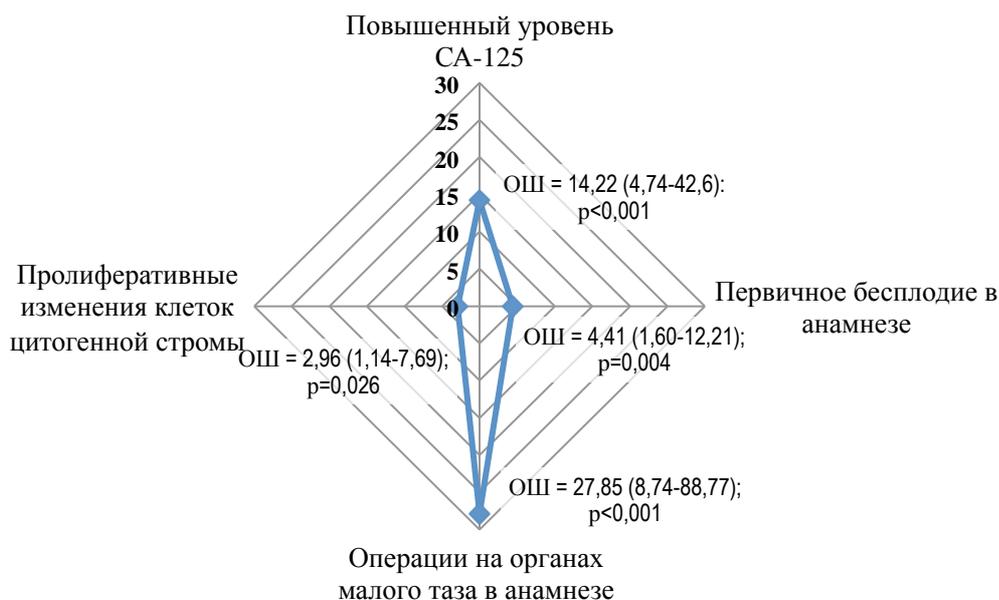


Рисунок 2 – Оценка взаимосвязи значимых факторов риска с вероятностью развития рецидива эндометриоза яичников после комбинированного лечения по данным многофакторного логистического регрессионного анализа

Сравнительный анализ особенностей клеточной регуляции иммунитета при рецидивирующем течении эндометриоза яичников и без рецидива.

Результаты иммунологического исследования

Иммунологическое исследование периферической крови выявило, что для пациенток с рецидивом эндометриоидных кист яичников (при повторном возникновении эндометриомы

после лечения) характерно статистически значимое повышение цитотоксических Т-лимфоцитов киллеров, Т-лимфоцитов хелперов и В-лимфоцитов, по сравнению с безрецидивным течением эндометриоза яичников. При этом повышение общей популяции Т-лимфоцитов в периферической крови при рецидиве эндометриоидных кист яичников связано с повышением субпопуляции Т-лимфоцитов хелперов, количество которых на микролитр выходило за пределы референсных значений. Количество цитотоксических Т-лимфоцитов киллеров и В-лимфоцитов во всех изученных группах оставалось в пределах нормы (Таблица 3).

Таблица 3 – Иммунологический анализ периферической крови у пациенток с эндометриозом яичников

Показатель		Норма	Группа 1 с рецидивирующим течением (n=30) Me [Q1; Q3]		Группа 2 без рецидива (n=15) Me [Q1; Q3]	p
			1-я операция (n=15)	2-я операция (n=15)		
Total Lym, x10 ⁹ /л		2,0-11,0	2,10 [1,70; 2,20]	4,00 [2,20; 4,30]	1,90 [1,50; 2,40]	<0,001
CD3+, %	Т-лимфоциты	52,0-76,0	68,22 [68,00; 69,86]	75,90 [72,54; 80,30]	72,30 [69,90; 73,80]	<0,001
CD3+, кл/мкл	Т-лимфоциты	950,0-1800,0	1415,40 [1159,74; 1536,92]	3212,00 [1570,80; 3506,22]	1372,18 [1084,50; 1580,64]	<0,001
CD3+CD4+, %	Т-лимфоциты хелперы	35,0-55,0	38,94 [38,38; 44,44]	48,50 [45,92; 49,70]	46,20 [40,08; 48,78]	0,0061
CD3+CD4+, кл/мкл	Т-лимфоциты хелперы	500,0-1336,0	856,68 [652,46; 933,24]	2085,50 [1093,40; 2224,00]	840,82 [702,00; 933,12]	<0,001
CD3+CD8+, %	Т-лимфоциты киллеры	19,0-35,0	24,00 [22,84; 27,92]	23,90 [21,20; 31,08]	22,76 [21,96; 27,48]	0,18
CD3+CD8+, кл/мкл	Т-лимфоциты киллеры	372,0-974,0	479,64 [445,92; 488,58]	956,00 [559,44; 1072,02]	448,56 [282,48; 569,00]	<0,001
CD19+, %	В-лимфоциты	5,0-19,0	13,00 [11,50; 13,10]	12,78 [11,40; 13,20]	10,71 [8,60; 12,88]	0,0095
CD19+, кл/мкл	В-лимфоциты	100,0-480,0	195,50 [169,44; 275,10]	383,56 [250,80; 528,00]	209,28 [136,50; 237,66]	<0,001

Результаты иммуногистохимического исследования субпопуляций свободных клеток стромы при эндометриозе яичников

В составе лимфо-макрофагальных инфильтратов цитогенной стромы и капсулы эндометриомы иммуногистохимическое исследование показало выраженную воспалительную реакцию пораженного органа и тканей с активной миграцией свободных клеток стромы: цитотоксических Т-лимфоцитов киллеров (CD8), тканевых гистиоцитов – макрофагов (CD68),

В-лимфоцитов (CD20). Преобладающей популяцией лимфоцитов, обнаруженной в воспалительной инфильтрации как цитогенной стромы, так и капсулы эндометриоидной кисты стала популяция цитотоксических Т-лимфоцитов киллеров (CD8). Они экспрессировались в операционном материале у пациенток из всех трех групп исследования, но статистически значимо в большем количестве выявлялись при рецидивирующих эндометриоидных кистах как при первой операции – для цитогенной стромы их значение составило 76 [51; 100] ($p < 0,001$), для капсулы кисты – 77 [18; 135] ($p = 0,0025$), так и при повторном хирургическом вмешательстве: в цитогенной строме – 62 [41; 71] ($p = 0,0044$), в капсуле кисты – 62 [39; 73] ($p < 0,001$), по сравнению с безрецидивным течением заболевания (в цитогенной строме экспрессия CD8 составила 27 [26; 33]; в капсуле кисты – 8 [3; 28]) (Рисунок 3).

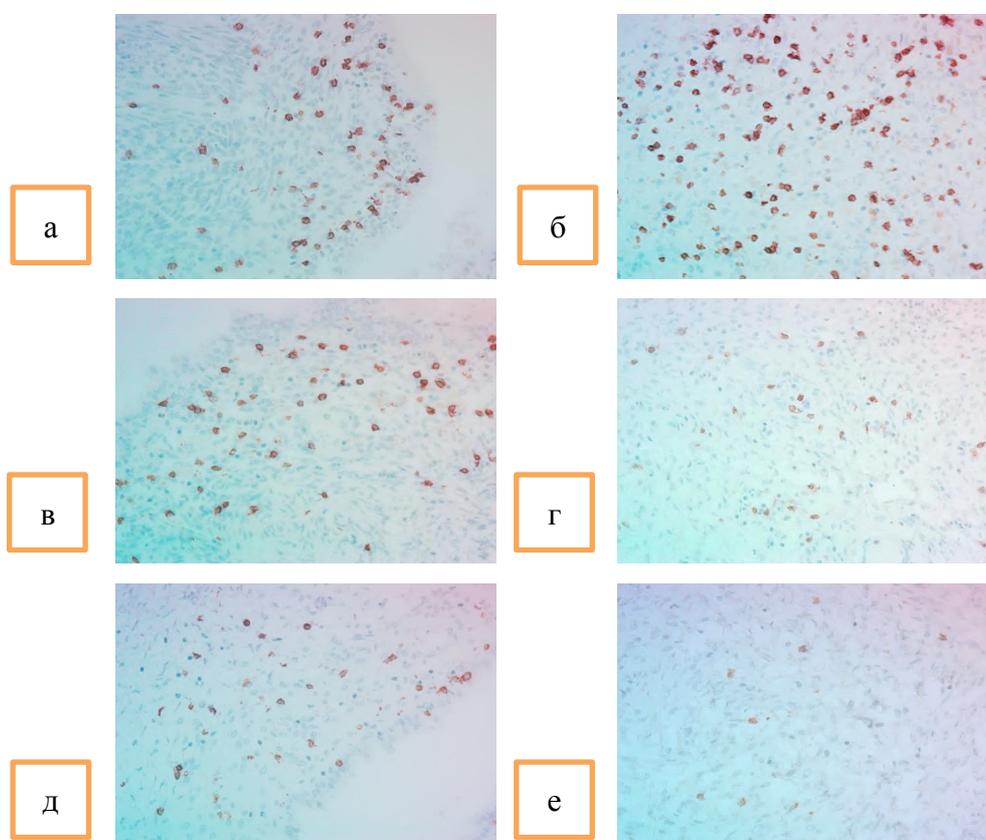


Рисунок 3 – Экспрессия цитотоксических Т-лимфоцитов киллеров (CD8) при эндометриозе яичников: а – цитогенная строма, рецидив, первая операция; б – капсула кисты, рецидив, первая операция; в – цитогенная строма, рецидив, вторая операция; г – капсула кисты, рецидив, вторая операция; д – цитогенная строма, без рецидива; е – капсула кисты, без рецидива. ИГХ-исследование, ув. $\times 200$

Большую долю в общей популяции мигрирующих клеток стромы занимали тканевые гистиоциты (макрофаги), которые при ИГХ-исследовании экспрессировали CD68. Макрофаги мы выявляли, как в капсуле эндометриоидной кисты, так и в цитогенной строме. При сравнении

трех групп исследования макрофаги статистически значимо в большем количестве обнаруживались при рецидивирующем течении заболевания как в операционном материале первой (в цитогенной строме 31 [8; 53] ($p=0,011$)), в капсуле эндометриодной кисты – 23 [3; 42] ($p=0,0030$), так и повторной операции (в цитогенной строме 23 [12; 36] ($p=0,0011$)), в капсуле эндометриодной кисты 9 [5; 20] ($p<0,001$)), по сравнению с безрецидивным течением заболевания (в цитогенной строме значение составило 8 [6; 9]; в капсуле кисты 2 [0; 4]). Скопления макрофагов на всем протяжении капсулы и цитогенной стромы эндометриодной кисты имели преимущественно очаговый характер, наибольшее их количество обнаружено в местах кровоизлияний и отложения гемосидерина (Рисунок 4).

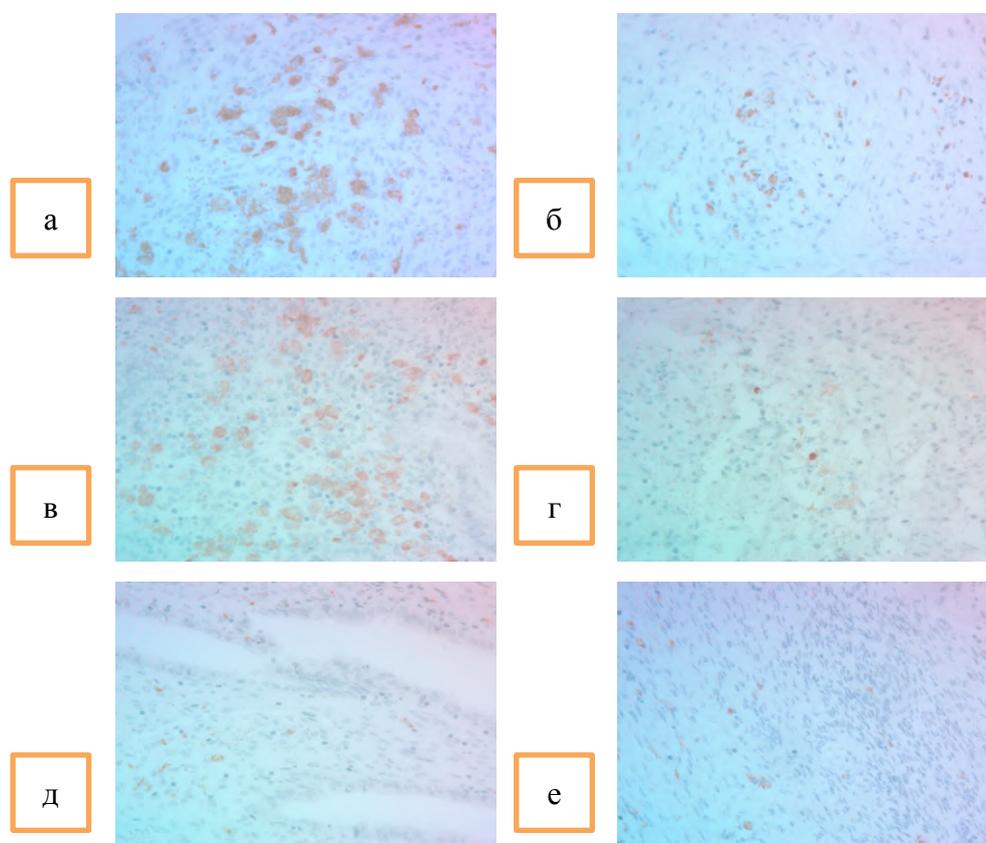


Рисунок 4 – Экспрессия макрофагов (CD68) при эндометриозе яичников: а – цитогенная строма, рецидив, первая операция; б – капсула кисты, рецидив, первая операция; в – цитогенная строма, рецидив, вторая операция; г – капсула кисты, рецидив, вторая операция; д – цитогенная строма, без рецидива; е – капсула кисты, без рецидива. ИГХ-исследование, ув. $\times 200$

К мигрирующим клеткам стромы относят также зрелые В-лимфоциты (CD20). В цитогенной строме по количеству экспрессируемых CD20-положительных клеток значимых различий между группами не было выявлено. В капсуле кисты количество В-лимфоцитов было значимо выше, как при первой 17 [2; 30] ($p=0,0012$), так и при второй операции 5 [4; 8] ($p<0,001$), по сравнению со случаями безрецидивного течения эндометриоза 1 [0; 2] (Рисунок 5).

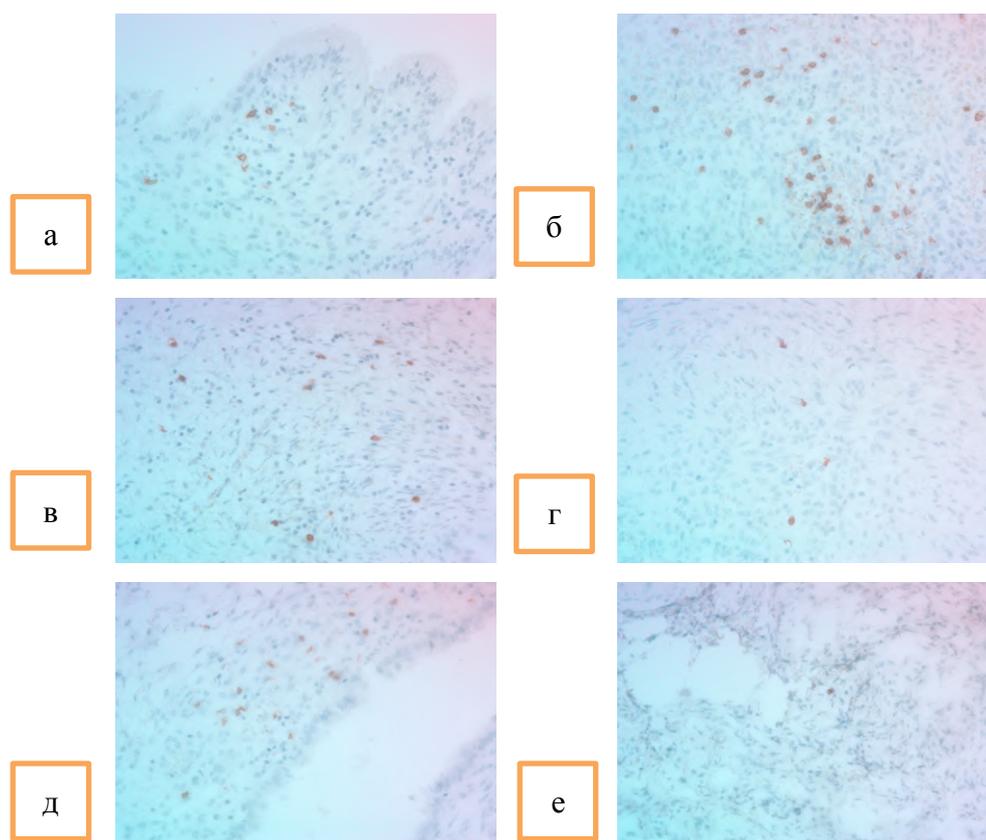


Рисунок 5 – Экспрессия В-лимфоцитов (CD20) при эндометриозе яичников: а – цитогенная строма, рецидив, первая операция; б – капсула кисты, рецидив, первая операция; в – цитогенная строма, рецидив, вторая операция; г – капсула кисты, рецидив, вторая операция; д – цитогенная строма, без рецидива; е – капсула кисты, без рецидива. ИГХ-исследование, ув. $\times 200$

Экспрессии CD4-положительных клеток (Т-лимфоцитов хелперов) была обнаружена только в воспалительных инфильтратах цитогенной стромы 7 [1; 26] ($p < 0,001$) и капсулы эндометриоидной кисты 8 [2; 14] ($p < 0,001$) при рецидиве, причем в операционном материале уже повторной операции (Рисунок 6).

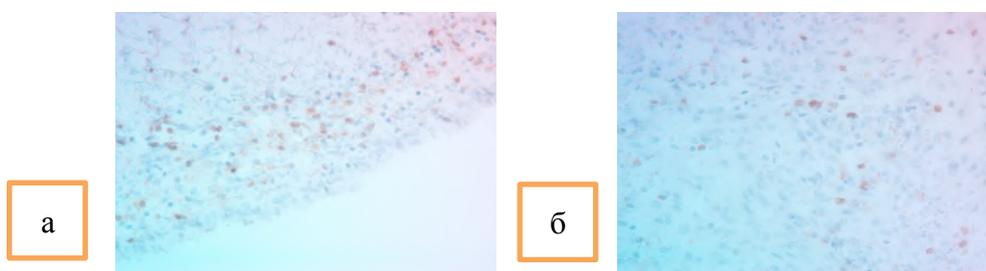


Рисунок 6 – Экспрессия Т-лимфоцитов хелперов (CD4) у пациенток с рецидивирующим течением эндометриоза яичников (вторая операция): а – цитогенная строма, б – капсула кисты. ИГХ-исследование, ув. $\times 200$

Т- и В-лимфоциты обнаруживались диффузно, на всем протяжении капсулы и цитогенной стромы эндометриоидной кисты.

В капсуле эндометриоидных кист яичников и эндометриальной цитогенной строме пациенток всех групп обнаружена выраженная пролиферация миофибробластов, экспрессирующих α -SMA. Площади пролиферации миофибробластов и положительной экспрессии гладкомышечного актина были значимо больше в операционном материале второй операции при рецидивирующем течении эндометриоза как в цитогенной строме 68,3 [66,3; 69,6] ($p < 0,001$), так и в капсуле эндометриомы 82,5 [80,5; 83,8] ($p < 0,001$), по сравнению с безрецидивным течением 31,8 [30,3; 33,0] и 35,3 [33,8; 36,5] соответственно.

Экспрессия CD34 — маркера перицитов стенки новообразованных сосудов и миофибробластов была обнаружена как в цитогенной строме, так и в капсуле эндометриоидной кисты. Более выраженный неоангиогенез и большая площадь экспрессии CD34 выявлены при рецидивирующем течении эндометриоза яичников в операционном материале как первой (в цитогенной строме – 34,8 [33,4; 35,8] ($p < 0,001$), в капсуле кисты – 52,6 [50,4; 55,0] ($p < 0,001$)), так и повторной операций (в цитогенной строме – 51,3 [49,0; 53,3] ($p < 0,001$), в капсуле кисты – 48,7 [46,7; 49,8] ($p < 0,001$)) по сравнению с безрецидивным течением 24,3 [22,8; 25,5] и 23,8 [22,3; 25,0] соответственно.

Таким образом, эндометриоидный очаг можно рассматривать как раневой дефект, вызывающий закономерную защитную реакцию клеточного иммунитета с активной миграцией макрофагов и последующим запуском репаративных процессов, исходом которых являются пролиферация миофибробластов и неоангиогенез с последующим фиброзом. Исходом такого репаративного процесса, вероятно, является формирование капсулы эндометриоидной кисты. Рецидивирующее течение эндометриоза яичников характеризуется более выраженной воспалительной реакцией, ангиогенезом, пролиферацией миофибробластов и фиброгенезом, что указывает на значение этих патологических процессов в хронизации заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Частота рецидива эндометриоидных кист яичников у пациенток репродуктивного возраста после органосохраняющих операций с последующим использованием гормональной терапии составляет 22,96%. Рецидив эндометриоидной кисты чаще возникает (48,87%) через 3–4 года после хирургического лечения.

2. Для рецидивирующего течения эндометриоидных кист яичников характерны диспареуния (57,78%) ($p = 0,015$), дисменорея (77,78%) ($p = 0,045$), первичное бесплодие (42,2%) ($p = 0,0027$), наличие операций на придатках матки в анамнезе не связанных с эндометриозом (57,8%) ($p < 0,001$), большая распространенность патологического процесса в виде гетеротопий на втором яичнике, маточных трубах, брюшине, крестцово-маточных связках (46,6%) ($p = 0,12$), более распространенный спаечный процесс (13,3%) ($p = 0,032$), III степень распространения

патологического процесса (48,9%) ($p=0,023$), повышенное значение онкомаркера СА-125 (77,8%) ($p<0,001$), индекса ROMA (51,1%) ($p<0,001$), железисто-кистозный вариант (37,8%) ($p<0,001$) и морфологически активный тип эндометриоза с пролиферативными изменениями эпителиального и стромального компонентов (64,4%) ($p=0,17$).

3. При эндометриозе имеет место выраженная воспалительная реакция пораженного органа и тканей с активной миграцией свободных клеток стромы: тканевых гистиоцитов – макрофагов (CD68), цитотоксических Т-лимфоцитов киллеров (CD8), В-лимфоцитов (CD20). Количество макрофагов (CD68) ($p=0,011$ и $p=0,0030$) и цитотоксических Т-лимфоцитов киллеров (CD8) ($p<0,001$ и $p=0,0025$) статистически значимо больше при рецидивирующих эндометриоидных кистах как в цитогенной строме, так и в капсуле кисты, по сравнению с безрецидивным течением заболевания. При рецидиве эндометриоидных кист яичников (операционный материал повторной операции) в воспалительных инфильтратах сохраняется большое количество макрофагов, цитотоксических Т-лимфоцитов киллеров, в цитогенной строме и капсуле кисты обнаруживаются Т-лимфоциты хелперы.

4. Для пациенток с рецидивом эндометриоидных кист яичников (при повторном возникновении кисты после лечения) характерно статистически значимое повышение в периферической крови цитотоксических Т-лимфоцитов киллеров ($p<0,001$), Т-лимфоцитов хелперов ($p<0,001$) и В-лимфоцитов ($p<0,001$) по сравнению с безрецидивным течением эндометриоза яичников. При этом повышение значений общей популяции Т-лимфоцитов при рецидиве эндометриоидных кист яичников ($p<0,001$) связано с повышением субпопуляций Т-лимфоцитов хелперов, значения которых превышают пределы референсных.

5. Формирование капсулы эндометриоидной кисты связано с продукцией трансформирующего фактора роста- $\beta 1$. Значение площади его экспрессии в капсуле кисты больше при рецидивирующем течении эндометриоза (22,8%), по сравнению с безрецидивным (12,7%) ($p<0,001$). При рецидиве эндометриоидных кист яичников (операционный материал повторной операции) определяется экспрессия трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ не только в капсуле кисты (31,2%), но и в цитогенной строме (18,7%).

6. При эндометриоидных кистах яичников обнаруживается активная пролиферация миофибробластов как в цитогенной строме, так и в капсуле кисты. Площадь экспрессии α -SMA гладкомышечного актина в цитогенной строме варьирует от 31,8 до 68,3%, в капсуле кисты – от 35,3 до 82,5%. Наибольшая площадь экспрессии α -SMA гладкомышечного актина как для цитогенной стромы, так и для капсулы кисты выявлена при рецидивирующем течении эндометриоза яичников ($p<0,001$).

7. Одним из механизмов, способствующих развитию и прогрессированию эндометриоза яичников, является неоангиогенез, который выявляется как в цитогенной строме, так и в

капсуле эндометриоидной кисты. При рецидивирующем течении эндометриоидных кист яичников обнаруживается более выраженная площадь экспрессии CD34 в перипитах новообразованных сосудов цитогенной стромы (34,8%) и в капсуле кисты (52,6%), по сравнению со случаями с безрецидивным течением (24,3% – в цитогенной строме, 23,8% – в капсуле кисты) ($p < 0,001$). При рецидиве эндометриодных кист яичников (операционный материал повторной операции) сохраняется тенденция к активному неоангиогенезу – площадь экспрессии CD34 с цитогенной строме составила 51,3%, в капсуле кисты – 48,7%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В группу риска по развитию рецидива эндометриоидных кист яичников после комбинированного лечения целесообразно включать пациенток репродуктивного возраста с первичным бесплодием, наличием операций на придатках матки в анамнезе, не связанных с эндометриозом, III степенью распространения патологического процесса, с повышенным уровнем онкомаркера СА-125, индекса ROMA, с железисто-кистозным вариантом и морфологически активным типом эндометриоидной кисты яичника.

2. Для прогноза вероятности развития рецидива эндометриоза яичников после комбинированного лечения возможно использование прогностической математической модели, чувствительность которой составляет 60%, специфичность – 96,0%, предсказательная способность – 87,8%.

3. Дополнительными дифференциально-диагностическими критериями диагностики рецидива эндометриоидной кисты (повторно возникшая киста после комбинированного лечения) могут служить повышенный уровень онкомаркера СА-125 и индекса ROMA, повышение в периферической крови общей популяции Т-лимфоцитов за счёт повышения субпопуляций Т-лимфоцитов хелперов, выходящих за пределы нормы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рамзаева, Н. Н. Сравнительный морфологический анализ эндометриоза яичников у пациенток с гормональной терапией в анамнезе / Н. Н. Рамзаева, В. А. Печеникова // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: Материалы XXXI Междунар. конгресса с курсом эндоскопии (Москва, 5–8 июня 2018 г.) / под ред.: Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. – М.: Меди Экспо, 2018. – С. 34–35.

2. Печеникова, В. А. К вопросу о клинико-морфологических вариантах эндометриоза яичников / В. А. Печеникова, Н. Н. Рамзаева // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: Материалы XXXI Междунар. конгресса с курсом эндоскопии (Москва, 5–8 июня 2018 г.) / под ред.: Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. – М.: Меди Экспо, 2018. – С. 71–72.

3. Рамзаева, Н. Н. Молекулярные особенности эндометриоидных гетеротопий и эутопического эндометрия при эндометриозе яичников / Н. Н. Рамзаева, В. А. Печеникова //

Оперативная гинекология – новые технологии : Материалы 9-го Междунар. науч. конгресса (Санкт-Петербург, 24–27 окт. 2018 г.) : сб. тез. – СПб., 2018. – С. 35–37.

4. Печеникова, В. А. Клинический анализ репродуктивной функции при рецидивирующем течении эндометриоза яичников / В. А. Печеникова, Н. Н. Рамзаева // XV Междунар. конгресс по репродуктивной медицине : Материалы конгресса (Москва, 19–21 янв. 2021 г.) : сб. тез. / под ред.: Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. – М. : МЕДИ Экспо, 2021. – С. 248–249.

5. Рамзаева, Н. Н. Клинико-морфологический анализ рецидивирующего течения эндометриоза яичников / Н. Н. Рамзаева, В. А. Печеникова // XV Междунар. конгресс по репродуктивной медицине : Материалы конгресса (Москва, 19–21 янв. 2021 г.) : сб. тез. / под ред.: Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. – М. : МЕДИ Экспо, 2021. – С. 250–251.

6. Рамзаева, Н. Н. Клинико-морфологические особенности эндометриодных кист яичников / Н. Н. Рамзаева // VIII Междунар. молодежный науч. мед. форум "БЕЛЫЕ ЦВЕТЫ", посвящ. 120-летию студенч. науч. о-ва им. И. А. Студенцовой (Казань, 14–16 апр. 2021 г.) : сб. ст. / под общ. ред. Д. И. Абдулганиевой. – Казань : Изд-во Казан. гос. мед. ун-та, 2021. – С. 953–954.

7. Рамзаева, Н. Н. Особенности показателей клеточной регуляции иммунитета при ИГХ-исследовании эндометриодных кист яичников / Н. Н. Рамзаева // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины : Материалы 79-й междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов (Волгоград, 21–23 апр. 2021 г.) : сб. ст. / под ред.: М. Е. Стаценко, Д. С. Липова, З. С. Ливашкиной. – Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2021. – С. 37.

8. Рамзаева, Н. Н. Клинико-морфологические особенности рецидивирующего течения эндометриоза яичников / Н. Н. Рамзаева // Трансляционная медицина: от теории к практике : Материалы 9-ой Всерос. науч.-практ. конф. студентов, аспирантов, молодых ученых и специалистов (Санкт-Петербург, 22 апр. 2021 г.) : сб. науч. тр. / под ред.: А. В. Силина, С. А. Артюшкина. – СПб. : Изд-во СЗГМУ И. И. Мечникова, 2021. – С. 215–220.

9. Рамзаева, Н. Н. Факторы риска развития рецидива эндометриодных кист яичников / Н. Н. Рамзаева // Мечниковские чтения–2021: Материалы 94-ой Всерос. науч.-практ. студенч. конф. с междунар. участием (Санкт-Петербург, 29 апр. 2021 г.) : сб. тез. / под ред.: А. В. Силина, С. В. Костюкевича, Н. Т. Гончар. – СПб. : Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2021. – Ч. 1. – С. 39–40.

10. Петровская, Н. Н. Показатели клеточной регуляции иммунитета при рецидивирующем течении эндометриоза яичников / Н. Н. Петровская, В. А. Печеникова // XVI Междунар. конгресс по репродуктивной медицине : Материалы конгресса (Москва, 18–21 янв. 2022 г.) : сб. тез. / под ред.: Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. – М. : МЕДИ Экспо, 2022. – С. 167–168.

11. Петровская, Н. Н. Сравнение показателей лимфоцитарного звена у пациенток с рецидивирующим течением эндометриодных кист яичников и без рецидива / Н. Н. Петровская, В. А. Печеникова // Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний : Материалы XXXV Междунар. конгресса с курсом эндоскопии (Москва, 7–10 июня 2022 г.) / под ред.: Г. Т. Сухих, Л. В. Адамян. – М. : Меди Ивент, 2022. – С. 16–17.

12. Петровская, Н. Н. Анализ особенностей клеточной регуляции иммунитета при рецидивирующем течении эндометриоза яичников / Н. Н. Петровская, В. А. Печеникова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2022. – Т. 71, № 4. – С. 53–63. DOI: [10.17816/JOWD104887](https://doi.org/10.17816/JOWD104887).

13. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022663970 Российская Федерация. Программа для прогнозирования риска рецидива

эндометриоидных кист яичников на основании клинико-морфологических данных : № заявки 2022660654 : дата поступления 05.06.2022 : дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 21.07.2022 / Петровская Н. Н., Печеникова В. А. ; правообладатели: Петровская Н. Н., Печеникова В. А. – объем 113 КБ.

14. Петровская, Н. Н. Особенности клеточной регуляции иммунитета при рецидиве эндометриоидных кист яичников / Н. Н. Петровская, В. А. Печеникова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – Т. 22, № 5-2. – С. 11–12. DOI: [10.17116/rosakush20222205211](https://doi.org/10.17116/rosakush20222205211).

15. Петровская, Н. Н. Клинико-морфологические факторы риска рецидива эндометриоза яичников / Н. Н. Петровская, В. А. Печеникова // XXIII Всерос. науч.-образоват. форум "Мать и Дитя" (Красногорск, 28–30 сент. 2022 г.) : сб. тез. / гл. ред.: Г. Т. Сухих, В. Н. Серов. – М. : МЕДИ Экспо, 2022. – С. 288–289.

16. Петровская, Н. Н. Морфологические и молекулярные особенности рецидива эндометриоидных кист яичников / Н. Н. Петровская, В. А. Печеникова, Д. М. Чашина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2022. – Т. 71, № 5. – С. 29–39. DOI: [10.17816/JOWD111041](https://doi.org/10.17816/JOWD111041).

17. Петровская, Н. Н. Факторы риска рецидива эндометриоидных кист яичников после комбинированного лечения / Н. Н. Петровская, В. А. Печеникова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2022. – Т. 71, № 5. – С. 41–50. DOI: [10.17816/JOWD111044](https://doi.org/10.17816/JOWD111044).

18. Петровская, Н. Н. Значение НК-клеток периферической крови и экспрессии трансформирующего фактора роста бета-1 при рецидивирующем течении эндометриоза яичников / Н. Н. Петровская, В. А. Печеникова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2022. – Т. 19, № 4. – С. 157–161. DOI: [10.19163/1994-9480-2022-19-4-157-161](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2022-19-4-157-161).

19. Печеникова, В. А. Особенности экспрессии трансформирующего фактора роста бета-1 и количества НК-клеток периферической крови при рецидиве эндометриоза яичников / В. А. Печеникова, Н. Н. Петровская, Д. М. Чашина // Оттовские чтения : Материалы IV Общерос. науч.-практ. конф. акушеров-гинекологов (Санкт-Петербург, 10–11 нояб. 2022 г.) : сб. тез. – М. : StatusPraesens, 2022. – С. 28.

20. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022681506 Российская Федерация. Программа для прогноза вероятности развития рецидива эндометриоза яичников у женщин репродуктивного возраста на основании клинических, лабораторных и морфологических данных : № заявки 2022681292 : дата поступления 07.11.2022 : дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ 15.11.2022 / Петровская Н. Н., Печеникова В. А. ; правообладатели: Петровская Н. Н., Печеникова В. А. – объем 2,4 МБ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИГХ-исследование – иммуногистохимическое исследование

ЭЯ – эндометриоз яичников

НК – натуральные киллеры

TGF- β 1 – трансформирующий фактор роста- β 1

α -SMA – α -гладкомышечный актин