

На правах рукописи

АРЕШЯН КНАРИК АРУТЮНОВНА

**ЭНДОМЕТРИОИДНЫЕ КИСТЫ ЯИЧНИКОВ: КЛИНИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ**

14.01.01 - акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Уфа
2019

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

Научный руководитель:

Дубровина Светлана Олеговна – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Артымук Наталья Владимировна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2;

Кулешов Виталий Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « » _____ 2019 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.06 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (450008, г. Уфа, ул. Ленина д. 3)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3) и на сайте (<http://www.bashgmu.ru>) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

Валеев Марат Мазгарович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Эндометриоз, поражающий до 10% женщин репродуктивного возраста, пожалуй, одно из самых значимых заболеваний в гинекологии. Впервые он был упомянут Karl von Rokitansky в 1860 году [NezhatC., 2012]. Страдание, связанное с эндометриозом, — это, прежде всего, болевой синдром. Встречается данная патология у порядка 20-50% бесплодных женщин. Но давний интерес ученых к этому заболеванию, обусловленный значимостью процесса, привел к пониманию только отдельных звеньев патогенеза [HufnagelD., 2015]. По мнению К. Khan (2014), тазовая боль и бесплодие, характерные для эндометриоза, связаны с высокой тканевой активностью эндометриоза вследствие избыточного притока инфильтрации очагов макрофагами. Теория метаплазии, подразумевающая трансформацию мезотелиальных клеток, или индукционная теория, основанная на активации целомического эпителия в брюшной полости, могут дать обоснование эндометриозу, диагностируемому только при микроскопическом исследовании визуально неизменной брюшины.

Значимость одной из форм эндометриоза – эндометриоидных кист яичников – сложно переоценить. Эндометриомы приводят к нарушению функции яичников и бесплодию [Нажмутдинова Д.К., 2010]. Оперативное лечение эндометриоидных кист не приводит к окончательной ликвидации проблемы, снижает овариальный резерв [VercelliniP., 2009, MuziiL., 2015], не «давая гарантии» на отсутствие рецидива [Клинические рекомендации МЗ РФ, 2013]. Следующее за оперативным вмешательством гормональное лечение не обеспечивает предупреждения рецидивов ЭК, возникающих даже на фоне проводимой терапии [KajitaniT., 2013].

Степень разработанности темы. В задержке постановки диагноза и «терапевтической анархии» лежит непонимание патогенетических аспектов эндометриоза. Даже эксперты этого заболевания, имея различные мнения о патогенезе процесса, используют разные терапевтические подходы. Например, приверженцы теории ретроградной менструации с последующей имплантацией клеток эндометрия в брюшной полости полагают, что пациентам показано лечение, альтернативное хирургическому, что, в конечном счете, направлено на купирование симптомов, но не устранение проблемы в целом [VercelliniP., 2009]. Возможно, что в основе перитонеального эндометриоза, эндометриоза яичников и глубокого инфильтративного эндометриоза лежат разные патогенетические механизмы. Есть мнение, что поверхностные импланты появляются из фрагментов эндометрия, попавших в перитонеум, в то время как патогенез эндометриоидных кист и ретроцервикального эндометриоза менее очевиден [Viganò P., 2013].

Актуальность темы и глобальный интерес ученых к этой проблеме привели к тому, что отмечился очевидный прогресс в понимании этого заболевания [Viganò P., 2013]. Патогенез эндометриоза в последнее десятилетие стал рассматриваться с точки зрения возможного участия эндометриальных стволовых клеток (предшественников).

Уже во время неонатального кровотечения в брюшную полость попадают эндометриальные стволовые клетки, существующие в перитонеуме до менархе в отсутствие поддержки циркулирующих эстрогенов за счет нишевых клеток, видимо, также распространяющихся в брюшную полость во время неонатального маточного кровотечения [Giudice L.C., 2003]. Но не только ретроградная менструация играет роль в развитии эндометриоза. Предполагается, что имеет место повреждение паракринных и эндокринных сигналов, а также ряд эпигенетических изменений в эктопическом эндометрии [Munro S.K., 2010].

По мнению P. Vercellini, избежать рецидива эндометриоидных кист яичников (ЭКЯ) можно путем длительного использования гормональной терапии [Vercellini P., 2011]. Но после прекращения приема риск рецидива полностью возобновляется [Somigliana E., 2014].

Возможным объяснением рецидива эндометриоза после отмены терапии может служить отсутствие полного воздействия на все патогенетические механизмы формирования ЭКЯ. Поэтому, несомненно, актуальным является исследование патогенеза ЭКЯ с целью разработки в обозримом будущем действительно патогенетически обоснованных схем лечения.

Цель исследования. Усовершенствование методов профилактики рецидива эндометриоидных кист яичников на основании исследования клинических особенностей и патогенетических механизмов их формирования.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Исследовать клиническо-anamnestическую характеристику пациенток с эндометриоидными кистами яичников и без эндометриоза.
2. Изучить морфометрические характеристики эктопического и эутопического эндометрия пациенток с эндометриоидными кистами яичников и нормального эндометрия женщин без эндометриоза.
3. Установить уровни экспрессии металлопротеиназ (MMP) 1 и 9, фактора роста тромбоцитов β (PDGFR β platelet derived growth factor beta), CD45, (общего антигена лейкоцитов), CD15 (SSEA, маркера дифференцированных плюрипотентных стволовых клеток человека) в эутопическом и эктопическом эндометрии пациенток с эндометриоидными кистами яичников и нормальном эндометрии женщин, не страдающих эндометриозом.
4. Провести проспективное исследование женщин, подвергнутых оперативному лечению по поводу эндометриоидных кист яичников.

Научная новизна работы

Впервые проведено сравнение морфометрической характеристики эутопического и эктопического эндометрия при ЭКЯ с нормальным эндометрием женщин без эндометриоза.

Впервые одновременно иммуногистохимически определена экспрессия PDGFR β , фактора роста тромбоцитов β (platelet derived growth factor beta), CD45,

(общего антигена лейкоцитов), SSEA (CD15, маркера дифференцированных плюрипотентных стволовых клеток человека) в эктопическом и эутопическом эндометрии женщин с ЭКЯ и женщин без эндометриоза.

Впервые проведено сравнение уровней экспрессии металлопротеиназ MMP1 и MMP9 в эктопическом и эутопическом эндометрии при ЭКЯ и нормальном эндометрии пациенток без эндометриоза.

Теоретическая и практическая значимость

Выявлено, что пациентки с ЭКЯ и без эндометриоза с бесплодием сопоставимы по возрасту, началу менархе, альгодисменорее и перенесенным воспалительным заболеваниям органов малого таза ($p > 0,05$), но отличаются в отношении гиперполименореи ($p = 0,003$). Для пациенток с ЭКЯ характерен более выраженный спаечный процесс органов малого таза по сравнению с пациентками с бесплодием без эндометриоза (I-II степень, $p = 0,002$; III-IV степень, $p = 0,033$).

Получено подтверждение не только отличий в морфометрических характеристиках эктопического и эутопического эндометрия пациенток с диагнозом «эндометриозидные кисты яичников». (толщина секреторной части клетки, цитоплазматической мембраны и железы, площадь ядра, средняя плотность и яркость), но и значимых различий в эутопическом эндометрии пациенток с ЭКЯ и без эндометриоза (толщина железы, цитоплазматической и ядерной мембран).

Статистически значимые различия выявлены по всем исследуемым иммуногистохимическим маркерам (MMP1, MMP9, CD15, CD45 и PDGFR) при сравнении эктопического и эутопического эндометрия пациенток с диагнозом «эндометриозидные кисты яичников».

При сопоставлении данных иммуногистохимических исследований эутопического эндометрия больных с эндометриозом с нормальным эндометрием значимые различия отмечены между PDGFR, MMP9 и CD15 с повышением в железах эутопического эндометрия. CD45 как в строме, так и в железах выше в нормальном эндометрии. Уровень MMP1 не отличается в железах и строме эутопического эндометрия по сравнению с нормальным.

Установлено, что рецидивы эндометриозидных кист развиваются после отмены терапии в послеоперационном периоде в 24,28% случаев при двухлетнем наблюдении. Доказано, что наибольшим эффектом в плане предупреждения рецидива после оперативного лечения обладают гестагены.

Методология и материалы исследования

Все этапы научной работы одобрены локальным этическим комитетом ФГБУ "РНИИАП" Минздрава России (протокол №50/5, от «18» ноября 2014г.). Исследование проводилось на базе ФГБУ "РНИИАП" Минздрава России (главный врач — Ширинг В.А.) и морфологической лаборатории ФГБУ "РНИИАП" Минздрава России (заведующий лабораторией – Мажугин В.Ю.) в период 2014–2017 гг.

Исследование носило характер когортного сравнительного и включало 94 женщины. Пациентки были разделены на две группы:

Первую группу (I группа) составили 70 женщин с диагнозом «эндометриодные кисты яичников». Во вторую группу (II группа) вошли 24 пациентки с бесплодием неясного (неуточненного) генеза без эндометриоза (группа сравнения).

В клиническую часть обследования был включен сбор и анализ жалоб, анамнеза заболевания, характера менструальной функции (время наступления менархе, регулярность и продолжительность менструации, наличие или отсутствие альгодисменореи, нарушений менструального цикла и способы коррекции).

Аналізу подвергались репродуктивная функция, сопутствующие гинекологические заболевания, оценивался соматический статус пациенток. Всем пациентам было проведено физикальное и гинекологическое обследование, ультразвуковое исследование органов малого таза, гистологическое исследование соскобов из полости матки и удаленных эндометриодных кист яичников, гистероскопия и лапароскопия, морфометрическое и иммуногистохимическое исследование эутопического, эктопического и нормального эндометрия.

Морфометрический фрагмент исследования был проведен с помощью персонального компьютера в комплекте с цифровой камерой (программа Windows 7), пакета прикладных программ и цифровой камеры NikondigitalsightDS-U3.

Срезы для иммуногистохимического исследования получали путем проводки на ротационном микротоме Accu-CutSRMSakura. Использовали антитела к MMP-9, MMP-1 и PDGFR (Спринг Биосайенс Корпорейшн), CD45 и CD15 (CellMarqueCorporation, UnitedStates). Для контроля применяли те же срезы, которые использовались для иммуногистохимического исследования (ИГХ) эутопического, эктопического и нормального эндометрия. Срезы подвергались идентичной процедуре окрашивания ИГХ только без использования (экспрессии) антител. Окрашивание образцов осуществлялось по стандартной методике гематоксилином Карацци и водно-спиртовым эозином Vitrostain.

Основные положения, выносимые на защиту

Пациентки с ЭКЯ и без эндометриоза сопоставимы по возрасту, началу менархе, альгодисменорее и перенесенным воспалительным заболеваниям органов малого таза ($p>0,05$), но отличаются в отношении гиперполименореи ($p=0,003$).

Для пациенток с ЭКЯ характерен более выраженный спаечный процесс органов малого таза по сравнению с пациентками с бесплодием без эндометриоза (I-II степень, $p=0,002$; III-IV степень, $p=0,033$).

Анализ морфометрического исследования свидетельствует о различиях эутопического, эктопического и нормального эндометрия.

Эутопический и эктопический эндометрий характеризуется повышением PDGFR β +клеток, что подтверждает увеличение как ЭМСК, так и стромальных фибробластов при эндометриозе.

Для эктопического эндометрия характерно повышение SSEA-1+клеток (маркера дифференцированных плюрипотентных клеток) и воспаления, подтвержденное усилением экспрессии CD45.

Повышение металлопротеиназ в эутопическом эндометрии по сравнению с нормальным поддерживает мнение о различиях в эндометрии у пациенток с эндометриозом и большей пролиферативной активности эутопического эндометрия по сравнению с нормальным.

После отмены терапии у 24,28% пациенток возникает рецидив эндометриоидных кист яичников при двухлетнем наблюдении после оперативного вмешательства. Частота наступления беременности выше у женщин, принимавших дидрогестерон в послеоперационном периоде (26,7%). Частота наступления рецидива после отмены препаратов значимо меньше у женщин, использовавших гестагены.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Распределение многих биологических характеристик происходит не по нормальному закону распределения [Ланг Т.А., 2011]. Наиболее востребованными описательными характеристиками в медицинских исследованиях следует считать интерквартильную широту (размах) и медиану, а не среднее значение со стандартным отклонением, так как большинство биологических характеристик не подчиняются нормальному закону распределения.

Оценка медианы с определением 25 % и 75 % процентилей (1-3 квартиль) была проведена для всех количественных признаков в группах сравнения. Медианный критерий и непараметрический критерий Краскала-Уоллиса для независимых выборок использовались для сравнения межгрупповых различий. Проводился непараметрический корреляционный анализ с использованием критерия Спирмена.

С целью визуальной оценки результатов корреляционного анализа использовался пакет Graphviz 2.38, что позволяло более полно дать оценку полученным данным.

Для обработки и анализа исходных признаков были применены: пакет прикладных программ EXCEL 2010, Statistica версия 12.5, SPSS 24.002.

Научно-исследовательская работа проведена в рамках государственных заданий, утвержденных планом Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2010-2016 гг., стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года, в соответствии с Указом Президента РФ от 07.07.2011 г. №899 «Об утверждении приоритетных направлений развития науки, технологий и техники в Российской Федерации и перечня критических технологий Российской Федерации»; от 07.05.2012 г. №598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения»; от 07.05.2012 г. №599 «О мерах

по реализации государственной политики в области образования и науки», основанной на Прогнозе развития медицинской науки на период до 2025 года, утвержденном Президиумом Российской академии медицинских наук 31.01.2007 г.

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология» по двум областям исследований: 3. Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний. 4. Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных.

Результаты диссертационной работы представлены, обсуждены и одобрены на заседании Ученого совета ФГБУ "РНИИАП" Минздрава России. Материалы научного исследования были представлены на следующих научно-практических мероприятиях: XVI Всероссийский научный форум «Мать и дитя» (Москва 2015 г.); 1st Congress of the Society of Endometriosis and Uterine Disorders (Paris, France, 2015 г.); the 2015 RCOG World Congress (Brisbane, Australia, 2015 г.); VIII Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи 2015 г.); II Международная научно-практическая конференция «Перспективы развития современной медицины» Воронеж 2015 г.); III Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом» (Новосибирск, 2016 г.); 2nd Congress of the Society of Endometriosis and Uterine Disorders «Adenomyosis: new vision for old challenge» (Barcelona, Spain, 2016 г.); IX Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2016 г.); II Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству» (Санкт-Петербург, 2016 г.); XXIX Международный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2016 г.); 13th World congress on endometriosis "turnover a newleaf" (Vancouver, Canada, 2017 г.), Восточно-европейский саммит акушеров, гинекологов и перинатологов (Москва, 2017 г.); Региональная школа РОАГ (Тюмень, 2017 г.); X Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2017); Региональная школа РОАГ (Уфа, 2017 г.); Международная научно-практическая конференция «Перинатология в Сибири: достижения и проблемы» (Кемерово, 2017 г.); Всероссийская конференция «Донские сезоны» (Ростов-на-Дону, 2017 г.); Gynecological endocrinology (ISGE), The 18 Worldcongress (7-10 March 2018 Florence, Italy); RCOG World Congress 2018 Singapore 21-24 March.

Личный вклад автора в проведенное исследование.

Автору принадлежит основной вклад в выбор темы диссертационной работы, получение, сравнение и резюмирование результатов исследования. Автор

непосредственно участвовала во всех этапах проведенной работы, начиная постановкой цели и формулированием задач, заканчивая обобщением и анализом результатов исследования на научных форумах, конференциях и в печатных изданиях. Именно это обуславливает определяющую роль К.А. Арешян в создании представленного научного труда. Разработанные на основании полученных научных результатов исследования клинические рекомендации успешно используются в практической работе отделения гинекологии МБУЗ «Городская больница № 6 г. Ростова-на-Дону (зав. гинекологическим отделением, заслуженный врач РФ Циркунова Н.С.), отделения гинекологии "НИИАП" ФГОУ ВО РостГМУ МЗ РФ (начальник акушерско-гинекологического отдела НИИ акушерства и педиатрии д.м.н., доцент Ермолова Н.В.).

Публикация результатов работы.

По теме диссертационного исследования опубликовано 25 печатных работ, в том числе 12 в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией.

Объем и структура диссертации.

Диссертационное исследование изложено на 107 страницах машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, полученных результатов и их обсуждения, а также заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературных источников. Диссертационная работа содержит 14 таблиц и 50 рисунков. Библиографический указатель включает 189 литературных источников, из которых 123 иностранных авторов и 66 отечественных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Проведение исследования было разделено на несколько этапов:

I этап – выполнение анализа клинико-anamnestических данных и результатов гинекологического обследования.

В первую группу включались пациентки с диагнозом эндометриоидной кисты яичника, установленным в ходе оперативного вмешательства. Для второй группы показанием к лапароскопии было исключение трубно-перитонеального бесплодия.

II этап – для I группы выполнение эндоскопического исследования с диагностикой наружного генитального эндометриоза с подтверждением наличия эндометриоидных кист и определение степени тяжести эндометриоидного поражения согласно последней классификации Американского общества фертильности (r-AFS); выполнялось удаление эндометриоидной кисты, сальпингоовариолизис, гистероскопия с забором материала для морфологического и морфометрического исследований; для пациенток II группы также выполнялась лапароскопия с хромогидротубацией и гистероскопией, производился забор цуга эндометрия для гистологического, морфологического и морфометрического исследований.

III этап –морфологическое (гистологическое и иммуногистохимическое) и морфометрического исследование эндометриоидных кист яичников, соскобов (для I группы) и биоптатов (для II группы) из полости матки.

IV этап –проведение проспективного наблюдения за женщинами первой группы, перенесших оперативное лечение,с оценкой частоты наступления рецидива или беременности после отмены гормональной терапии, анализ полученных данных, сопоставление результатов с данными литературы.

Критерии включения в исследование для I (основной) группы: репродуктивный возраст; ультразвуковые признаки эндометриоидных кист яичников; а также лапароскопическое и морфологическое их подтверждение.

Критерии исключения для I (основной) группы: наличие экстрагенитальных форм эндометриоза, опухоли яичников другой этиологии или новообразования других локализаций, воспалительные заболевания органов малого таза, варикозная трансформация вен малого таза, сопутствующая экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации.

Критерии включения в исследование для II группы (сравнения): репродуктивный возраст женщин, бесплодие неясной этиологии.

Критерии исключения для II группы (сравнения): наличие наружного генитального эндометриоза или экстрагенитальные формы эндометриоза, аденомиоз, опухоли яичников другой этиологии или новообразования других локализаций, воспалительные заболевания органов малого таза, варикозная трансформация вен малого таза, сопутствующая экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

С целью изучения механизмов формирования эндометриоидных кист яичников было обследовано 94 женщины: 70 пациенток с эндометриоидными кистами яичников (I группа - 74,46%) и 24 с бесплодием без эндометриоза (II группа сравнения, 25,53%), проходивших обследование и лечение в отделении гинекологии Ростовского института акушерства и педиатрии с 2014 по 2017 гг.

Возрастная структура выборки включала в себя женщин от 24 до 38 лет, при этом средний возраст обследованных в I группе составил 29 ± 6 лет, во II группе – $30,3 \pm 4,4$ лет ($p=0,08$).

Возраст наступления менархе у пациенток варьировал от 11 до 14 лет.

Средний возраст менархе у обследованных первой группы составил $12,9 \pm 1,2$ лет со средней продолжительностью при сохраненном менструальном цикле $28,6 \pm 2,5$ дня. Возраст наступления менархе во второй группе - $13,3 \pm 1,2$ лет с длительностью менструального цикла $30,6 \pm 1,5$ дня. Указанные параметры у женщин обеих когорт статистически значимых различий не имели ($p=0,26$).

Продолжительность менструального цикла в группах составила в I группе $28,6 \pm 2,5$ дне, во II группе – $30,6 \pm 1,5$ дней ($p=0,18$).

Жалобы на альгоменорею в I группе предъявляли 45 (64,29%) женщин, во II группе – 14 (58,33%). Гиперполименорея в I группе встречалась у 25 (35,71%) женщин, во II группе – у 1 (4,17%) пациентки.

В I группе из 70 обследованных женщин у 48 (68,57%) было диагностировано первичное бесплодие, а у 15 пациенток (21,43%) – вторичное.

Во II группе диагноз первичного бесплодия был поставлен 19 пациенткам (79,17%) ($p=0,32$), вторичным бесплодием страдали 5 (20,83%) наблюдаемых пациенток ($p=0,95$). Медицинские аборт в анамнезе у женщин I группы были зарегистрированы в 14,3% (10 случаев), в группе сравнения – 12,5% (3 пациентки) ($p=0,08$).

Дисплазия эпителия шейки матки в I группе отмечена у 35 (50%) пациенток, во II группе – у 4 (16,7%), $p=0,005$.

Из сопутствующей гинекологической патологии миома матки у женщин I группы встречалась в 17,1% (12 пациенток), в группе сравнения в 2 случаях (8,3%) без значимых различий ($p=0,30$). Средние размеры миоматозных узлов составили $3,9 \pm 1,4$ см. Миомэктомия выполнялась по показаниям лапароскопическим доступом.

Хронические воспалительные заболевания органов малого таза в I группе в анамнезе были у 15 (21,4%) пациенток, во II – у 9 (37,7%) без достоверных отличий между группами ($p=0,12$).

Помимо лапароскопии всем пациенткам в обеих группах была выполнена гистероскопия. По результатам полученных гистологических анализов в I группе выявлена простая гиперплазия эндометрия без атипии.

У 13 пациенток II группы спаечный процесс в брюшной полости не был выявлен. У 11 (45,83%) пациентки диагностирован спаечный процесс III-IV степени. У пациенток с эндометриозом спаечный процесс II степени был в 21 (30%) случае, в значительно большей степени у 49 (70%) пациенток спаечная болезнь была III-IV степени

У всех больных I группы диагноз эндометриоидных кист яичников впервые был поставлен при выполнении ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза. Средний размер образований составил $5,68 \pm 2,07$ см.

Всем женщинам было проведено хирургическое лечение, заключающееся в удалении ЭКЯ.

У всех пациенток I группы эндометриоидные кисты были выявлены впервые.

У пациенток с ЭКЯ в 100% была III-IV степень распространения эндометриоза согласно шкале подсчета Американского общества фертильности, r-AFS [1996].

Помимо эндометриом яичников у всех пациенток в I группе были обнаружены эндометриоидные гетеротопии на маточных трубах и брюшине.

У большинства пациенток I группы встречалось одностороннее эндометриоидное поражение левого или правого яичника практически с одинаковой частотой. ЭКЯ правых придатков наблюдалось у 27 (38,6%) пациенток в I группе. Поражение левого яичника зарегистрировано у 37,1% случаев (26 пациенток). Двусторонние ЭКЯ диагностированы у 17 (24,3%) женщин I группы.

До оперативного вмешательства кисты при выявлении кисты пациенток наблюдали 2-3 месяца. Терапия не назначалась.

Проспективный анализ показал, что после отмены противорецидивной терапии в послеоперационном периоде рецидив наступал в течение $9,5 \pm 6$ месяцев. Терапия назначалась у всех пациенток I группы на 3 месяца в послеоперационном периоде. У пациенток, принимавших агонисты, (20 (28,6 %)) беременность наступила у 4 (5,71%) через 3-4 месяца после отмены. Рецидив отмечен у 4 (20%) через $11 \pm 5,5$ месяцев. У пациенток, принимавших диеногест (41,41% - 29 больных), беременность в течение 1 года не наступила. В 1 случае (6,89%) зарегистрирован рецидив через 9 месяцев. В группе женщин, которые применяли комбинированные оральные контрацептивы, (6 (8,57%)) желанная беременность наступила у одной пациентки через 2 месяца после отмены, рецидив – у 1 (16,67%) через 8,5 месяцев. В группе пациенток, принимавших дидрогестерон с 5 по 25 день менструального цикла в течение 3 месяцев с переходом на использование с 16 по 25 день цикла (21,4% - 15 женщин), рецидива заболевания не отмечалось. При этом беременность наступила в 26,76% случаев (4 женщины). Необходимо отметить, что под рецидивом подразумевалась эндометриома, верифицированная при ультразвуковом исследовании, размерами более 1 см. Оперативное лечение выполнялось при размерах образования от 4 см. Повторно было прооперировано 3 пациентки – 2 после приема агонистов и одна после приема КОК.

Таким образом, после отмены препаратов рецидив ЭКЯ может наступить независимо от предшествующей терапии. Это лишний раз убеждает нас в необходимости пролонгирования противорецидивной терапии до того момента, как пациентка поставит вопрос о беременности. Тот результат, что в нашем исследовании не было рецидивов после использования дидрогестерона, следует трактовать с осторожностью в связи с небольшой выборкой пациенток в исследовании. Это же относится и к рецидиву и частоте наступления беременности после комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Тем не менее, даже в исследуемой небольшой когорте женщин прослеживается тенденция к меньшему количеству рецидивов после использования гестагенов и большей частоте наступления беременности на фоне дидрогестерона во вторую фазу менструального цикла.

Однако остается много нерешенных вопросов в отношении выбора терапии: препараты типа агонистов нельзя использовать дольше года даже с add-back терапией, диеногест необратимо снижает плотность костной ткани через два года после приема [Jong-WookSeo, 2017], а дидрогестерон в рекомендуемых дозировках не обладает

контрацептивным действием. Вопросы о назначении комбинированных оральных контрацептивов не менее спорные, поскольку входящие в их состав эстрогены значительно превышают физиологическую дозировку, что потенцирует «выживание» очагов эндометриоза.

Результаты морфометрического исследования

При морфометрической оценке клеток эутопического эндометрия с клетками эпителиальной выстилки эндометриом были получены следующие данные: средняя яркость, толщина цитоплазматической мембраны, ее средняя яркость, толщина секреторной части клетки и площадь ядра достоверно выше в клетках эутопического эндометрия, средняя плотность выше в клетках эктопического эндометрия (Таблица 1).

Таблица 1 – Морфометрические параметры клеток эутопического и эктопического эндометрия пациенток с эндометриоидными кистами яичников

Показатели 1	Эутопический эндометрий [n=70]	Эктопический эндометрий [n=70]	p*
	M, интерквартильный интервал		
1	2		3
Радиус ядра, мкм	0,0008 [0,0007÷0,0008]	0,0008 [0,0006÷0,0009]	0,708
Площадь ядра, мкм ²	0,00005 [0,00003÷0,00006]	0,00003 [0,00002÷0,00004]	0,000 1*
Толщина секреторной части клетки, мкм	0,01 [0,0099÷0,01]	0,005 [0,004÷0,010]	0,000 1*
Толщина железы, мкм	0,02 [0,02÷0,03]	0,01 [0,01÷0,02]	0,000 1*
Толщина цитоплазматической мембраны, мкм	0,0008 [0,0006÷0,0010]	0,0007 [0,0005÷0,0008]	0,001 *
Толщина ядерной мембраны, мкм	0,0007 [0,0006÷0,0008]	0,0007 [0,0005÷0,0007]	0,669
Средняя яркость	44,56 [37,74÷48,48]	38,03 [35,48÷41,23]	0,002 *
Средняя плотность	0,37 [0,33÷0,45]	0,44 [0,40÷0,47]	0,003 *

Морфометрическая оценка клеток эутопического эндометрия выявила, что у пациенток с эндометриомами по сравнению с пациентками без эндометриоза толщина цитоплазматической мембраны и толщина железы достоверно ниже, а площадь ядра и толщина ядерной мембраны статистически значимо выше (Таблица 2).

Таблица 2 - Морфометрические показатели клеток эутопического эндометрия и нормального эндометрия

Показатели	Пациентки с эндометриозом [n=70]	Пациентки без эндометриоза [n=24]	p*
	M, интерквартильный интервал		
1	2		3
Площадь ядра, мкм ²	0,00005 [0,00003÷0,00006]	0,00004 [0,00003÷0,00005]	0,08
Толщина секреторной части клетки, мкм	0,01 [0,01÷0,01]	0,01 [0,01÷0,01]	0,384
Радиус ядра, мкм	0,0008 [0,0007÷0,0008]	0,0009 [0,0007÷0,0009]	0,48
Толщина железы, мкм	0,02 [0,02÷0,03]	0,03 [0,02÷0,03]	0,037*
1	2		3
Толщина цитоплазматической мембраны, мкм	0,0008 [0,0006÷0,0010]	0,0010 [0,0009÷0,0010]	0,005*
Толщина ядерной мембраны, мкм	0,0007 [0,0006÷0,0008]	0,0006 [0,0005÷0,0006]	0,001*
Средняя яркость	44,56 [37,74÷48,48]	42,45 [40,51÷43,75]	0,453
Средняя плотность	0,37 [0,33÷0,45]	0,38 [0,36÷0,40]	0,788

Таким образом, в ходе морфометрического анализа нами были выявлены очевидные отличия клеток эутопического эндометрия у пациенток с эндометриозом и нормального эндометрия. Статистически значимые различия практически между всеми параметрами отмечены при сравнении морфометрических характеристик клеток эктопического эндометрия с эутопическим у пациенток с ЭКЯ. Поскольку сравнение эутопического и эктопического эндометрия выполнялось и ранее [Красильникова Л.В., 2018], в большей степени нас интересовало сопоставление эутопического эндометрия с нормальным. В результате отмечено, что в эутопическом эндометрии толщина цитоплазматической мембраны и толщина железы достоверно ниже, а площадь ядра и толщина ядерной мембраны статистически значимо выше по сравнению с нормальным эндометрием. Увеличение белковых молекул-рецепторов может влиять на утолщение цитоплазматической мембраны.

Экспрессия металлопротеиназ, CD15 и 45, PDGFR β в эндометриальном и эктопическом эпителии у женщин с эндометриозными кистами яичников и без эндометриоза

Проведение исследования PDGFR, CD45, CD15, MMP1 и MMP9 обусловлено возрастающим интересом к изучению роли стволовых клеток в патогенезе наружного генитального эндометриоза. В таблице 3 представлены данные сравнения указанных маркеров у пациенток первой группы в эндометриальном и эктопическом эндометрии.

Таблица 3 – Сравнение PDGFR, CD45, CD15, MMP1 и MMP9 в железах и строме в эндометриальном и эктопическом эндометрии у пациенток с ЭКЯ (I группа)

	Эутопия		Эктопия		P
	n	Me [Q;Q3]	N	Me[Q1;Q3]	
1	2		3		4
MMP1_Железа	70	34[31÷38]	70	0,9[0,7÷1]	0,002
MMP1_Строма	70	1,25[0,9÷1,6]	70	0,9[0,8÷1]	0,001
1	2		3		4
MMP9_Железа	70	37[34÷39]	70	16[13÷19]	0,003
MMP9_Строма	70	1,6[1÷2]	70	2[1÷3]	0,001
CD15_Железа	70	8[8÷9]	70	35[32÷37]	0,002
CD15_Строма	70	1[0,8÷1,3]	70	16[15÷22]	0,003
CD45_Железа	70	0,8[0,7÷0,9]	70	21[18÷22]	0,001
CD45_Строма	70	0,8[0,7÷1]	70	33[32÷34]	0,004
PDGFR_Железа	70	9[8÷10]	70	38[38÷41]	0,002
PDGFR_Строма	70	1,1[0,8÷1,4]	70	18[17÷19]	0,001

Согласно полученным результатам (Таблица 3), статистически значимые различия выявлены внутри группы по всем маркерам как в строме, так и в железах ($p < 0,05$). При этом повышение MMP1 и MMP9 повышены в эндометриальном эндометрии за исключением MMP9 в строме, а CD15 и 45, а также PDGFR в эктопическом эндометрии.

Далее мы провели анализ исследуемых параметров в эндометриальном и нормальном эндометрии (Таблица 4).

Таблица 4 – Сравнение PDGFR, CD45, CD15, MMP1 и MMP9 в железах и строме эутопического и нормального эндометрия

	Группа I		Группа II		P
	n	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
MMP1_железа	70	34[31÷38]	24	32,5[30,5÷37,5]	0,17
MMP1_строма	70	1,25[0,9÷1,6]	24	1,3[1÷2]	0,31
MMP9_железа	70	37[34÷39]	24	34[32÷37,5]	0,001
MMP9_строма	70	1,6[1÷2]	24	1,45[1÷2]	0,8
CD15_железа	70	8[8÷9]	24	8[6,5÷8]	0,006
CD15_строма	70	1[0,8÷1,3]	24	1[0,95÷1]	0,33
CD45_железа	70	0,8[0,7÷0,9]	24	1[0,8÷1]	0,0001
CD45_строма	70	0,8[0,7÷1]	24	1[0,8÷1]	0,005
PDGFR_железа	70	9[8÷10]	24	8[7,5÷9]	0,001
PDGFR_строма	70	1,1[0,8÷1,4]	24	1[0,75÷1,15]	0,26

Таким образом, между эутопическим и эктопическим эндометриями статистически значимые различия выявлены по всем маркерам как в строме, так и в железах. При этом MMP1 и MMP9 повышены в эутопическом эндометрии, а CD15 и 45, а также PDGFR в эктопическом эндометрии. В то же время, в железах эутопического эндометрия по сравнению с нормальным повышен MMP9, что может способствовать потенцированию инвазии эндометриоидных гетеротопий в подлежащие ткани [PinoM., 2009]. Более высокая экспрессия в эктопическом эндометрии CD45 по сравнению с эутопическим подтверждает наличие воспалительного процесса в ЭКЯ, характерного процесса для эндометриоза.

CD15 (SSEA) был идентичным в эутопическом и нормальном эндометрии в строме, однако в железе он значимо повышен в эутопическом эндометрии. При этом его экспрессия в эктопическом эндометрии многократно превышает таковую в эутопическом. Полученные данные подтверждают гипотезу о роли человеческих дифференцированных плюрипотентных стволовых клеток в патогенезе наружного генитального эндометриоза.

Уровень PDGFR в железах эутопического эндометрия был выше, чем в нормальном, он также превалировал в эктопическом по сравнению с эутопическим. Это косвенно может говорить о роли мезенхимальных стволовых клеток при формировании ЭКЯ. Однако для подтверждения нашего предположения необходимо двойное окрашивание культуры клеток не только на PDGFR, но и CD146⁺, поскольку

для ЭМСК характерно именно двойное окрашивание. Эндометриоз возникает как клональная пролиферация с предполагаемым вовлечением стволовых клеток, что подтверждают альтерации генома, идентифицированные в строме и эпителии эндометриоидных очагов из различных анатомических участков одного и того же пациента, а также экспрессия маркеров стволовых клеток [Silveira C.G., 2012]. Возможно, привлечение стволовых клеток обусловлено воспалительным процессом в ЭКЯ, что подтверждает повышенная экспрессия CD45.

Заключение

Результаты морфометрического и иммуногистохимического исследований MMP1 и 9, CD15 и 45, PDGFR эутопического и эктопического эндометрия, а также сравнения с нормальным эндометрием приводят к пониманию различий морфометрических характеристик и роли стволовых клеток в патогенезе эндометриоза, значимости металлопротеиназ в развитии эндометриоидных гетеротопий и наличии воспалительного процесса в эктопическом эндометрии. Убеждение в обоснованности назначения длительной гормональной терапии после оперативного вмешательства во избежание рецидива эндометриоидных кист и необходимости поиска новых методов лечения ЭКЯ с учетом значимости стволовых клеток в патогенезе эндометриоза явилось итогом анализа полученных данных. Тем не менее, согласно анализу проспективного наблюдения женщин с ЭКЯ определенным преимуществом в отношении рецидива и подготовки к беременности обладают гестагены.

Выводы

1. Клинико-anamnestическая оценка пациенток с эндометриоидными кистами яичников и без эндометриоза демонстрирует отсутствие различий по возрасту, началу менархе, альгодисменорее, репродуктивной функции ($p > 0,05$). Статистически значимые различия имеются в отношении гиперполименореи ($p = 0,003$). Статистически достоверных отличий в отношении миомы матки у пациенток с ЭКЯ и без эндометриоза нет ($p = 0,30$). Дисплазия шейки матки достоверно чаще встречается у пациенток с эндометриозом ($p = 0,005$). Для пациенток с ЭКЯ характерен более выраженный спаечный процесс органов малого таза по сравнению с пациентками без эндометриоза ($p = 0,03$). Эндометриоидные кисты встречаются с равной частотой как в правом (38,6%), так и в левом (37,1%) яичниках, двусторонняя локализация в 24,3%.
2. В эктопическом эндометрии по сравнению с эутопическим отмечается достоверное уменьшение площади ядра, толщины секреторной части клетки, толщины железы, толщины цитоплазматической мембраны и средней яркости ядра, что может говорить о меньшей степени пролиферации в эктопическом эндометрии по сравнению с эутопическим. Морфометрический анализ указывает на очевидные отличия клеток эутопического и нормального эндометрия (статистически значимые различия при сравнении площади ядра, толщины цитоплазматической мембраны, толщина ядерной мембраны и толщины железы).

3. Для эктопического эндометрия по сравнению с эутопическим характерны более выраженные признаки воспаления, увеличение числа эМСК, стромальных фибробластов, дифференцированных плюрипотентных стволовых клеток что подтверждают статистически значимые различия по исследуемым иммуногистохимически маркерам (MMP1 в железе – 34 [31÷38], 0,9 [0,7÷1], $p=0,002$; в строме - 1,25[0,9÷1,6], 0,9[0,8÷1], $p=0,001$; MMP9 в железе – 37[34÷39], 16[13÷19], $p=0,003$; в строме - 1,6[1÷2], 2[1÷3], $p=0,001$; CD15 в железе – 8[8÷9], 35[32÷37], $p=0,002$; в строме – 1[0,8÷1,3], 16[15÷22], $p=0,003$; CD45 в железе - 0,8[0,7÷0,9], 21[18÷22], $p=0,001$; в строме - 0,8[0,7÷1], 33[32÷34], $p=0,004$; PDGFR в железе – 9[8÷10], 38[38÷41], $p=0,002$; в строме - 1,1[0,8÷1,4], 18[17÷19], $p=0,001$).

4. Эутопический эндометрий женщин с ЭКЯ и нормальный эндометрий статистически значимо отличаются по MMP 9 (37[34÷39], 34[32÷37,5], $p=0,001$), CD15 (8[8÷9], 8[6,5÷8], $p=0,006$), PDGFR (9[8÷10], 8[7,5÷9], $p=0,001$) с повышением в железах эутопического эндометрия, CD45 как в железе (0,8[0,7÷0,9], 1[0,8÷1], $p=0,0001$), так и в строме (0,8[0,7÷1], 1[0,8÷1], $p=0,005$) с преобладанием в нормальной эндометрии. Увеличение уровня MMP9 в эутопическом эндометрии по отношению к нормальному указывает на более высокую пролиферативную активность эутопического эндометрия по сравнению с нормальным, которая лежит в основе развития гиперпластических процессов эндометрия у пациенток с ЭКЯ.

5. После оперативного вмешательства рецидив ЭКЯ наступает независимо от характера использованной терапии в 24,28% случаев при двухлетнем периоде наблюдения, в связи с чем пациентки нуждаются в назначении длительной противорецидивной терапии в послеоперационном периоде.

Практические рекомендации

В связи с высокой частотой наступления рецидива после прекращения терапии в послеоперационном периоде необходимо наблюдение за пациентками после оперативного вмешательства по поводу ЭКЯ не менее 2-х лет, а также длительное назначение противорецидивной терапии при отсутствии желания реализовать репродуктивную функцию.

Выбор препаратов должен быть основан на анализе возраста, анамнеза, овариального резерва, желании реализовать репродуктивную функцию при исключении возможного озлокачествления.

Учитывая наличие простой гиперплазии без атипии в соскобах из полости матки у пациенток с эндометриоидными кистами яичников, а также доказанного уровня воспаления в эктопическом эндометрии (повышение CD45), показано назначение препаратов, направленных на предупреждение рецидива гиперпластического процесса и снижение воспаления в эктопическом эндометрии (дидрогестерон, диеногест).

Перспективы дальнейшей разработки темы.

Прогнозирование рецидива эндометриомы после оперативного вмешательства с помощью неинвазивных методов диагностики (использование mRNK) с целью обоснования назначения длительной гормональной терапии у угрожаемой по рецидиву когорты пациентов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Results of prospective observation of patients with ovarian endometriomas in the postsurgical period / S. Dubrovina, **K. Areshuan**, V. Linde, L. Krasilnikova, , Y. Berlim // BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. Special Issue: Abstracts of the RCOG World Congress 2015 12-15 April, Brisbane, Queensland, Australia. Vol 122, Issue Suppl S1. P 85.
2. Comparative morphometric characteristics of eutopic and ectopic endometrial cells in patients with endometriomas / S. Dubrovina, L. Krasilnikova, **K. Areshuan**, J. Berlim, A. Vychkova // Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders. - 2015. – 7:1. - S36.
3. Результаты проспективного наблюдения за пациентками с эндометриомами яичников в послеоперационном периоде / С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим, **К.А. Арешян**, Л.В. Красильникова, В.Ю. Тикиджиева, Ю.С. Муцалханова // Тезисы VIII Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контрарсии». – Сочи. – 5-8 сентября 2015 года. – С. 32-33.
4. **Современные представления об эндометриодных кистах яичников / С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим, В.С. Гимбут, Л.В. Красильникова, К.А. Арешян // Проблемы репродукции. - 2015. - №3(21). - С. 98-105.**
5. Результаты проспективного наблюдения за пациентками с эндометриомами яичников в послеоперационном периоде / С.О. Дубровина, В.А. Линде, Ю.Д. Берлим, **К.А. Арешян**, Л.В. Красильникова // Тезисы XVI Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – Москва. – 23-25 сентября 2015 года. - С. 60-61.
6. **Основные аспекты лечения кист яичников / К.А.Арешян //Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. –С. 260.**
7. Терапевтические аспекты эндометриодной болезни / С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим, В.Ю. Мажугин, **К.А. Арешян**, Л.В. Красильникова, В.Ю. Тикиджиева // Тезисы II Международной научно-практической конференции «Перспективы развития современной медицины». – Воронеж. - 8 декабря 2015 года. - С. 19-22.
8. Эффективность гормональной терапии у женщин с эндометриомами яичников (послеоперационный период) / С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим, **К.А. Арешян**, Л.В. Красильникова // Заметки Ученого. - 2015. - №3- С. 147-152.
9. Некоторые аспекты гистогенеза эндометриоза / С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим, **К.А. Арешян**, Л.В. Красильникова, // Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом / Сборник научных трудов по итогам Международной научно-практической конференции. - №3. - Новосибирск. - 2016 – С. 17-20.

10. Проспективное наблюдение за пациентками с эндометриомами яичников в послеоперационном периоде / С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим, **К.А. Арешян**, Л.В. Красильникова, В.Ю. Тикиджиева // Тезисы II Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (18–20 февраля 2016 года, Санкт-Петербург). М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2016. — С. 14-15.
11. Особенности гормональной терапии первичных и рецидивирующих эндометриом (послеоперационный период) / С.О. Дубровина, **К.А. Арешян**, Ю.Д. Берлим, Л.В. Красильникова // Сборник трудов XXIX Международного конгресса с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний». – Москва. – 7-10 июня. – 2016. - С. 24-25.
12. Proliferative activities of ectopical endometrial cells in patients with primary and recurrent endometriomas / S. Dubrovina, Y. Berlim L., Krasilnikova, **K. Areshuan**, V. Mazjufin, V. Tikidjieva // Abstract ID:1585 SEUD CONGRESS Typologie : Communication orale / Oral communication.
13. Морфометрическая характеристика первичных и рецидивирующих эндометриом / С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим, **К.А. Арешян**, Л.В. Красильникова // Тезисы IX Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». – Сочи. – 10-13 сентября 2016 года. – С. 30-31.
14. Сравнительный анализ частоты рецидивирования эндометриом в зависимости от различных схем гормональной терапии / С.О. Дубровина, **К.А. Арешян**, Ю.Д. Берлим, В.Ю. Тикиджиева Л.В. Красильникова, Н.С. Циркунова, И.А. Логинов // Таврический медико-биологический вестник-2016. - № 19. – С. 59-61.
15. Сравнение пролиферативной активности эктопических эндометриальных клеток у больных с первичными и рецидивирующими эндометриомами / С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим, В.С. Гимбут, В.Ю. Мажугин, Л.В. Красильникова, **К.А. Арешян**, В.Ю. Тикиджиева // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. – №2. -2016. -С.44-51.
16. Сравнительная характеристика эутопических и эктопических клеток у пациентов с эндометриомами яичников / С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим, В.Ю. Мажугин, Л.В. Красильникова, **К.А. Арешян**, В.С. Гимбут, Н.С. Циркунова, В.Ю. Тикиджиева // Гинекология – 2016. – № 4 (18). – С. 77-80.
17. Клинический случай неэффективности консервативной терапии эндометриоза передней брюшной стенки с точки зрения возможной роли стволовых клеток / С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим, В.С. Гимбут, Л.В. Красильникова, **К.А. Арешян**, А. И. Лукаш // Гинекология. – 2016. – №19(1). – С. 63-65.
18. Морфометрический взгляд на первичные и рецидивирующие эндометриомы / С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим, В.С. Гимбут, В.Ю. Мажугин, Л.В.

- Красильникова, К.А. Арешян, В.Ю. Тикиджиева // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 11 (144). – С. 33-36.
19. Клинический случай сочетания различных форм эндометриоза как пример выбора тактики терапии / С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим, В.С. Гимбут, Л.В. Красильникова, К.А. Арешян, В.Ю. Тикиджиева // Проблемы репродукции. – 2016. – №22(6). – С. 98-102.
 20. Comparison of the proliferative activity of ectopic and eutopic endometrial cells of patients with and without endometriosis / S. Dubrovina, Y. Berlim, L. Krasilnikova, **K. Arashian**, V. Tikidzhieva, V. Mazhugin // Abstracts of 13th Congress on Endometriosis. – Vancouver 17-20 May. – 2017. – P. 122.
 21. Потенциальная роль стволовых клеток в патогенезе эндометриоза / С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим, В.С. Гимбут, Л.В. Красильникова, К.А. Арешян // Проблемы репродукции. – 2017. – №2(23). – С. 66-71.
 22. Comparative proliferative activity of ectopical endometrial cells in patients with primary and recurrent endometrimas / S. Dubrovina, Y. Berlim, **K. Arishuan**, L. Krasilnikova, O. Voronova // 2017 Edition of 3rd SEUD Meeting. The society of endometriosis and uterine disorders/ 6th-8th April 2017, Singapour, Asia.
 23. Прогнозирование рецидива эндометриодных кист яичников / С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим, В.С. Гимбут, Л.В. Красильникова, К.А. Арешян // Фарматека. – 2017. – №12(345). – С. 51-55.
 24. Менеджмент эндометриом/ С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим, В.С. Гимбут, Л.В. Красильникова, К.А. Арешян // Гинекология. – 2017. – №4(19). – С. 30-35.
 25. Прогнозирование рецидивов эндометриодных кист яичников во время первичного оперативного вмешательства/ С.О.Дубровина, Ю.Д. Берлим, Л.В. Красильникова, В.С. Чирский, К.А. Арешян, В.С. Гимбут, Е.Ю. Лебедеко, А.А. Михельсон, Н.С. Циркунова//Таврический медико-биологический вестник. – 2018. - №2(21). – С. 26-30. Сравнительная характеристика эутопического и эктопического эндометрия при эндометриодных кистах яичников с нормальным эндометрием / С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим, К.А. Арешян// Проблемы репродукции. – 2018. – №6(24). – С. 108-113.

Список сокращений и условных обозначений

CD15 (SSEA) - маркер дифференцированных плюрипотентных стволовых клеток человека

CD45-общий антиген лейкоцитов

Me - медиана

MMP1- матриксная металлопротеиназа 1

MMP9- матриксная металлопротеиназа 9

PGFR β фактор роста тромбоцитов β (platelet derived growth factor beta)

r-AFS (revised Classification of American Fertility Society) – пересмотренная классификация Американского общества фертильности

аГнРГ – агонисты гонадотропин–рилизинг гормона

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

РОАГ - российское общество акушеров-гинекологов

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭКЯ – эндометриоидные кисты яичников

эМСК-мезенхимальные стволовые клетки

АрешянКнаркАрутюновна

Эндометриоидные кисты яичников: клинические особенности и патогенетические аспекты формирования

14.01.01 - акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук