

**На правах рукописи**

**Окороков Александр Олегович**

**ВЛИЯНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРА И МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ  
ТЕРАПИИ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ  
ЯИЧНИКОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ КИСТАМИ  
(клинико-экспериментальное исследование)**

**14.01.01 – акушерство и гинекология**

**03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология**

**Автореферат диссертации на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук**

**Томск - 2010**

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор Тихоновская Ольга Анатольевна  
доктор медицинских наук, профессор Логвинов Сергей Валентинович

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук Агаркова Любовь Аглямовна  
кандидат медицинских наук Васильев Николай Вольтович

**Ведущая организация:**

ГОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора Войно-Ясенецкого Министерства Здравоохранения и социального развития РФ

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2010 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2010 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета

Герасимов А.В.

**Актуальность проблемы.** В настоящее время отмечено увеличение частоты функциональных кист (ФНК) с 11% до 25%. Это обусловлено ростом числа инвазивных вмешательств, реконструктивных операций на матке и придатках, внедрением вспомогательных репродуктивных технологий и пр. [Кулаков В.И., Адамян Л.В., 2000; Дубровина С.О., 2004; Lee V. et al., 1997; Demont F. et al., 2001].

Многие авторы не отрицают роль воспаления в образовании кист, при котором большое значение имеет развитие явлений периоофорита, спаечного процесса в органах малого таза различного генеза [Краснопольский В.И. и соавт., 1999; Дубровина С.О., 2004; Николаева И.Н., 2006]. Оперативное вмешательство на яичниках снижает их функционально-морфологический резерв и способствует рецидиву кист [Серебренникова и соавт., 2002; Бухарина И.Ю., 2003; Петров И.А., 2009; Somigliana E. et al, 2006].

Патогенетически обоснованным лечением ФНК и профилактики их рецидивов может быть применение иммуномодулирующей и метаболической терапии. Комплексная терапия полиоксидонием и милдронатом потенцирует эффект друг друга и обладает значительно большей клинической и иммунологической эффективностью. [Frauwirth K.A., Thompson C.V., 2004].

Таким образом, необходимым является изучение влияния иммуномодулирующей и метаболической терапии при ФНК на пато и морфогенез яичников. Актуальной задачей гинекологии является поиск методов профилактики рецидивирующего течения и восстановления репродуктивной функции женщин с ФНК яичников [Кулаков В.И. и соавт., 2005; Радзинский В.Е., Духин А.О., 2006; Петров И.А., 2009].

**Цель исследования:** изучить морфофункциональное состояние яичников при различных клинических вариантах функциональных кист и комплексном лечении с применением иммуномодулирующего и метаболического препаратов.

#### **Задачи исследования.**

1. На экспериментальном материале изучить характер и динамику изменений различных тканевых элементов (эпителия, соединительнотканной стромы, сосудов, генеративных и эндокринных элементов) яичников с кистозными образованиями под воздействием монополярной коагуляции и применении полиоксидония.
2. Дать оценку состояния клеточного и гуморального иммунитета, гормонального статуса, клинических данных и их взаимосвязи у больных с функциональными кистами яичников.
3. Обосновать выбор иммуномодулятора и метаболической терапии при различном клиническом течении кист яичников, разработать комплексный способ лечения.
4. Оценить клиническую эффективность нового способа лечения кистозных образований яичников по непосредственным и отдаленным результатам.

**Научная новизна.** Впервые в комплексном лечении кист яичников (неосложненное и осложненное клиническое течение) применены иммуномодулятор (полиоксидоний) и метаболическая терапия (милдронат).

Экспериментально показано, что после оперативного лечения и применения иммуномодулятора снижается риск рецидива заболевания. Полиоксидоний обладает протекторным действием в отношении генеративных элементов яичника, снижая инициируемые операцией альтернативные и экссудативные процессы, препятствуя образованию грубой фиброзно-склеротической ткани.

Проведение сравнительной оценки клинических данных и иммунологических параметров у больных с функциональными кистами и различным клиническим течением позволило установить, что использование предложенного способа лечения является патогенетически обоснованным и эффективным как непосредственно после лечения, так и в отдаленные сроки, предупреждая рецидивы кистозных образований.

**Теоретическая и практическая значимость.** Получены новые знания о закономерности морфофункциональных изменений структурных компонентов яичников при функциональных кистах. Расширены знания об этиологии, патогенезе и методах лечения функциональных кист яичников. Представленные в диссертации данные об иммуномодулирующем эффекте полиоксидония и метаболическом эффекте милдроната на ткани яичника при функциональных кистах и после оперативного лечения последних могут быть использованы для разработки новых подходов профилактики и патогенетического лечения, профилактики рецидивов фолликулярных кист и кист желтого тела. Разработаны способ моделирования кистозных образований яичника («Способ моделирования поликистозных яичников с преобладанием фолликулярных кист»; патент на изобретение № 2282249 от 20.08.2006) и новый метод лечения и профилактики функциональных кист яичников («Способ лечения функциональных кист яичников»; патент на изобретение № 2357733 от 10.06.09).

**Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Применение иммуномодулятора после электрохирургии кист яичников в эксперименте снижает вызванные операцией очагово-некротические изменения, гемодинамические нарушения, предотвращает истощение компенсаторных возможностей генеративного и эндокринного аппарата яичника, а в отдаленные сроки уменьшает частоту рецидивов заболевания.
2. Терапия кистозных образований яичника с использованием полиоксидония и милдроната является патогенетически обоснованной и эффективной благодаря воздействию на тканевые и системные иммунные процессы, способствует восстановлению и сохранению генеративной и стероидосинтетической функций яичников.
3. Проведение лапароскопической цистэктомии увеличивает частоту рецидивов функциональных кист яичника в результате асептического воспаления и некроза ткани, а применение комбинированных оральных контрацептивов в послеоперационном периоде не оказывает протективного эффекта.

**Внедрение.** Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ) по теме «Женская репродуктивная система»; на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета СибГМУ по теме «Объемные образования яичников». «Способ лечения функциональных кист яичников», и «Средство и способ профилактики рецидива кист яичников» внедрены в практику гинекологической клиники СибГМУ, гинекологического отделения и женской консультации МЛПУ Роддом №1 г. Томска.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 5 статей в журналах перечня ВАК. Получено 2 патента на изобретение.

**Апробация.** Материалы диссертации представлены и обсуждены на 11-й научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Кемерово, 2007), межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 65-летию кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии КрасГМА (Красноярск, 2007), VIII и IX Международных конгрессах молодых учёных «Науки о человеке» (Томск, 2007, 2008), представлены в материалах X всероссийской научно-практической конференции «Молодые учёные в медицине» (Казань, 2005), конференции, посвященной 100-летию со дня рождения проф. И.С. Кудрина (Тверь, 2006), на VIII Конгрессе Международной ассоциации морфологов «Закономерности морфогенеза» (Орёл, 2006), на II Международном эмбриологическом симпозиуме «Югра-Эмбрио-2006. Закономерности эмбрио-фетальных морфогенезов у человека и позвоночных животных» (Ханты-Мансийск, 2006), Всероссийской научно-практической конференции «Проблемы репродуктивного здоровья и безопасное материнство» (Пермь, 2007), IX конгрессе Международной ассоциации морфологов «Медико-экологические проблемы возрастной морфологии. Адаптационные процессы органов и систем» (Узбекистан, Бухара, 2008), Международной конференции «Морфогенезы в эволюции, индивидуальном развитии и эксперименте» (Тюмень, 2008), 73-й итоговой научной сессии сотрудников КГМУ и Центрально-Черноземного научного Центра РАМН (Курск, 2008), научной конференции, посвящённой 100-летию со дня рождения академика Жданова Д.А. (Москва, 2008), Всероссийской научной конференции «Нейробиологические аспекты морфогенеза и регенерации» (Оренбург, 2008), конференции «Кафедра медицинской биологии СПбГМА им. И.И. Мечникова – 100 лет на службе Отечеству» (Санкт-Петербург, 2008).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 141 страницах компьютерного текста, содержит 2 схемы, 13 диаграмм, 15 таблиц и 30 микрофотографий. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения, выводов и библиографического списка, включающего 168 литературных источников, из которых 99 на русском и 69 на иностранном языках.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### Экспериментальная часть

Эксперимент выполнен на базе отдела нормальной физиологии и экспериментальной хирургии центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) (зав. – профессор А.Н. Байков), кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. – профессор С.В. Логвинов) СибГМУ.

Для исследования были выбраны половозрелые крысы-самки массой 180-220 г так как закономерности регуляции овариально-менструального цикла у них наиболее близки к таковым у женщин и в отличие от других животных происходит спонтанная овуляция [Meredith S. et al., 2000].

На первом этапе исследования согласно ранее разработанной методике воспроизведения кистозных образований яичников (патент на изобретение № 2282249 от 20.08.06. «Способ моделирования поликистозных яичников с преобладанием фолликулярных кист») [Логвинов С.В. и др., 2006] животным в течение 7 суток внутримышечно вводили 300 ЕД (суперовуляторная доза) ХГ (производитель – ФГУП “Московский эндокринный завод”) и 2,5 ЕД протафана НМ (инсулин; производитель – Ново Нордиск, Дания) – дозу, необходимую для достижения умеренной гиперинсулинемии.

На втором этапе исследования части животным проведена коагуляция экспериментальных кист яичников в период их максимального морфогенеза на 2-е сутки после окончания введения ХГ и инсулина. Для коагуляции использовали аппарат электрохирургический высокочастотный С-350 РЧ “Электропульс” (г. Томск, регистрационный номер: 42/99-1038-1411; сертификат соответствия № РОСС RU.МЕ41.В02148). Воздействие на яичники производили в асептических условиях под эфирным наркозом в режиме монополярной коагуляции мощностью 60 Вт. Игольчатым электродом в течение 1 сек. проводили электрокоагуляцию 2-4 кист яичников на глубину 1,5-2 мм.

Проведено 3 серии опытов на 144 животных. Крысам основной группы (n=48) проводили монополярную коагуляцию кистозных образований яичников с последующим введением в течение 5 дней 0,003 грамма цефазолина и полиоксидония в дозе 0,01 мг. Группу сравнения (n=48) составили животные с моделью ФНК после монополярной коагуляции кистозных образований яичников с последующим введением в течение 5 дней 0,003 грамма цефазолина. Третью группу (n=48) составили животные с моделью ФНК (не подвергавшиеся операции). В контрольную группу (n=18) вошли интактные животные. Животных выводили из эксперимента на 3-5-10-15-30-60-е сутки после окончания моделирования кист и на 2-7-22-52-е сутки после операции.

Для гистологического исследования яичники фиксировали в жидкости Карнуа и заливали в парафин. Депарафинизированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Проводили морфометрические исследования в соответствии с рекомендациями Г.Г. Автандилова (1990).

## Клиническая часть

Основой работы явилось сравнительное изучение клинико-лабораторных параметров репродуктивного здоровья 80 пациенток в возрасте 15-40 лет с ФНК в зависимости от способа лечения функциональных кист яичника. Работа проведена в 2005-2009 гг. в ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава и гинекологическом отделении МЛПУ Роддом №1. Критерии включения в исследование: 1) письменное согласие пациентки на данное исследование; 2) соматически здоровые женщины репродуктивного возраста с нормопролактинемией; 3) наличие кистозных образований яичников; 4) наличие сопутствующей гинекологической патологией (бесплодие, воспалительные заболевания придатков матки в анамнезе, спаечный процесс малого таза, эндометриоз). Критерии исключения: 1) несоответствие критериям включения; 2) гипоталамический синдром, гиперплазия коры надпочечников, патология щитовидной железы; 3) сопутствующая гинекологическая патология, требующая органосохраняющей операции; 4) выявленная во время обследования экстрагенитальная патология, сопровождающаяся иммунными и эндокринными расстройствами;

В зависимости от клинического течения и комплекса лечебных мероприятий как основная группа (I), так и группа сравнения (II) разделены на две подгруппы методом нумерованных конвертов: Ia (n=20) - пациентки с неосложненным клиническим течением, которым проводилось консервативное лечение: базисная терапия (антибактериальные, нестероидные противовоспалительные препараты, спазмолитики) и назначение милдроната и полиоксидония; Ib (n=20) – больные с осложненным клиническим течением функциональных кист, которым проводилась аналогичная комплексная терапия как в подгруппе Ia, но после оперативного лечения; IIa подгруппа (n=20) – пациентки с неосложненным клиническим течением, которым наряду с базисной терапией назначали комбинированные оральные контрацептивы; IIб подгруппа (n=20) – пациентки с осложненным клиническим течением, которые после оперативного лечения и проведения базисной терапии получали комбинированные оральные контрацептивы.

При поступлении у женщин изучали анамнез, проводили общее и гинекологическое обследование, лабораторно-инструментальные исследования (гематологические, биохимические, иммунологические, гормональные показатели, ультразвуковое исследование) до и после проведения лечения. Оценивали эффективность через 3, 6 и 12 месяцев. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Для изучения состояния гуморального и клеточного звеньев иммунной системы определяли лейкоцитарную формулу, маркеры CD3, CD4, CD8, CD16, CD20 субпопуляций лимфоцитов (метод моноклональных антител иммунофлюоресцентный анализ на лазерном проточном цитометре EPICS-C Франция), IgA, IgG, IgM, (определение содержания иммуноглобулинов с помощью коммерческой системы «Имунокап») функциональную активность нейтрофилов. Оценка гормонального статуса включала определение в сыворотке

крови: фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, эстрадиола, прогестерона, ингибина В, тестостерона, ДГА-S, ТТГ, Т4 свободного. Контролем служили показатели условно здоровых женщин (n=158) жительниц города Томска (данные предоставлены лабораторией «Диатом Плюс»).

Рис 1. Дизайн клинического исследования.

Отбор согласно критериям включения / исключения (n=80)		
Пациентки с кистозными образованиями яичников Стандартные методы обследования Рандомизация, метод нумерованных конвертов (n=80)		
<b>Неосложненное клиническое течение (консервативная базисная терапия)</b>	Ia группа основная, (n=20) получающая полиоксидоний и милдронат (патент № 2357733 от 10.06.09)	<b>Оценка эффективности проводимой терапии через 3,6 и 12 месяцев с момента начала лечения по совокупности субъективных и объективных данных</b>
	IIa группа сравнения, (n=20) получающая комбинированные оральные контрацептивы	
<b>Осложненное клиническое течение и оперативное лечение и базисная терапия)</b>	Iб группа основная, (n=20) получающая полиоксидоний и милдронат	
	IIб группа сравнения, (n=20) получающая комбинированные оральные контрацептивы	

### Статистические методы

Методы статистического исследования включали [Гланц С., 1998]: расчет описательных статистик для определения достоверности различий между анализируемыми выборками; проверку формы распределения (тест Колмогорова-Смирнова для одной выборки); сравнение средних значений двух независимых выборок – параметрическим методом (t-тест Стьюдента), непараметрическим методом (U-тест Манна-Уитни).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Морфологические изменения яичников крыс с моделью монополярной коагуляции функциональных кист**

На 2-7-е сутки после оперативного вмешательства в яичниках определялись очагово-некротические изменения. Покровный эпителий отличался дистрофическими и некробиотическими явлениями, корковое вещество яичников характеризовалось выраженными деструктивными изменениями. Перифокально были выражены отежные явления и интенсивная лейкоцитарная инфильтрация стромы. Стенки кист истончались, наблюдался отек и разрыхление коллагеновых волокон. Кровеносные сосуды коркового вещества вблизи участков коагуляции деструктивно изменялись. Стенки сосудов теряли четкие очертания, границы между слоями выглядели гомогенными, интенсивно оксифильными, не содержали ядер, выявлялся гиалиноз, вне зоны воздействия определялось полнокровие, сладж форменных элементов крови и стаз.

Растущие фолликулы вблизи участков коагуляции подвергались некробиотическим и дистрофическим изменениям, которые проявились гидропическими изменениями цитоплазмы овоцита и гомогенизацией ядра. В единичных полях зрения встречались гибель овоцита, деструктивные изменения фолликулярного эпителия с лейкоцитарной инфильтрацией в просвет погибающего фолликула. Корковое вещество вне зоны коагуляции содержало примордиальные фолликулы, а также единичные растущие фолликулы, в которых не отмечалось каких-либо значительных изменений. Наблюдался интенсивный рост фолликулов.

К 22-52-м суткам растущие фолликулы характеризовались структурной и функциональной неполноценностью. В более поздние сроки эксперимента усиливались процессы атрезии в яичниках, что приводило к формированию ретенционных кист и их длительной персистенции. При этом лишь примордиальные фолликулы оказывались устойчивыми к воздействию хирургической энергии, хотя содержание их к 52-м суткам заметно снижалось. Развившиеся в местах коагуляции кист очагово-некротические изменения сопровождалась перифокальной клеточной и сосудистой реакцией. В течение эксперимента наблюдалась резорбция и утилизация некротических масс с замещением зоны некроза грубоволокнистой соединительной тканью. Между тем, сохранялись небольшие очаги воспаления, что могло свидетельствовать об истощении защитных реакций. Сосудистая реакция постепенно стихала, однако к 52-м суткам результатом воспалительных явлений явилось фиброзирование и утолщение сосудистых стенок, что не могло не отразиться на трофике яичников.

## **Морфологические изменения яичников крыс с моделью монополярной коагуляции функциональных кист и последующим применением полиоксидония**

Через 2-е суток в яичниках преобладали атретически измененные фолликулы, которые располагались группами. На 7-22-е сутки эксперимента наблюдалась стимуляция роста фолликулов, которые сначала были функционально неполноценными, а к 52-м суткам большинство из них содержали неизменный овоцит, что могло свидетельствовать о начальном этапе процесса восстановления генеративной функции яичников. Примордиальные фолликулы показали устойчивость к термическому воздействию. К концу эксперимента, в яичниках преобладали желтые тела в стадии расцвета, что также указывало на восстановление гормональной активности яичников. Гемодинамические изменения проявлялись деструкцией сосудов в зоне коагуляции, выраженным полнокровием и тромбозом в ранние сроки эксперимента с постепенным восстановлением проходимости сосудов. К концу эксперимента некротический детрит подвергался резорбции и полностью замещался соединительной тканью.

В целом, в группе с монополярной коагуляцией и последующим применением полиоксидония структурные изменения, развивающиеся в яичниках, повторяли таковые в 1-ой серии. Стадийность их сохранялась, однако, быстрее и более полно происходило замещение некротических масс рубцовой тканью. К концу эксперимента появлялись признаки восстановления генеративных и эндокринных элементов. Рецидив заболевания и появление новых кист во второй серии эксперимента встречался значительно реже.

## **Морфоколичественное исследование яичников с моделью монополярной коагуляции функциональных кист и электрокоагуляции функциональных кист с последующим применением полиоксидония**

На 2-е сут содержание фолликулярных кист в основной группе, группе сравнения и группе с моделью увеличивалось одинаково. К 7-м сут наибольшее количество кист отмечалось в группе с моделью -  $1,9 \pm 0,11$  ( $p < 0,01$ ). В отдаленные сроки эксперимента (22-52-е сутки) после монополярной коагуляции их абсолютное число ( $5,23 \pm 1,2$ ;  $5,39 \pm 1,18$ ) было значимо выше ( $p < 0,025$ ), чем в основной группе ( $0,43 \pm 0,19$ ;  $0,41 \pm 0,17$ ). В группе с моделью и в контрольной группе в указанные сроки различий не отмечалось.

Абсолютное количество лютеиновых кист было минимальным в интактной группе ( $0,02 \pm 0,01$ ), максимальным в группе с моделью (от  $0,4 \pm 0,02$  до  $1,6 \pm 0,1$ ;  $p < 0,01$ ). На протяжении эксперимента отмечалось значимое снижение лютеиновых кист после применения лечебных мероприятий, при этом отличий между основной группой и группой сравнения от момента воздействия к концу эксперимента не наблюдалось.

Максимальное содержание желтых тел отмечалось на 7-е сут в группе с моделью ( $11,2 \pm 0,13$ ,  $p < 0,01$ ). Значимые отличия между основной группой и группой сравнения выявлялись лишь в отдаленные сроки эксперимента (на 52-е

сут). После монополярной коагуляции наблюдалось некоторое увеличение их абсолютного числа, вызванное стимуляцией роста фолликулов, однако на 22-52-е сут содержание их снижалось, и было равным таковому на 2-е сут эксперимента. В группе с применением полиоксидония отмечалась тенденция к планомерному увеличению содержания желтых тел, что свидетельствовало о восстановлении гормональной активности яичников.

Абсолютное количество атретических тел значимо преобладало в интактной группе. В группе с моделью монополярных кист их содержание вдвое снижалось во все сроки эксперимента. Воздействие электрокоагуляции вызывало тенденцию к увеличению числа атретических фолликулов и тел в ранние сроки эксперимента и значительное снижение их позднее по сравнению с таковым в группе с моделью. Так, на 7-е сут после электрохирургического воздействия их содержание было равно  $3,81 \pm 0,56$ , в группе с применением полиоксидония –  $3,59 \pm 0,42$ ; на 52-е сут данный показатель составлял  $0,52 \pm 0,06$  и  $0,46 \pm 0,03$  соответственно.

Наиболее выраженная реакция наблюдалась после оперативного вмешательства: на 2-е сут количество растущих фолликулов было минимальным, к 7-м сут возрастало, без статистически значимых отличий между группами. В более поздние сроки эксперимента отмечалась значительная разница между основной группой и группой сравнения. Так, в группе сравнения количество растущих фолликулов снижалось к 52-м сут и было минимальным, при введении животным полиоксидония их содержание в 4 раза превышало таковое в группе сравнения ( $1,98 \pm 0,31$  и  $7,93 \pm 0,37$ ;  $p < 0,025$ ). Полученные в поздние сроки эксперимента (52-е сут) данные не отличались от таковых в группе интактных животных.

В основной группе и группе сравнения отмечалось значимое снижение (в 3-5 раз) абсолютного содержания растущих фолликулов во все сроки эксперимента при сравнении с показателями интактной группы и группы с моделью. Между собой значения в группе с монополярной коагуляцией и группе с применением полиоксидония достоверно не отличались. Примордиальные фолликулы показали высокую устойчивость к термическому воздействию. Через 7 сут в группе с моделью монополярных кист отмечалась некоторая тенденция к их увеличению по сравнению с таковыми у интактных животных. Некоторое увеличение примордиальных фолликулов в обеих группах отмечалось через 7 сут от начала воздействия, однако на 2-е и 22-52 сут содержание их значимо не отличалось.

Количественная оценка удельного объема различных структурных компонентов яичников носила следующий характер. Показатели удельного объема фолликулярных кист на 2-е сут во всех экспериментальных группах резко увеличивались по сравнению с таковым в интактной группе. Однако к 7-м суткам после оперативного вмешательства наблюдалось возвращение к исходным значениям, за исключением удельного объема кист в группе с моделью, где их содержание было в 5-6 раз выше. При этом, в группе сравнения, в отличие от основной группы, в поздние сроки эксперимента электрокоагуляция

сопровождалась значимым увеличением удельного объема фолликулярных кист ( $p < 0,025$ ).

Монополярная коагуляция и электрокоагуляция с последующим применением полиоксидония значимо снижают удельный объем лютеиновых кист в яичниках к 7-м сут эксперимента, что значимо отличалось от показателей в группе с моделью. Указанный эффект сохранялся и в отдаленные сроки.

Электрохирургическое лечение и применение полиоксидония характеризуется увеличением удельного объема желтых тел яичников. После оперативного вмешательства наблюдался значимый рост указанного показателя, особенно в ранние сроки эксперимента (2-7-е сут). В более поздние сроки (22-52-е сут) значения несколько снижались, оставаясь выше таковых в контроле. В основной группе и группе сравнения минимальные показатели удельного объема желтых тел определялись к 22-м суткам эксперимента и составили  $49,3 \pm 4,3$  в группе с применением полиоксидония и  $41,2 \pm 3,89$  в группе сравнения ( $p > 0,05$ ). К 52-м сут удельный объем желтых тел в основной группе достоверно превышал таковой в группе сравнения –  $69 \pm 3,21$  и  $42 \pm 3,34$  соответственно ( $p < 0,025$ ).

Удельный объем генеративных элементов был значительно снижен на 2-е сутки воздействия и составлял  $0,10 \pm 0,03$  в группе с монополярной коагуляцией и  $0,13 \pm 0,04$  – в основной группе ( $p > 0,05$ ). Через 7 сут отмечалось увеличение растущих фолликулов ( $7,81 \pm 0,56$ ; группа сравнения –  $8,21 \pm 0,62$ ;  $p > 0,05$ ), при этом указанные значения были достоверно ниже таковых в интактной группе ( $p < 0,01$ ) и выше таковых в группе с моделью ( $p < 0,05$ ). К 22-м сут удельный объем генеративных элементов в группе с моделью монополярных кист был незначительно снижен по сравнению с таковым в контроле. В экспериментальных группах после оперативного лечения удельное содержание отличалось значительно сниженными показателями: практически в 2 раза по сравнению с аналогичными значениями в ранние сроки эксперимента ( $p < 0,05$ ) и в 4-5 раз по сравнению с показателями интактной группы и группы с моделью ( $p < 0,01$ ). Статистически значимых отличий между группами прооперированных животных не выявлялось, однако, присутствовала незначительная тенденция к снижению данного показателя в группе с полиоксидонием.

Относительный объем атретических фолликулов и тел снижался, начиная со 2-х суток эксперимента. После оперативного вмешательства наблюдалось значимое уменьшение данного показателя, по сравнению с таковым в контроле и в группе с моделью монополярных кист. Достоверных различий между основной группой и группой сравнения отмечено не было.

Интерстиций яичников в ранние сроки эксперимента характеризовался незначительным снижением удельного объема в группе с моделью монополярных кист по сравнению с таковым в интактной группе. После оперативного вмешательства отмечалось достоверное снижение показателей – в 3-4 раза по сравнению с интактной группой и группой с моделью. При сравнении показателей удельного объема стромы яичников в группах после электрохирургического лечения и с применением полиоксидония наблюдалось их незначительное

увеличение к 22-м сут – с  $11,02 \pm 0,31$  до  $13,94 \pm 0,44$  в основной группе и с  $10,41 \pm 1,06$  до  $14,7 \pm 0,16$  в группе сравнения ( $p > 0,05$ ), что могло быть обусловлено сохраняющимся отеком, появлением разрастаний грануляционной ткани. В отдаленные сроки эксперимента объем интерстициальной ткани увеличивался как за счет разрастания соединительной ткани на месте коагуляции, так и за счет уменьшения генеративного аппарата яичников, тем не менее, значимо не превышая показателей в группе интактных животных. При этом наблюдалась некоторая тенденция к более высокому удельному содержанию интерстиция в группе сравнения. Можно предположить, что введение полиоксидония способствовало меньшей выраженности склеротических процессов в интерстициальной ткани.

Удельный объем сосудистого русла нарастал во всех сравниваемых группах от начала опыта к его окончанию, значимо отличаясь от показателей контрольной группы и значений в группе с моделью монополярных кист. На 2-е сут после оперативного вмешательства и введения полиоксидония он составлял  $6,97 \pm 0,91$  (группа сравнения –  $6,41 \pm 0,74$ ;  $p > 0,05$ ), и был достоверно ниже удельного объема сосудов в группе интактных животных. Через 7 сут эксперимента отличий между группами выявлено не было. В более поздние сроки удельный объем содержания сосудов в группе с моделью значимо не отличалось от таковых в интактной. При этом аналогичные показатели в послеоперационном периоде увеличивались: удельный объем сосудистого русла в группе с использованием полиоксидония к 52-м сут возрастал до  $12,75 \pm 0,77$ , в группе сравнения –  $13,89 \pm 0,82$ ;  $p > 0,05$ ).

Данные, полученные в исследовании, согласуются с результатами работ Н.С. Артемьевой (1972), Л.Н. Яблонского (1977), М.В. Кобозевой (1983), в которых показано истощение компенсаторных возможностей яичника, стимуляция кистообразования после оперативного вмешательства, и противоречат работам В.И. Кулакова (1998) и А.А. Luciano (1989), которые утверждают, что после операций на яичниках не изменяется стероидо- и фолликулогенез.

Таким образом, полученные данные позволяют утверждать, что монополярная коагуляция экспериментальных кист вызывала значительное снижение содержания абсолютного количества и удельного объема генеративных элементов, увеличение атретических фолликулов и тел. Аналогичные изменения происходят через 2-7 суток после монополярной коагуляции и последующего введения полиоксидония. Однако в отдаленный период эксперимента в сравниваемых группах отмечались значимые различия. Если при электрокоагуляции полученный эффект был кратковременным и обратимым, то на фоне введения полиоксидония заметно сокращалось повторное развитие кист, увеличивалось содержание желтых тел, что косвенно указывало на восстановление гормональной активности яичников. Генеративный аппарат к концу эксперимента был представлен незначительным количеством растущих фолликулов, при этом только в основной группе отмечались фолликулы, содержащие неизмененный овоцит. Несколько меньший удельный объем интерстиция и сосудистого русла в группе с применением полиоксидония

позволяют судить о меньшей выраженности склеротических изменений и, следовательно, большей площади, занимаемой гормонпродуцирующей тканью.

### **Клинико-лабораторная характеристика женщин с кистозными образованиями яичников.**

Возраст исследуемых женщин составил от 15 до 40 лет, из них 84,9% - молодого репродуктивного возраста. По данным литературы ФНК преобладают именно в этой возрастной группе [Серов В.Н., Кудрявцева Л.И., 1999; Nowak M. et al., 2002; Reimer T. et al., 1999].

На раннее (14-15 лет) начало половой жизни указали 44 (55%) женщины. Смена полового партнера, промискуитет предшествовали обострению хронических воспалительных заболеваний органов малого таза или реинфекции у 31 пациентки (54,4%). Ранее перенесенные инфекции, передающиеся половым путем, отметила 41 (51,3%) пациентка, причем на их повторные эпизоды указали 23 (56,1%) из них. Половая жизнь без контрацепции была у 73% пациенток.

Около половины женщин (48,8%) указывали на искусственное прерывание беременности, каждая третья женщина отмечала послеабортные осложнения.

На острые и хронические воспаления придатков матки в анамнезе указали 98,8% пациенток, острый и хронический эндометрит - 13,8% женщин.

Оперативное лечение по поводу воспалительных заболеваний органов малого таза перенесли 26,3% пациенток. Оперативные вмешательства в анамнезе на органах малого таза по поводу кист яичника проводились 55% женщинам. Оперативное родоразрешение (кесарево сечение) проведено четырем пациенткам. Оперативное вмешательство по поводу трубной беременности отмечено у 10% пациенток.

Раннее начало половой жизни, промискуитет, отсутствие контрацепции, аборт и послеабортные осложнения, высокая частота инфекции передающейся половым путем, воспалительные процессы органов малого таза и оперативные вмешательства могут явиться, собственно, и причинами возникновения функциональных кист яичников. Согласно литературе, данный патологический процесс в яичниках развивается чаще всего при длительно текущих воспалительных заболеваниях придатков матки и возникновении ановуляторных циклов на фоне спаечного периаднекситы [Латыпова Л.Г., 1996; Кулинич С.И. и др., 2004]. Проблема спайкообразования после операционной травмы, воспалительного процесса в настоящее время остаётся весьма актуальной, так как является одной из основных причин развития бесплодия и функциональных кист яичника. Трубно-перитонеальные факторы составляют 60-70% в структуре бесплодного брака. При длительно текущем хроническом воспалении, спаечном процессе органов малого таза отмечаются выраженные склеротические и дистрофические изменения, затрагивающие все структурные компоненты придатков матки [Кулаков В.И., Адамян Л.В., 2000; Кулинич С.И. и др., 2004; Дубровина С.О., 2005].

Ряд авторов указывают о повышении антигенной стимуляции у больных с функциональными кистами, доказательством чего служит увеличение относительного количества Т-лимфоцитов, циркулирующих иммунных комплексов, интерлейкина 6 содержания иммуноглобулинов класса М и G и снижение титра комплемента [Серебрянникова К.Г. и др., 2002; Дубровина С.О., 2005].

Пациентки были госпитализированы в порядке плановой, либо экстренной помощи. При поступлении в стационар основными жалобами, предъявляемыми женщинами с кистозными образованиями яичников, были бесплодие, боли и нарушения менструального цикла, что согласуется с мнением ряда авторов [Кулаков В.И. и др., 2005; Савельева Г.М. и др., 2005].

Известно, что функциональные кисты протекают без специфических клинических симптомов, либо бессимптомно [Alcázar J., 2005; Nowak M. et al., 2004]. Появление жалоб в клинической картине функциональных кист яичников связано с осложненным течением последних [Савельева Г.М. и др., 2005].

Нарушение менструальной функции на момент обращения выявлено у 81,3% женщин. У пациенток с фолликулярными кистами яичников преобладала тенденция к увеличению продолжительности менструального цикла и частоты аномальных маточных кровотечений, дисменореи, что, вероятно, связано с гиперплазией эндометрия на фоне ановуляции и относительной гиперэстрогении в результате избыточного количества внутрифолликулярного эстрадиола (E<sub>2</sub>) [Бекманн Ч.Р., 2004]. У пациенток с кистами желтых тел данные нарушения встречались в 2 раза реже.

Первичное, либо вторичное бесплодие стало причиной госпитализации у 41,3% женщин с ФНК. Это могло явиться клиническим проявлением нарушений стероидосинтетической функции при функциональных кистах и ановуляцией. Фолликулярные кисты отражают нарушения функции яичника при бесплодии в 36% случаев [Серов В.Н., Кудрявцева Л.И., 1999; Кулаков В.И. и др., 2005].

При исследовании гормонального статуса у пациенток с фолликулярными кистами обнаружено увеличение соотношения ЛГ к ФСГ при нормальном содержании ФСГ, ЛГ и нормопролактинемии, гиперандрогения яичникового генеза, снижение концентрации прогестерона в середине 2-ой фазы менструального цикла ( $p < 0,05$ ). У больных с кистами желтых тел достоверных изменений концентраций гормонов нами обнаружено не было, что не противоречит данным ряда авторов (С.О. Дубровина (2004), Ю.В. Ефименко (2004), К.К. Меджидова (2004)). Хотя характер гормональных нарушений при ФНК в литературе описан неоднозначно. В частности, в исследованиях К.К. Меджидовой (2004), С.О. Дубровиной (2004), Ю.В. Ефименко (2004) получено достоверное снижение прогестерона, увеличение ЛГ/ФСГ и тестостерона в крови пациенток с кистами. В.Н. Серовым, Л.И. Кудрявцевой (1999) показано, что концентрация E<sub>2</sub> у женщин с ФК выше 100 пг/мл. В то же время Б.Я. Рыжавским, И.В. Смирениной, Е.П. Шапиро (2003) установлено, что

содержание  $E_2$  в крови у женщин молодого репродуктивного возраста при ановуляции составляет  $103 \pm 11$  пг/мл и достоверно ниже нормы.

При изучении показателей иммунного статуса у пациенток с кистами яичников установлено снижение всех компонентов Т-клеточного звена. Отмечается активация неспецифического гуморального иммунного ответа за счет Ig M, со снижением активности специфического и снижение фагоцитарной активности у женщин с ФНК, что согласуется с результатами исследований И.Н Николаевой. (2006), M. Araki (1996).

Показаниями для проведения оперативного лечения пациенток явились: болевой синдром различной степени выраженности, наличие объемных образований диаметром более 5-7 см, сохраняющиеся в течение 2-3-х менструальных циклов, бесплодие и подозрение на эндометриоз. Операции выполнены лапароскопическим доступом. Лапароскопическая цистэктомия - методом выбора хирургического лечения при опухолевидных образованиях и доброкачественных опухолях яичника [Манухин И.Б. 1999; Eltabbakh G. et al., 2008; Mittal, S. et al., 2008; Leng J. et al., 2006].

У пациенток с ФНК установлено повышение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 ( $2,63 \pm 0,23$ ;  $p < 0,05$ ) за счет снижения количества цитотоксических Т-лимфоцитов ( $15,37 \pm 2,94$ ;  $p < 0,05$ ). Отмечается снижение уровня НК-клеток ( $9,72 \pm 0,65$ ;  $p < 0,05$ ) и активности НСТ- стимулированного ( $21,33 \pm 2,99$ ;  $p < 0,05$ ). Представленная картина свидетельствует о реагировании всех компонентов Т-клеточного звена.

Отмечается активация неспецифического гуморального иммунного ответа за счет Ig M ( $3,54 \pm 0,48$ ;  $p < 0,05$ ), со снижением активности специфического Ig A ( $0,12 \pm 0,02$ ;  $p < 0,05$ ), Ig G ( $5,05 \pm 0,68$ ). При сравнении НСТ – спонтанного и НСТ – стимулированного обращает на себя внимание недостаточная активность последнего ( $21,33 \pm 2,99$ ;  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о снижении фагоцитарной активности у женщин с кистозными образованиями яичников.

### **Динамика клинико-лабораторных показателей у пациенток с неосложненным клиническим течением в зависимости от проводимой консервативной терапии**

При наблюдении за больными с неосложненным клиническим течением ФНК было отмечено, что все женщины подгруппы Ia (основной), получавшие наряду с базисной терапией полиоксидоний и милдронат и IIa (сравнения), получавшие наряду с базисной терапией КОК, одинаково хорошо переносили лечение.

Однако в дальнейшем при анализе клинической эффективности проведенной терапии отмечены более высокие результаты лечения в подгруппе пациенток, получавших полиоксидоний и милдронат (табл. 1).

Таблица 1.

Клиническая характеристика больных с функциональными кистами яичников после консервативного лечения в отдаленные сроки (n=40)

	Основная Ia подгруппа						Подгруппа IIa (сравнения)					
	3 мес (n=20)		6 мес (n=17)		12 мес (n=16)		3 мес (n=20)		6 мес (n=16)		12 мес (n=15)	
	Абс.	Отн.%	Абс	Отн%	Абс	Отн.%	Абс.	Отн.%	Абс.	Отн.%	Абс.	Отн.%
боли	1	5	1	5,9	1	6,3	3	15	3	18,8	3	20
олигоменорея	2	10	1	5,9*	2	12,5*	-	-	4	25*	4	26,7*
метроррагия	-	-	-	-	-	-	2	10	-	-	-	-
Рецидив кисты	1	5	1	5,9*	2	12,5*	1	5	3	18,8*	4	26,7*
регресс кисты	1	5	-	-	-	-	2	10	-	-	-	-
персистенция кисты	1	5	-	-	-	-	3	15	-	-	2	13,3
лапароскопия цистэктомия	1	5			1	6,3	3	15	1	6,3	3	20

Примечание: \* - достоверные отличия между подгруппами в одинаковые сроки статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Иммунный статус пациенток основной подгруппы характеризовался нормализацией показателей местного и гуморального иммунитета с момента начала базисной терапии с применением милдроната и полиоксидония. Установлено статистически значимое увеличение общего количества Т-лимфоцитов ( $68,13 \pm 0,03$ ;  $p < 0,05$ ), с увеличением в пределах нормы субпопуляций лимфоцитов с хелперной ( $39,46 \pm 0,32$ ;  $p < 0,05$ ) и цитотоксической ( $27,76 \pm 0,12$ ;  $p < 0,05$ ) активностью, нормализацией показателей НК-клеток ( $14,72 \pm 0,02$ ;  $p < 0,05$ ) и иммунорегуляторного индекса ( $1,42 \pm 0,03$ ;  $p < 0,05$ ). Функциональная активность нейтрофилов также возрастает ( $49,42 \pm 1,95$ ;  $p < 0,05$ ) и остается в пределах нормальных значений в течение 12 месяцев наблюдения. Уже к 6 месяцу отмечается достоверное повышение общего количества лимфоцитов ( $68,13 \pm 0,03$ ;  $p < 0,05$ ), а в дальнейшем наблюдается статистически значимое повышение общего количества лейкоцитов ( $6,89 \pm 0,03$ ;  $p < 0,05$ ) по сравнению с группой контроля.

При оценке иммунологических параметров больных подгруппы сравнения, получавших наряду с консервативной базисной терапией КОК обращает на себя внимание значения клеточного и гуморального звеньев иммунной системы: CD3 ( $46,53 \pm 3,42$ ;  $p < 0,05$ ), CD4 ( $36,95 \pm 0,15$ ;  $p < 0,05$ ), CD8 ( $15,48 \pm 2,27$ ;  $p < 0,05$ ), CD16 ( $9,31 \pm 0,55$ ;  $p < 0,05$ ), CD4/CD8 ( $2,38 \pm 0,36$ ;  $p < 0,05$ ), JgA ( $0,14 \pm 0,02$ ;  $p < 0,05$ ), Jg G ( $5,13 \pm 0,86$ ), JgM ( $3,28 \pm 0,53$ ;  $p < 0,05$ ), которые продолжают сохраняться до 12 месяцев. Выявляется снижение функциональной активности нейтрофилов, НСТ-стимулированного ( $23,38 \pm 0,86$ ;  $p < 0,05$ ) по сравнению с НСТ-спонтанным ( $22,49 \pm 1,62$ ). Данная картина указывает на снижение защитных функций организма.

Причиной формирования кистозных образований могут являться последствия воспалительных заболеваний органов малого таза, поскольку каждая вторая пациентка в анамнезе имела воспалительные заболевания нижнего и верхнего отделов генитального тракта, ИППП и спаечный процесс органов малого таза. При длительно текущем хроническом воспалении отмечаются выраженные склеротические и дистрофические изменения, затрагивающие все структурные компоненты придатков матки, что сопровождается их морфологическими и структурными изменениями. Хронические заболевания репродуктивной системы, как правило, сопровождаются значительными изменениями в функциональной активности иммунитета как на локальном, так и на системном уровне. При этом наблюдается миграция полиморфно-ядерных лейкоцитов и моноцитарных клеток к месту воспаления, активация иммунокомпетентных клеток. Синтез различных факторов воспаления может привести к нарушению клеточного гомеостаза и влиять на функциональную активность различных типов клеток яичника, способствуя кистообразованию. Учитывая известный механизм влияния полиоксидония и милдроната может быть объяснена эффективная терапия функциональных кист яичника.

#### **Динамика клинико-лабораторных показателей у пациенток с осложненным клиническим течением в зависимости от проводимой консервативной терапии в послеоперационном периоде.**

При наблюдении больных с осложненным клиническим течением кистозных образований яичников было отмечено, что все женщины после проведения оперативного лечения Ib основной подгруппы (n=20), получавшие в послеоперационном периоде наряду с базисной терапией полиоксидоний и милдронат и IIb подгруппы сравнения (n=20), получавшие в послеоперационном периоде наряду с базисной терапией комбинированные оральные контрацептивы, удовлетворительно переносили назначенное лечение.

Анализ результатов лечения больных с кистозными образованиями яичников показал большую клиническую эффективность комплексного лечения с применением полиоксидония и милдроната в послеоперационном периоде (табл. 2).

Таблица 2.

Клиническая характеристика больных с осложненным течением функциональных кист яичников после оперативного лечения в отдаленные сроки (n=40).

	Основная группа Iб						Группа сравнения IIб (n=20)					
	3 мес (n=20)		6 мес (n=20)		12 мес (n=16)		3 мес (n=20)		6 мес (n=20)		12 мес (n=16)	
	Абс.	Отн.%	Абс.	Отн.%	Абс.	Отн.%	Абс.	Отн.%	Абс.	Отн.%	Абс.	Отн.%
боли	1	5	2	10*	1	6,3*	1	5	7	35*	4	25*
олигоменорея	2	10	3	15	2	12,5*	-	-	5	25	4	25*
метроррагия	-	-	-	-	-	-	3	15*	-	-	1	6,3
рецидив кисты	1	5	2	10*	2	12,5*	1	5	8	40*	6	37,5*
лапароскопия цистэктомия			1	5	1	6,3			3	15	2	12,5

Примечание: \* - достоверные отличия между подгруппами в одинаковые сроки статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Нормализация показателей иммунной системы наблюдается у пациенток Iб (основной) подгруппы на 10-е сутки после оперативного лечения и проведения в послеоперационном периоде иммуномодулирующей и метаболической терапии. Оптимизация показателей иммунной системы отражается в активации Т-клеточного звена, восстановлении (по сравнению с подгруппой контроля) показателей CD3 ( $68,53 \pm 0,12$ ;  $p < 0,05$ ), CD4 ( $40,95 \pm 0,22$ ;  $p < 0,05$ ), CD8 ( $27,93 \pm 0,02$ ;  $p < 0,05$ ), CD16 ( $14,72 \pm 0,04$ ;  $p < 0,05$ ), нормализации соотношения иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 ( $1,47 \pm 0,04$ ;  $p < 0,05$ ), возрастании активности нейтрофилов, что сопровождается активизацией процесса фагоцитоза, также отмечено возрастание показателей НСТ-стимулированного ( $57,89 \pm 2,15$ ;  $p < 0,05$ ) по сравнению с НСТ-спонтанным ( $29,92 \pm 1,03$ ;  $p < 0,05$ ). Обращает на себя внимание достоверное ( $p < 0,05$ ) возрастание, в пределах нормальных значений, специфичных и высокоафинных иммуноглобулинов класса G ( $9,87 \pm 0,96$ ) и A ( $4,10 \pm 0,04$ ), показатели иммуноглобулинов класса M ( $1,84 \pm 0,13$ ) снижаются и продолжают оставаться в пределах нормальных значений. Данная картина наблюдается во всех сроках наблюдения и продолжает оставаться в пределах референтных значений до 12 месяцев.

У пациенток IIб (сравнения) подгруппы после проведенного оперативного лечения и проводимой терапии комбинированными оральными контрацептивами на 10-е сутки сохраняются признаки дестабилизации иммунного статуса, которые проявляются снижением активности всего Т-клеточного звена, сопровождающегося дисгаммоглобулинемией с активацией неспецифического и снижением специфического гуморального иммунного ответа, за счет возрастания низкоафинных иммуноглобулинов класса M ( $3,18 \pm 0,58$ ;  $p < 0,05$ ) и достоверное ( $p < 0,05$ ) снижения специфических, высокоафинных иммуноглобулинов JgA

( $0,22 \pm 0,03$ ) и JgG ( $5,02 \pm 0,88$ ). На 10 сутки и спустя 3 месяца наблюдения отмечается снижение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 ( $1,28 \pm 0,18$ ;  $p < 0,05$ ) а через 6 и 12 месяцев, напротив, отмечается возрастание CD4/CD8 ( $2,42 \pm 0,14$ ;  $p < 0,05$ ) по сравнению с группой контроля. Вместе с тем во все сроки эксперимента наблюдаются статистически значимые, по сравнению с группой контроля, низкие показатели, состояния Т-клеточного звена CD3 ( $52,68 \pm 2,73$ ;  $p < 0,05$ ), CD4 ( $35,18 \pm 0,34$ ;  $p < 0,05$ ), CD8 ( $27,44 \pm 0,35$ ;  $p < 0,05$ ), CD16 ( $9,14 \pm 0,76$ ;  $p < 0,05$ ). Наблюдается угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов во все сроки наблюдения, без тенденции к нормализации, о чем свидетельствует низкая активность НСТ-стимулированного ( $19,23 \pm 0,18$ ;  $p < 0,05$ ) по сравнению с НСТ-спонтанным ( $18,92 \pm 0,13$ ).

При исследовании содержания ингибина В как одного из объективных показателей маркеров овариального резерва после оперативного лечения установлена тенденция к его снижению ( $98 \pm 2,1$ ;  $p < 0,05$ ), что связано, вероятно, с травмой яичника при хирургическом и электрическом воздействии при цистэктомии, при этом в подгруппе сравнения его концентрация достоверно ниже ( $99 \pm 2,4$ ;  $p < 0,05$ ), чем в основной группе ( $110 \pm 3,1$ ).

Маточная беременность через 6 месяцев после лечения наступила в 15% и 5% случаях у пациенток основной и подгруппы сравнения соответственно. Спустя 12 месяцев с момента оперативного лечения в Ib (основная) подгруппе в 33,8% случаях установлена маточная беременность, в IIb (сравнения) подгруппе в 11,3% случаях.

Таким образом, анализ результатов лечения больных кистозными образованиями яичников показал клиническую эффективность комплексного лечения с применением полиоксидония и милдроната как при консервативном, так и при оперативном лечении кист яичников, которая сопровождается оптимизацией показателей иммунной системы, как В, так и Т клеточного звена и сохранением нормальной концентрации ингибина В.

## **ВЫВОДЫ**

1. Применение полиоксидония после электрохирургии кист яичников в эксперименте в значительной степени уменьшает перифокальную воспалительную реакцию и гемодинамические нарушения, снижает частоту рецидивов кист, оказывает протективное влияние на генеративный и эндокринный аппарат яичников.
2. У пациенток с кистами яичников в анамнезе выявлена высокая частота воспалительных заболеваний генитального тракта (97%) и оперативных вмешательств на яичниках (55%), сопровождающиеся снижением овариального резерва, угнетением клеточного и гуморального звеньев иммунитета.
3. Использование полиоксидония и милдроната в комплексном лечении кист яичников способствует купированию болевого симптома в 82%, регрессу кист в 30% случаев непосредственно после лечения и до 95% случаев в течение 3-х месяцев, нормализует менструальный цикл и предупреждает рецидивы кист в отдаленные сроки.
4. Назначение в послеоперационном периоде полиоксидония и милдроната нормализует состояние иммунной системы, ограничивает воспалительную реакцию, обеспечивает восстановление репродуктивной и гормонообразующей функций яичников.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для повышения эффективности консервативной терапии функциональных кист яичников патогенетически обоснованным считается введение в схему лечения полиоксидония и милдроната (раствор полиоксидония 3мг внутримышечно через день в течение 10 дней и раствор милдроната 10% 5 мл внутривенно капельно на 200мл физиологического раствора натрия хлорида ежедневно в течение 10 дней).
2. С целью уменьшения воспалительной реакции и иммуносупрессии, при необходимости восстановления более полной функции яичников и максимальном сохранении овариального резерва, для предупреждения развития рецидивов кистозных образований яичников после оперативного вмешательства, рекомендуется назначать в послеоперационном периоде с 1 суток полиоксидоний и милдронат (согласно вышеуказанной схеме).

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Логвинов, С.В. Морфологические изменения яичников крыс при монополярной коагуляции и их коррекция асковином [Текст] / С.В. Логвинов, О.А. Тихоновская, М.Б. Плотников, И.Ю. Бухарина, И.А. Петров и др. // Морфология. – Том 128, №4. – 2005. – С. 104-108.
2. Логвинов, С.В. Способ моделирования поликистозных яичников с преобладанием фолликулярных кист [Текст] / С.В. Логвинов, О.А. Тихоновская, М.С. Петрова, И.Ю. Бухарина, И.А. Петров и др. // Бюллетень Изобретения. Полезные модели. – №23. – 2006. – С. 375.
3. Тихоновская, О.А. Морфогенетические изменения яичников при моделировании функциональных кист [Текст] / О.А. Тихоновская, М.С. Петрова, И.А. Петров и др. // Морфология. – Том 129, №4. – 2006. – С. 123.
4. Логвинов, С.В. Морфологические изменения яичников при моделировании функциональных кист гормонального генеза [Текст] / С.В. Логвинов, О.А. Тихоновская, И.А. Петров и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – Том 144, №9. – 2007. – С. 338-341.
5. Тихоновская, О.А. Клиническая и экспериментальная морфология функциональных кист яичников [Текст] / О.А. Тихоновская, И.А. Петров, М.С. Петрова и др. // Матер. межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 65-летию кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета. – Красноярск, 2007. – С. 264-272.
6. Петров, И.А. Состояние яичников после электрохирургического лечения функциональных кист (экспериментальное исследование) [Текст] / И.А. Петров, Ю.В. Петрина, А.О. Огороков // Науки о человеке: материалы VIII конгресса молодых учёных и специалистов. – Томск, 2007. – С. 157-158.
7. Петров, И.А. Морфогенез рецидивирующих кист яичников [Текст] / И.А. Петров, О.А. Тихоновская, М.С. Петрова и др. // Морфология. – Том 133, №3. – 2008. – С. 87-88.
8. Петров, И.А. Морфология яичников после электрокоагуляции функциональных кист [Текст] / И.А. Петров, О.А. Тихоновская, М.С. Петрова и др. // Морфология. – Том 133, №2. – 2008. – С. 105-106.
9. Петров, И.А. Является ли лапароскопическая цистэктомия методом выбора в лечении опухолевидных образований яичников? (экспериментальное исследование) [Текст] / И.А. Петров, А.О. Огороков, Ю.А. Кадесникова и др. // Сб. научных тр. межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». – Красноярск, 2008. – С. 98-101.
10. Огороков, А.О. Роль воспалительных процессов малого таза в формировании кистозных образований яичников [Текст] / А.О. Огороков, И.А. Петров, Ю.А. Кадесникова и др. // Сб. научных тр. межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». – Красноярск, 2008. – С. 88-92.
11. Логвинов, С.В. Рандомизированное контролируемое исследование эффективности электрохирургического лечения функциональных кист яичников в эксперименте [Текст] / С.В. Логвинов, О.А. Тихоновская, И.А. Петров и др. // Сб. научных тр., посвящённый 100-летию кафедры медицинской биологии СПбГМА им. И.И. Мечникова. – СПб., 2008. – С. 177-180.
12. Петров, И.А. Репродуктивное здоровье женщин с функциональными кистами яичников до и после лапароскопических цистэктомий [Текст] / И.А. Петров, А.О. Огороков, Ю.В. Петрина и др. // Сибирский медицинский журнал. – Том 23, №4. – 2008. – С. 36-38.

13. Огороков, А.О. Клинико-иммунологическое обоснование терапии кистозных образований яичников у женщин репродуктивного возраста [Текст] / А.О. Огороков, И.А. Петров, Ю.А. Кадесникова и др. // Сибирский медицинский журнал. – Том 23, №4. – 2008. – С. 33-35.

14. Кадесникова, Ю.А. Роль препарата, содержащего индол3карбинол в комплексном лечении кист яичников [Текст] / Ю.А. Кадесникова, И.А. Петров, А.О. Огороков и др. // Сибирский медицинский журнал. –Том 23, №4. – 2008. – С. 80-82.

15. Тихоновская, О.А. Способ лечения функциональных кист яичников [Текст] / А.О. Огороков, И.А. Петров, Ю.А. Кадесникова, М.С. Петрова, С.В. Логвинов. // Бюллетень Изобретения. Полезные модели. – №16. – 2009. – С. 690-691.

### **СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

**Фнк** – функциональные кисты яичников

**ХГ** – хорионический гонадотропин

**ЛГ** – лютеинизирующий гормон

**ФСГ**- фолликулостимулирующий гормон

**E<sub>2</sub>**– Эстрадиол

**НСТ-тест** – тест восстановления нитросинего тетразоля

**ТТГ** – тиреотропный гормон

**ИППП** – инфекция передающаяся половым путем

**ФК** – фолликулярные кисты

Подписано в печать 12.11.2010 г.  
Усл. печ. листов 0,65 Печать на ризографе.  
Отпечатано в ООО «Типография «Иван Федоров»  
634026, г. Томск, ул. Розы Люксембург, 115, стр. 1, тел. 40-71-24  
Тираж 100 экземпляров