

УДК 618.11–006:618.14]:616.381–072.1–06:611.018.1”712.4”

КОЗУБ М.І, ГРАМАТЮК С.М., ГИРМАН Л.І.,
ОЛЬХОВСЬКА В.М., СКИБИНА К.П.
Харківська медична академія післядипломної освіти
Харківський національний медичний університет
Інститут клітинної біореабілітації

ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТОК З ЕНДОМЕТРІОЇДНИМИ КІСТАМИ ЯЄЧНИКІВ РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

У статті представлено огляд іноземної та вітчизняної літератури з теми відновлення фертильності у жінок репродуктивного віку з ендометріоїдними кістами яєчників. Одним із шляхів вирішення даної проблеми є використання малоінвазивних технологій при лапароскопічному видаленні ендометріоїдних кіст (аргоноплазменої коагуляції або лігатурного гемостазу), застосування інтраопераційно противоспайкових засобів та реабілітації у післяопераційний період, що включає застосування кріоекстракту плаценти та аутомезенхімальних стовбурових клітин.

Ключові слова: Ендометріоїдні кісти яєчників, аргоноплазмена коагуляція яєчників, фертильність, мезенхімальні стовбурові клітини, кріоекстракт плаценти, противоспайкові препарати.

Зовнішній генітальний ендометріоз зустрічається у 12-50% жінок репродуктивного віку. Ендометріоїдні кісти зустрічаються у 6,5% пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом. Частота безпліддя у пацієнток із зовнішнім генітальним ендометріозом становить 30-80% [1, 4, 20,27]

При ендометріозі має місце дисфункція імунної системи, порушення клітинного, гуморального, загального та місцевого імунітету, а також порушена реактивність до трансплантованої ендометріальної тканини. Для ендометріозу характерні первинно-аутоімунні порушення. Вивчення впливу імунної системи на розвиток ендометріозу дозволило встановити, що для впровадження і подальшого розвитку елементів ендометрія на очеревині і/або інших структурах малого таза необхідна наявність не тільки живих клітин, але й факторів, що сприяють існуванню ендометріоїдних вогнищ. Один з таких факторів є високий рівень проліферативної активності ендометрія, що можна спрогнозувати за допомогою вивчення рівня протеїну Ki-67. Патогенез зовнішнього генітального ендометріозу пов'язаний з особливостями стероїдогенезу в яєчниках і залежить від активності антипроліферативних чинників імунної системи. Зниження здатності природних

кілерів елімінувати ектопічний ендометрій у черевній порожнині пов'язане з патологічним впливом естрогенів, що є важливим моментом у розвитку зовнішнього генітального ендометріозу. Разом із тим, наявність у черевній порожнині ектопічного ендометрія, як хронічного антигенного стимулятора, здатна призводити до виснаження резервних можливостей імунної системи. При ендометріозі спостерігається поліклональна клітинна активація, підвищена продукція аутоантитіл, зокрема до ендометріальної тканини, активація гіперчутливості сповільненого типу, розлади продукції цитокінів. Обов'язковим компонентом є набряк і клітинна інфільтрація строми у відповідь на гіперпродукцію простагландинів. У хворих з ендометріозом та неплідністю виявляються ознаки різкого порушення імунологічного гомеостазу, які проявляються дефіцитом Т- і В-клітинної ланки, дисімуноглобулінемією у сироватці крові, підвищенням IgA, IgG, зниженням лізоциму у цервікальному слизу, у фолікулярній і перитонеальній рідинах. Запальна реакція, що розвивається у черевній порожнині у відповідь на присутність ендометріоїдних імплантів характеризується збільшенням об'єму перитонеальної рідини, зростанням кількості лейкоци-

тів та активованих макрофагів, що виділяють IL-1, IL-6, IL-8, тумор-некротизуючий фактор TNF- α та інші цитокіни, порушенням процесів розпізнавання та елімінації антигенів (зниженням активності перитонеальних В-лімфоцитів, зниженням функції НК-клітин і Т-лімфоцитів), що формують умови для виживання та імплантації ектопічних клітин ендометрія [12,18].

Дисфункція імунної системи, на тлі якої розвивається захворювання, може бути генетично зумовлена або виникає у період статевого дозрівання внаслідок підвищених концентрацій статевих і гонадотропних гормонів, впливу хронічних захво-

рювань і чинників зовнішнього середовища. Генез ендокринних порушень при ендометріозі розглядається як результат напруги механізмів неспецифічної захисно-адаптаційної реакції. Зниження неспецифічної резистентності організму у значній мірі зумовлене недостатністю антиоксидантної системи, яка також взаємодіє з імунною [20].

Істотну роль в патогенезі ендометріозу відіграють матриксні металопротеїнази, простагландини, цитохроми P та P₁₇ α , фактор росту ендотелію судів та ін., за Bulun SE. (2009), що відображено на рис.1

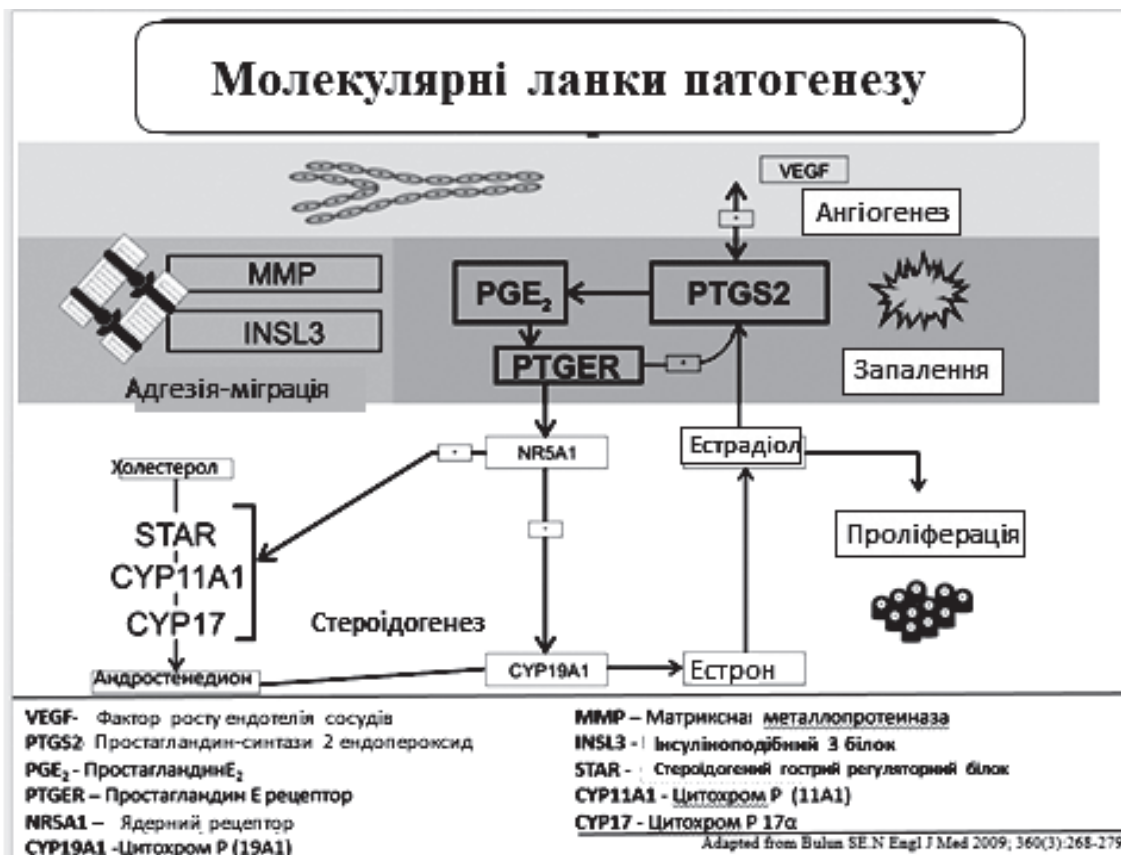


Рис.1 Молекулярні ланки патогенезу ендометріозу (Bulun SE. 2009)

Найбільш важливими клінічними симптомами ЗГЕ є безпліддя – у 30 — 80 % і больовий синдром — у 80- 93,1 % пацієнток.

Безпліддя, тазові болі і наявність кіст яєчника є патогноманічною ознакою ендометріом. Безпліддя при ендометріомах обумовлено місцевим і системним запальним процесом, пошкодженням судинного русла яєчників, що призводить до порушення кровообігу в ньому, втратою корковою стромы з утворенням фіброзу, спайковим процесом, більш щільною стінкою фолікула, порушенням

процесу імплантації і ембріональної сприйнятливості ендометрія [4, 18].

Характерними особливостями больового синдрому при зовнішньому генітальному ендометріозі є зв'язок виникнення болю з менструальною функцією (дисменорея) – у 80-91,4 %, статевим актом (диспареунія), актом дефекації (дисхезія), а також періодичні болі внизу живота, не пов'язані з менструацією. Больовий синдром може супроводжуватися депресією, дратівливістю, погіршенням сну, зниженням і втратою працездатності. Тривалий

більш призводить до розвитку складного симптомокомплексу, що включає дисфункцію вегетативної нервової системи, психоемоційні порушення, що узагальнюються поняттям «погіршення якості життя». Злуковий процес виявляється у 59,2-70 % пацієнток з ендометріомами. Формування перитубарних та периоваріальних злук у хворих з ендометріомами зумовлене підвищеною продукцією трансформуючого фактору росту, який впливає на активність NO-синтетази та призводить до підвищення рівня L-протеїну, що є субстратом для синтезу колагену та розвитку злукового процесу у черевній порожнині та впливає на формування капсули ендометріюїдних кіст. Певну роль у розвитку перитонеальних спайок при ендометріозі відіграють також: збільшення рівня IL-1, IL-8 у перитонеальній рідині, що призводить до індукції синтезу простагландинів, проліферації фібробластів, накопиченню колагену, утворенню фібрину, що сприяє формуванню виражених злук [20].

Пріоритетним методом діагностики при обстеженні пацієнток з ендометріюїдними кістами яєчників є ехографія. Трансвагінальне ультразвукове дослідження має великі діагностичні можливості при виявленні цих утворень (чутливість 70 — 92 %, специфічність 98 — 99 %). Ехографічними ознаками типової ендометріюїдної кісти є: розташування ендометріюїдної кісти позаду або збоку від матки, наявність середньої або підвищеної ехогенності незміщеної дрібнодисперсної суспензії, подвійний контур капсули кісти.

При ендометріюїдних кістах невеликих розмірів у малому тазові найбільшу інформативність має трансвагінальне УЗД, а при утвореннях більших 6 — 7 см в діаметрі – трансабдомінальне.

Ендометріюїдні кісти яєчників ехографічно мають структуру, подібну кістам жовтого тіла, у зв'язку з чим іноді можуть виникати труднощі при диференційній діагностиці цих станів.

Ультразвукове дослідження може бути корисним при динамічному спостереженні за станом ендометріюїдних кіст і для оцінки ефективності лікування більшості пацієнток, які одержують консервативну терапію.

Ендометріюїдні кісти яєчників слід диференціювати з дермоїдними кістами яєчників та кістами жовтого тіла. Застосування тривимірної УЗД покращує візуалізацію зовнішньої поверхні та внутрішнього компонента кісти, дозволяє прослідкувати кровотік у пухлині.

Використання кольорового доплерівського картування підвищує точність діагностики ендометріюїдних кіст до 95,3 % [19].

Для виявлення злукового процесу маткових труб та злук у малому тазу широко використовується метод рентгенодіагностики (гістеросальпінгографія), який дозволяє діагностувати прохідність, відсутність прохідності в одному з відділів маткової труби, наявність або відсутність перитубарних зрощень. Даний метод, як і метод трансвагінальної ехографії, не дозволяє лише виявити малі форми ендометріозу, які можливо діагностувати тільки за допомогою ендоскопії.

МРТ є високоінформативним методом (чутливість 64 — 90 %, специфічність 50 — 60 %), що дозволяє візуалізувати ендометріюїдні кісти яєчника, поверхневі вогнища, ступінь залучення до процесу сусідніх органів, простежити за зміною розмірів кіст впродовж менструального циклу і під дією терапії. Це дослідження позбавлене 100 % інформативності, і в деяких випадках отримані результати слід відрізнити від результатів, що вказують на запальні та пухлинні процеси органів малого таза. Зазначений метод діагностики також не дозволяє виявити наявність злукового процесу у черевній порожнині та малі форми ендометріозу.

При проведенні аналізу клінічних даних необхідно враховувати можливості магнітно-резонансної томографії (МРТ) і комп'ютерної томографії (КТ) порівняно з даними ультразвукового обстеження. У більшості випадків КТ і МРТ мають вищу точність при визначенні стадії гістологічно верифікованого захворювання та володіють більш високою діагностичною цінністю в ідентифікації ендометріозу яєчників, порівняно з УЗД.

Перевагою МРТ-діагностики ендометріозу є можливість диференціювати три основні патологічні процеси малого таза, такі як ендометріюїдний, пухлинний і запальний, а також оцінити ступінь інвазії ендометріюїдних гетеротопій у стінку кишки та шийку матки і зробити висновок про ступінь і довжину звуженої ділянки просвіту кишки. Проте, враховуючи високі експлуатаційні витрати та обмежену доступність, ці методи на початкових етапах обстеження при виявленні ендометріозу кіст яєчників використовуються значно рідше за ультразвукове сканування. Зазвичай вони застосовуються для додаткової діагностики на другому етапі.

Для підвищення точності діагностики, при підозрі на залучення до патологічного процесу ки-

шечника і параметріїв, за даними більшості авторів доцільно проводити іригоскопію, ректороманоскопію, колоно- та сигмоскопію, екскреторну урографію, ретроградну уретро-пієлографію. Ці методи дослідження інформативні тільки на пізніх стадіях захворювання, тобто коли є залучення до патологічного процесу прямої кишки або сечового міхура, оскільки, за даними ряду авторів, слизова оболонка сигмоподібної і прямої кишки вражається значно рідше.

Лапароскопія є золотим стандартом діагностики ендометріозу, що дозволяє визначити локалізацію ендометріюїдних кіст, їх розмір, кількість, ступінь зрілості вогнищ ендометріозу (за кольором і формою), активність. Червоні вогнища властиві раннім стадіям захворювання, вони добре васкуляризовані та мають високу проліферативну активність. Білі вогнища містять рубцеву тканину, погано васкуляризовані і частіше зустрічаються на більш пізніх стадіях захворювання. Наявність чорних пігментованих вогнищ у 76 — 93 % випадків свідчить про важке, запущене захворювання.

Однобічні ендометріюїдні кісти зустрічаються у 83, 2 % випадків, двобічні – у 16,8 % випадків.

Найчастіше ендометріюїдні гетеротопії локалізуються на яєчниках зліва, на крижово-маткових зв'язках, сечовому міхурі, сечоводах (1,5 - 7 %), на очеревині позаду маткового простору.

Лапароскопічними ознаками типової ендометріюїдної кісти яєчника є: діаметр не більше 12 см, злуки з боковою поверхнею таза і/або заднім листком широкої зв'язки, наявність щільної капсули, рівномірно забарвленої в темно-синій колір (місцями з ділянками синьо-багрового кольору або кольору «згорілого пороху») або дрібні червоні, або сині плями із зморщуванням поверхні; дьогтеподібний, густий, шоколадного кольору вміст. Точність діагностики ендометріюїдних кіст при лапароскопії становить 98 — 100 %.

Рак яєчників діагностується у 1,95 % пацієток з ендометріозом яєчників. Поліпи ендометрія та цервікального каналу виявляються у 5,25 % хворих з ендометріозом яєчників III — IV ступеня [25].

Лапароскопічне лікування показано пацієнтам з ендометріоми розмірами більше 3 см. Згідно Німецького протоколу лікування ендометріозу включає заходи відображені на рис.2

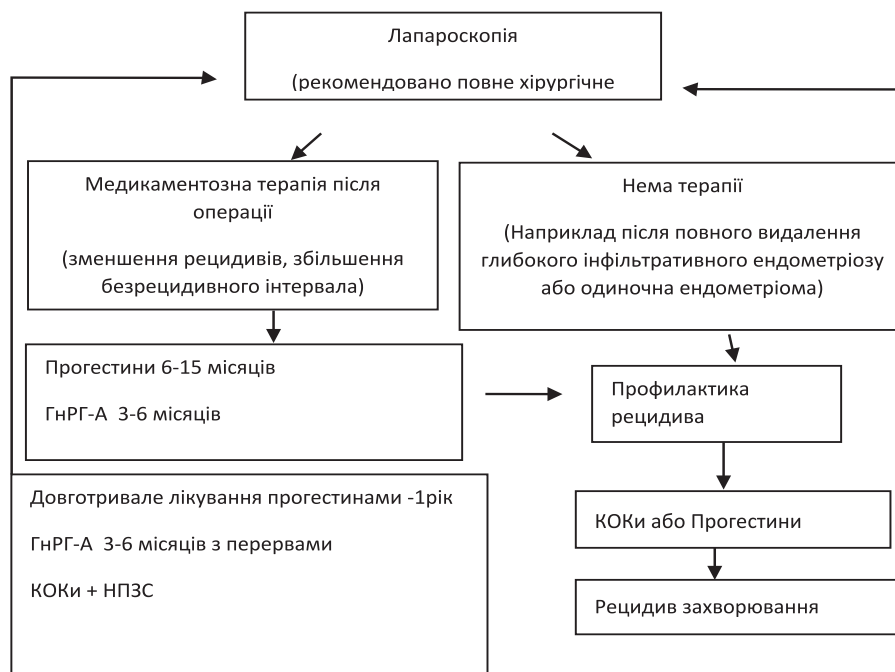


Рис.2 Лікування ендометріозу (Mettler L. 2017)

Фактором, що знижує фертильність у пацієток з ендометріюїдними кістами в післяопераційному періоді є не тільки зниження оваріального резерву, а і утворення післяопераційного злукового процесу.

Формування злук у перші три доби після оперативного лікування ендометріозу може бути зумовлене:

- Залишками крові у черевній порожнині;

- Застосуванням методів коагуляції вогнищ ендометріозу, що сприяють утворенню вугілля, яке стимулює розвиток злукового процесу у черевній порожнині в післяопераційний період;
- Неповним видаленням вогнищ ендометріозу. Вогнища, що залишилися, є джерелом вироблення судинно-ендотеліального фактора росту. Джерелом вироблення СЕФР, крім того, може бути локальна гіпоксія;
- Підвищенням концентрації рівня молекул адгезії (ICAM-II, SL-SELECTIN) у перитонеальній рідині;
- Підвищенням рівня IL-1 β , ФНП α .

Порушення функціональної активності маткових труб при ендометріозі зумовлене: наявністю перитубарних злук; зниженою та дискоординованою скоротливою діяльністю маткових труб; порушенням співвідношення простагландинів ПГС і ПГФ2 α (чим менше цей показник, тим вище вірогідність дискоординованої діяльності маткових труб [2, 20, 18].

Крім цього розвиток злук обумовлено активністю N-ацетилтрансферази, наявністю гіперстрогенемії, яка є тригером ангиогенезу і сприяє процесам злукоутворення [22].

Противозлукові засоби використовуються інтраопераційно у 22-38,4% пацієток з метою профілактики розвитку післяопераційних злук в клінічній практиці [8]. Інтраопераційне застосування рингера лактата, сепрафільма, адепта, антигомотоксических препаратів, «Intercoat», мезогеля, спреїгеля, матрици «Сурджифло» для профілактики злукового процесу без впливу на всі інші ланки патогенезу їх утворення у пацієток з ендометріюїдними кістами яєчників не забезпечує 100% противозлуковий ефект, а зменшує частоту розвитку післяопераційного злукового процесу до 43,3% - 50% і сприяє відновленню репродуктивної функції в післяопераційному періоді у 50-56,7% пацієток [3,11,13,20,24,29]. В зв'язку з чим у 43,3% - 50% пацієток репродуктивна функція може бути відновлена тільки з використанням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), ефективність яких не перевищує 30%. Низька ефективність ДРТ у пацієток після видалення ендометріюїдних кіст обумовлена зниженням овариального резерву, збільшенням кількості вільних радикалів, зміною метаболізму заліза в фолікулярній рідині [14, 16]. Зниження овариального резерву після енуклеації ендометріюїдних кіст можна мінімізувати вико-

ристовуючи для гемостазу тканин яєчника після видалення ендометріюїди аргоноплазменної коагуляції [20, 21, 23] або застосуванням лігатурного гемостазу яєчника. Знизити кількість вільних радикалів можливо за рахунок використання у післяопераційний період кріоекстракту плаценти [26]. При плануванні процедури ЕКЗ можливо виконання аспірації вмісту кісти з введенням в порожнину кісти склерозуючого розчину або абляція стінки кісти аргоноплазмовим потоком [20, 6, 28]. Ефективність програм ДРТ залежить від віку пацієток і стадії ендометріозу [15]. Підвищити ефективність ДРТ можливо використовуючи кріоконсервацію ооцитів або ембріонів до видалення ендометріюїдних кіст [4], а також введенням в яєчник кріоекстракту плаценти або власних стовбурових клітин з жирової тканини.

Плацентарні клітини забезпечують розвиток структур de novo і адекватну перебудову існуючих тканин за допомогою плацентарних факторів росту, високим рівнем анаболічних процесів, а також регулюванням процесів апоптозу.

Мезенхімальні стовбурові клітини, при їх системному або топічному введенні, вибірково репопулюють в області тканинного пошкодження незалежно від типу тканини. Також вони експресують широкий спектр молекул клітинної адгезії, рецепторів факторів росту, які мають значення в здійсненні клітинного хоумінга та відновлення функціональності існуючих тканин. [5,7,9, 26].

Рецидив ендометріюїдних кіст яєчників коливається від 6 до 67%. Через 1 - 2 роки захворювання розвивається знову у 21% пацієток, через 5 років - у 47%, більше 5 років - у більш ніж 55% пацієток. Рецидив ендометріюїди залежить також від виду енергії, що застосовується для гемостазу яєчників після їх видалення, а саме: після лапароскопічної цистектомії і електрокоагуляції ложа рецидив через 6 місяців мав місце у 4,7% - 17%, після лапароскопічної цистектомії і аргоноплазменної коагуляції - у 15%, після лапароскопічної цистектомії і термокоагуляції - у 20%, після лапароскопічної цистектомії і CO 2 лазерної абляції - у 39% пацієток [30].

Основними показаннями для проведення повторної лапароскопії у пацієток являються: повторні ендометріюїдні кісти розміром більше 3 см, глибокий інфільтративний ендометріоз ректовагінальної перегородки в поєднанні з безпліддям і диспареунією при відсутності ефекту від гормональної терапії [17,23, 27]

З даних літератури можна зробити висновок, що відновлення репродуктивної функції пацієнок з ендометріюїдними кістами яєчників розмірами більше 3 см вимагає застосування після лапароскопічної енуклеації для гемостазу яєчника аргонноплазмової коагуляції або лігатурного гемостазу з наступним інтраопераційним використанням протиспайкових препаратів, кріоекстракту плаценти та аутомезенхімальних стовбурових клітин з жирової тканини. При значних розмірах ендометріюїдних кіст можливе значне зниження оваріального резерву після їх видалення. Таким пацієнткам показано проведення склерозуючої терапії ендометріюїдних кіст з кріоконсервацією яйцеклітин до їх лапароскопічного видалення або застосування мезенхімальних стовбурових клітин для підвищення оваріального резерву оперованих яєчників.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Endometriosis: A concise practical guide to current diagnosis and treatment / İ. Alkatout, I. Meinhold-Heerlein, J. Keckstein, L. Mettler // *J. Turk. Ger. Gynecol.* – 2018. – Vol. 19, N 3. – P. 173–175. – DOI: 10.4274/jtgga.2018.0026
2. Braun K. The biology of adhesion formation in the peritoneal cavity / K. Braun, M. Diamond // *Semin. Pediatr. Surg.* – 2014. – Vol. 23, N 6. – P. 336–343. – DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2014.06.004
3. Caballero J. Effect of Ringer's lactate and fibrin glue on postsurgical adhesions / J. Caballero, T. Tulandi // *J. Reprid. Med.* – 2011. – Vol. 37, N 2. – P. 141–143.
4. The role of fertility preservation in patients with endometriosis / L. Carrillo, D. Seidman, E. Cittadini, D. Meirou // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2016. – Vol. 33, N 3. – P. 317–323. – DOI: 10.1007/s10815-016-0646-z.
5. Autologous stem cells therapy, The first baby of idiopathic premature ovarian failure / M. Edessy, H. N. Hosni, Y. Shady [et al.] // *Acta Medica International.* – 2016. – Vol. 3, N 1. – P. 19–23. – DOI: 10.5530/ami.2016.1.7
6. Effect of Two Laparoscopic Techniques for Treatment of Ovarian Endometrioma on Ovarian Reserve / J. Georgievskaya, S. Sapunov, S. Cekovska, K. Vasilevska // *Med. Arch.* – 2015. – Vol. 69, N 2. – P. 88–90. – DOI: 10.5455/medarh.2015.69.88-90
7. Generation of Progesterone-Responsive Endometrial Stromal Fibroblasts from Human Induced Pluripotent Stem Cells: Role of the WNT/CTNNB1 Pathway / K. Miyazaki, M. T. Dyson, V. J. S. Coon [et al.] // *Stem. Cell. Reports.* – 2018. – Vol. 11, N 5. – P. 1136–1155. – DOI: 10.1016/j.stemcr.2018.10.002.
8. Patients' awareness of postoperative adhesions: results from a multi-centre study and online survey / B. Kraemer, J. C. Birch, J. V. Birch [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2011. – Vol. 283, N 5. – P. 1069–1073. – DOI: 10.1007/s00404-010-1504-3.
9. Chen L. The multi-functional roles of menstrual blood-derived stem cells in regenerative medicine / L. Chen, J. Qu, C. Xiang // *Stem Cell Research & Therapy.* – 2019. – Vol. 10, N 1. – [11 p.]. – DOI:10.1186/s13287-018-1105-9.
10. Endometriosis. A Concise Practical Guide to Current Diagnosis and Treatment [Electronic resource] / U. Mettler, I. Alkatout, J. Keckstein, I. Meinhold-Heerlein. – 1-st Edition. – Schramberg : Endo:Press, 2017. – 478 p. – Mode of access: https://www.karlstorz.com/cps/rde/xbcr/karlstorz_assets/ASSETS/3491505.pdf
11. Риженко Ю. Оптимізація методики лікування та реабілітації хворих з безпліддям, зумовленим запальними захворюваннями додатків матки / Ю. Риженко, М. Козуб // *Український журнал медицини, біології та спорту.* – 2018. – Т. 3, № 1. – С. 183–189. – DOI: 10.26693/jmbs03.01.183.
12. Klemmt P. A. B. Molecular and Cellular Pathogenesis of Endometriosis / P. A. B. Klemmt, A. Starzinski-Powitz // *Curr. Womens Health Rev.* – 2018. – Vol. 14, N 2. – P. 106–116. – DOI: 10.2174/1573404813666170306163448.
13. A Direct Comparison of Sefrafilm, Adept, Intercoat, and Spraygel for Adhesion Prophylaxis / T. Rajab, M. Wallwiener, C. Planck [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2010. – Vol. 161, N 2. – P. 246–249. – DOI: 10.1016/j.jss.2008.11.839.
14. Weigh the pros and cons to ovarian reserve before stripping ovarian endometriomas prior to IVF/ICSI: A meta-analysis / X. Tao, L. Chen, S. Ge, L. Cai // *PLoS ONE.* – 2017. – Vol. 12, N. 6. – e0177426. – DOI: 10.1371/journal.pone.0177426.
15. Ovarian reserve markers and assisted reproductive technique (ART) outcomes in women with advanced endometriosis / S. A. Wahd, S. K. Alalaf, T. Al-Shawaf, N. G. Al-Tawil // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 12, N 1. – P. 120. – DOI: 10.1186/1477-7827-12-120.
16. Бойчук А. В. Оваріальний резерв жінок з ендометріюїдними кістами / А. В. Бойчук, О. Ю. Курило // *Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України.* – Київ, 2016. – Вип. 2 (38). – С. 60–66.
17. Факторы риска развития рецидива наружного генитального эндометриоза / А. В. Борисова, А. В. Козаченко, В. Е. Франкевич [и др.] // *Медицинский совет.* – 2018. – № 7. – С. 33–38. – DOI: 10.21518/2079-701X-2018-7-32-38.
18. Воробій В. Д. Сучасні аспекти патогенезу безпліддя у жінок з ендометріозом / В. Д. Воробій // *Збірник нау-*

- кових праць НМАПО імені П. Л. Шупика. – Київ, 2016. – Вип. 27, ч. 2. – С. 195–200.
19. Гирман Л. І. Можливості ультразвукової діагностики в акушерстві та гінекології : навч. посібник / Л. І. Гирман, М. М. Козуб, М. П. Сокол. – Харків, 2017. – 52 с.
20. Гирман Л. І. Оптимізація методики лікування пацієнток з ендометріюїдними кістами яєчників / Л. І. Гирман, М. І. Козуб // Збірник наукових праць Асоціації акушер-гінекологів України. – Київ, 2012. – С. 98–102.
21. Пат. № 44629 Україна, МПК⁵ А61В17/00. Спосіб лікування ендометріюїдних кіст яєчників / Грищенко В.І., Козуб М.І., Ілієш С.О. ; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. – № 2001064255 ; заявл. 19.06.2001 ; опубл. 15.02.2002. Бюл. № 2. – 3 с.
22. Проблема спайкообразования в гинекологической практике / З. М. Дубоссарская, Л. И. Падалко, Ю. А. Дубоссарская, А. Н. Пузий // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ, 2012. – С. 167-169.
23. Зулумян Т. Н. Эндометриоидные кисты яичников и бесплодие: пути преодоления / Т. Н. Зулумян // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 3. – С. 92–96. – DOI: 10.24411/2303-9698-2017-00041.
24. Козуб Н. И. Экспериментальное обоснование и сравнительная оценка клинического использования радиоволновой энергии, аргоноплазменной коагуляции, противоспаечного препарата «Intercoat» и комплекса реабилитации после лапароскопического лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников и трубно-перитонеальным бесплодием / Н. И. Козуб, М. П. Сокол // Georgian Medical News. – 2014. – № 4. – С. 80–87.
25. Козуб М. І. Доброякісні пухлини та пухлиноподібні утворення яєчників / М. І. Козуб, В. І. Грищенко. – Харків :Оберіг, 2009. – 288с.
26. Пат. № 122942 Україна, МПК (2017.01), А61N 5/06, А61К35/50, А61Р 15/00. Спосіб відновлення репродуктивної функції пацієнток з доброякісними пухлинами та пухлиноподібними утвореннями яєчників / Козуб М. І., Козуб М. М. ; патентовласники Козуб Микола Іванович, Козуб Максим Миколайович. – № у 2017 10090; заяв. 18.10.2017, опубл. 25.01.2018, Бюл. № 2.
27. Самойлова М. В. Нові аспекти прогнозування перебігу ендометріозу яєчників / М. В. Самойлова // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Юстон, 2015. – Вип. 2 (36). – С. 224-228.
28. Влияние аргоноплазменной коагуляции на овариальный резерв при органосохраняющих операциях на яичниках / А. А. Соломатина, И. З. Хамзин, В. А. Стрыгина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 20–25.
29. Щербина І. М. Профілактика спайкового процесу при ендоскопічних втручаннях в гінекологічній практиці / І. М. Щербина, В. В. Лазуренко, О. В. Мерцалова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – № 1. – С. 84–86.
30. Сравнительная эффективность различных методов хирургического лечения эндометриоза яичников / Н. А. Щербина, Л. В. Потапова, О. П. Липко [и др.] // Збірник наукових праць акушерів-гінекологів України – 2016. – Вип. 2 (38). – С. 388–393.

REFERENCES

1. Alkatout I, Meinhold-Heerlein I, Keckstein J, Mettler L. Endometriosis: A concise practical guide to current diagnosis and treatment. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2018 Aug 6;19(3):173-175. doi: 10.4274/jtgga.2018.0026. PubMed PMID: 29755027; PubMed Central PMCID: PMC6085527.
2. Braun KM, Diamond MP. The biology of adhesion formation in the peritoneal cavity. Semin Pediatr Surg. 2014 Dec;23(6):336-43. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2014.06.004. PubMed PMID: 25459438.
3. Caballero J, Tulandi T. Effects of Ringer's lactate and fibrin glue on postsurgical adhesions. J Reprod Med. 1992 Feb;37(2):141-3. PubMed PMID: 1538358.
4. Carrillo L, Seidman DS, Cittadini E, Meirou D. The role of fertility preservation in patients with endometriosis. J Assist Reprod Genet. 2016 Mar;33(3):317-323. doi: 10.1007/s10815-016-0646-z. PubMed PMID: 26768141; PubMed Central PMCID: PMC4785156.
5. Edessy M, Hosni H, Shady Y, Waf Y, Bakr S, Kamel M. Autologous stem cells therapy, The first baby of idiopathic premature ovarian failure. Acta Medica International [Internet]. 2016 Jan [cited 2019 May 22];3(1), 19-23. Available from: https://www.researchgate.net/publication/290985097_Autologous_Stem_Cells_Therapy_The_First_Baby_of_Idiopathic_Premature_Ovarian_Failure doi: 10.5530/ami.2016.1.7
6. Georgievskaja J, Sapunov S, Cekovska S, Vasilevska K. Effect of two laparoscopic techniques for treatment of ovarian endometrioma on ovarian reserve. Med Arch. 2015 Apr;69(2):88-90. doi: 10.5455/medarh.2015.69.88-90. PubMed PMID: 26005255; PubMed Central PMCID: PMC4430010.
7. Miyazaki K, Dyson MT, Coon VJS, Furukawa Y, Yilmaz BD, Maruyama T, Bulun SE. Generation of Progesterone-Responsive Endometrial Stromal Fibroblasts from

- Human Induced Pluripotent Stem Cells: Role of the WNT/CTNBN1 Pathway. *Stem Cell Reports*. 2018 Nov 13;11(5):1136-55. doi: 10.1016/j.stemcr.2018.10.002. PubMed PMID: 30392973; PubMed Central PMCID: PMC6234962.
8. Kraemer B, Birch JC, Birch JV, Petri N, Ahmad U, Marikar D, et al. Patients' awareness of postoperative adhesions: results from a multi-centre study and online survey. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 May;283(5):1069-73. doi: 10.1007/s00404-010-1504-3. PubMed PMID: 20473762.
 9. Chen L, Qu J, Xiang C. The multi-functional roles of menstrual blood-derived stem cells in regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther*. 2019 Jan 3;10(1):1. doi:10.1186/s13287-018-1105-9. PubMed PMID: 30606242; PubMed Central PMCID: PMC6318883.
 10. Mettler L, Alcatout I, Keckstein J, Meinhold-Heerlein I, editors. *Endometriosis. A Concise Practical Guide to Current Diagnosis and Treatment* [monograph on the Internet]. Schramberg: Endo:Press; 2017 [cited 2019 May 22]. 478 p. Available from: https://www.karlstorz.com/cps/rde/xbcr/karlstorz_assets/ASSETS/3491505.pdf
 11. Ryzhenko Yu, Kozub MI. [Optimization of the Treatment and Rehabilitation Methods of Patients with Infertility caused by Inflammatory Uterus Diseases]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport* [Internet]. 2018 [cited 2019 May 22];3(1):183-9. Available from: <http://www.jmbs.com.ua/wp-content/uploads/2018/02/36.10.pdf> doi: 10.26693/jmbs03.01.183. Ukrainian.
 12. Klemmt PAB, Starzinski-Powitz A. Molecular and Cellular Pathogenesis of Endometriosis. *Curr Womens Health Rev*. 2018 Jun;14(2):106-116. doi: 10.2174/1573404813666170306163448. PubMed PMID: 29861704; PubMed Central PMCID: PMC5925869.
 13. Rajab TK, Wallwiener M, Planck C, Brochhausen C, Kraemer B, Wallwiener CW. A direct comparison of seprafilm, adept, intercoat, and spraygel for adhesion prophylaxis. *J Surg Res*. 2010 Jun 15;161(2):246-9. doi: 10.1016/j.jss.2008.11.839. PubMed PMID: 19375716.
 14. Tao X, Chen L, Ge S, Cai L. Weigh the pros and cons to ovarian reserve before stripping ovarian endometriomas prior to IVF/ICSI: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Jun 2;12(6):e0177426. doi: 10.1371/journal.pone.0177426. PubMed PMID: 28574993; PubMed Central PMCID: PMC5456033
 15. Wahd SA, Alalaf SK, Al-Shawaf T, Al-Tawil NG. Ovarian reserve markers and assisted reproductive technique (ART) outcomes in women with advanced endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014 Dec 1;12:120. doi: 10.1186/1477-7827-12-120. PubMed PMID: 25442239; PubMed Central PMCID: PMC4266956.
 16. Boychuk A, Kurylo O [Ovarian reserve women with cysts endometrioma collection of scientific works]. In: Zaporozhan VM, editor. *The collection of scientific works association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine* [Internet]. Kyiv; 2016 [cited 2019 May 22]. Issue 2 (38); p. 60-6. Ukrainian. Available from: [http://aagu.com.ua/publisher/collection/archive/zbirnyk_2\(38\)2016.php](http://aagu.com.ua/publisher/collection/archive/zbirnyk_2(38)2016.php)
 17. Borisova AV, Kozachenko AV, Frankevich VE, Chagovets VV, Kononokhin AS, Starodubtseva NL, Kogan EA, Adamyan LV. [Risk factors for recurrence of external genital endometriosis after surgical treatment: prospective cohort study]. *Meditsinsky sovet*. 2018;(7):33-8. Russian.
 18. Vorobii VD [The aspects of pathogenesis of infertility in women with endometriosis]. In: *The collection of scientific works of the staff members of P.L. Shupyk NMAPE*. Kyiv; 2016. Issue 27, book 2; p. 195-200. Ukrainian.
 19. Hyrman LI, Kozub MM, Sokol MP [Features ultrasound diagnosis in obstetrics and gynecology: tutorial]. *Kharkiv*; 2017; 52 p. Ukrainian.
 20. Hyrman LI, Kozub MI [Optimization of the method of treatment of patients with endometrioid cysts of the ovaries]. In: Zaporozhan VM, editor. *The collection of scientific works association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine* [Internet]. Kyiv; 2012 [cited 2019 May 22]. p. 98-102. Ukrainian. Available from: http://aagu.com.ua/publisher/downloads/zbirnyk_2012_1.pdf
 21. Hryshchenko VI, Kozub MI, Iliiesh SO, inventors; Kharkiv state medical university, assignee. [A method for treating endometriotic ovarian cysts]. *Ukraine patent UA 44629 A*. 2002 Feb 15.
 22. Dubossarskaia ZM, Padalko LY, Dubossarskaia YA, Puzyri AN [The problem of adhesions in gynecological practice]. In: Zaporozhan VM, editor. *The collection of scientific works association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine* [Internet]. Kyiv; 2012 [cited 2019 May 23]. p. 167-9. Russian. Available from: <http://repo.dma.dp.ua/id/eprint/705>
 23. Zulumyan TN. [Ovarian endometrioid cysts and infertility: ways to overcome]. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;(3):92-6. Russian.
 24. Kozub N, Sokol N [Experimental basis and comparison evaluation of clinical use radio frequency energy, argon plasma coagulation, the adhesions preparation Intercoat complex and rehabilitation after laparoscopic treatment patients with polycystic ovary and tube-peritoneal infertility] *Georgian Medical News* 2014; 4(229):80-7. Russian.
 25. Kozub MI, Hryshchenko VI. [Benign tumors and ovary tumor formation]. *Kharkiv*; 2009. 228 p. Ukrainian.
 26. Kozub MI, Kozub MM, inventors; Kozub Mykola Ivanovych UA, Kozub Maksym Mykolaiovych UA,

assignees. [Method of restoring the reproductive function of patients with benign tumors and tumor-like ovary formations]. Ukraine patent UA 122942. 2018 Jan 25. Ukrainian.

27. Samoilova MV [New prognostic aspects of ovary endometriosis course]. In: Zaporozhan VM, editor. The collection of scientific works association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine [Internet]. Kyiv; 2015 [cited 2019 May 22]. Issue 2 (36); p. 224-8. Ukrainian. Available from: [http://aagu.com.ua/ru/publisher/collection/archive/zbirnyk_2\(36\)2015.php](http://aagu.com.ua/ru/publisher/collection/archive/zbirnyk_2(36)2015.php)
28. Solomatina AA, Khamzin IZ, Strygina VA, Bratchikova OV, Tyumentseva MY. [The effect of argon plasma coagulation on ovarian reserve in organ sparing ovarian surgery]. Gynecology, Obstetrics and Perinatology. 2016;15(5):20-5. Ukrainian.
29. Shcherbina IM, Lazurenko VV, Mertsalova OV. [Prevention of adhesive process after laparoscopy treatment in gynecology]. Pediatrics, Obstetrics and Gynecology 2012;1(449):84-6. Ukrainian.
30. Scherbina NA, Potapova LV, Lipko OP, Scherbina IN, Mertsalova OV. [Comparative effectiveness of different methods of surgical treatment of ovarian endometriosis]. In: Zaporozhan VM, editor. The collection of scientific works association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine [Internet]. Kyiv; 2016 [cited 2019 May 22]. Issue 2 (38); p. 388-93. Russian. Available from: [http://aagu.com.ua/publisher/collection/archive/zbirnyk_2\(38\)2016.php](http://aagu.com.ua/publisher/collection/archive/zbirnyk_2(38)2016.php)

РЕЗЮМЕ

ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОИДНЫМИ КИСТАМИ ЯИЧНИКОВ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА (обзор литературы)

КОЗУБ Н.И., ГРАМАТЮК С.Н.,
ГИРМАН Л.И., ОЛЬХОВСКАЯ В.Н.,
СКИБИНА К.П.

В статье представлено обзор иностранной и отечественной литературы по теме проблемы восстановления фертильности у женщин репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников. Одним из путей решения данного вопроса является использование малоинвазивных технологий при лапароскопическом удалении эндометриоидных кист (аргоноплазменной коагуляции или лигатурного гемостаза). А также использование аутомезенхимальных стволовых клеток в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: эндометриоидные кисты яичников, аргоноплазменная коагуляция яичников, фертильность, мезенхимальные стволовые клетки, криоэкстракт плаценты, противоспаечная терапия

SUMMARY

WAYS OF IMPROVING TREATMENT OF WOMAN OF REPRODUCTIVE AGE WITH ENDOMETRIAL OVARIAN CYSTS (literature review)

KOZUB N.I., GRAMATIUK S.N.,
GIRMAN L.I., OLHOVSKAIA V.N.,
SKYBINA K.P.

The article presents review of foreign and domestic literature of the problem of fertility recovery of women of reproductive age with endometrial ovarian cysts. One of the way to solve this issue is using minimally invasive technologies for laparoscopic remove of endometrial cysts (argon plasma coagulation or ligature hemostasis). As well as using automesenchymal stem cells in the postoperative period.

Keywords: Endometrial ovarian cysts, argon plasma ovarian coagulation, fertility, mesenchymal stem cells, placental cryoextract, anti-adhesive therapy.