

DOI 10.37800/RM2020-1-30

MPHTI 76.29.48

ЭНДОМЕТРИОЗ ЯИЧНИКОВ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЦИДИВОВ

М.Р. Оразов¹, М.З. Абитова¹, М.Б. Хамошина¹, С.В. Волкова¹,
Д.Г. Арюгин^{1,2}, В.Б. Шустова³

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана Департамента здравоохранения города Москвы"

³ «МедИнСервис» (Центр репродукции и генетики «Nova Clinic») Россия, Москва

АННОТАЦИЯ

В статье обобщены современные представления о факторах риска и механизмах развития рецидивов эндометриоза яичников, а также о потенциальных возможностях их прогноза с использованием генетических и молекулярно-биологических предикторов.

Ключевые слова: эндометриоз, эндометриодные кисты яичников, рецидив, факторы риска, биомаркеры рецидива, овариальный резерв

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний женщин репродуктивного возраста [1]. Затрагивая практически все сферы жизни – психоэмоциональную, интимную, профессиональную, эндометриоз серьезно ухудшает ее качество и зачастую приводит его к снижению. [2,3]. Важность и масштабность проблемы определяют не только увеличение распространенности и огромные затраты на лечение [4], но и разностороннее негативное влияние эндометриоза на репродуктивную систему женщины. Заболевание ассоциируется с хронической тазовой болью, дисменореей, диспареунией и является одной из причин женского бесплодия [1,5]. По последним оценкам, от 30 до 50 % женщин детородного возраста, страдающих эндометриозом, не способны к зачатию [6].

Среди клинических форм наружного генитального эндометриоза особое место занимают эндометриодные кисты яичников (ЭКЯ) ввиду самой частой их встречаемости у молодых пациенток с генитальным эндометриозом (17–44%) [7,8]. Доказанное в последние годы непосредственное гонадотоксическое воздействие ЭКЯ отрицательно сказывается на овариальном резерве и последующей реализации репродуктивной функции [9].

Важными особенностями клиники эндометриоза яичников является рецидивирующий характер, формирование стойкого болевого синдрома и снижение качества жизни женщины [44], что создает предпосылки к хирургическим вмешательствам, в том числе экстренным. Повторные операции могут нанести значительный урон фолликулярному аппарату яичников [10]. По данным литературы, частота рецидивов ЭКЯ составляет 29–56% через 2 года и около 50% через 5 лет после оперативного

лечения [13,14]. Такая выраженная вариабельность этого показателя может быть обусловлена как определением самого термина «рецидив», стадией заболевания, так и квалификацией хирурга, видом и продолжительностью послеоперационной медикаментозной терапии или вовсе ее отсутствием.

В настоящее время нет единого мнения относительно дефиниции «рецидив ЭКЯ». В большинстве авторы публикаций определяют его как выявляемое при трансвагинальном УЗИ кистозное образование в яичнике диаметром не менее 2 см в диаметре с типичными сонографическими критериями эндометриомы в течение, по крайней мере, двух и более последовательных менструальных циклов (чтобы ее можно было отличить от функциональной кисты) [15,16,17]. Во избежание оперативного вмешательства у пациенток с бессимптомным рецидивом многие авторы к ультразвуковым критериям добавляют болевой синдром, с выраженностью, равной или превышающей таковую до операции [18,19].

В литературе отражены различные факторы, влияющие на частоту рецидивов ЭКЯ. Однако в большинстве своем они представлены описательно, на основании только лишь эпидемиологических аспектов и интраоперационных находок, и результаты этих исследований во многом противоречат друг другу. В современных условиях особую актуальность приобретает возможность персонального прогнозирования рецидива, с учетом присущих конкретной пациентке особенностей процессов пролиферации, апоптоза, ангиогенеза, нарушения их регуляции и соотношения активности. Такого рода прицельный поиск предусматривает целесообразность использования в качестве предикторов молекулярно-биологических и иммуногистохимических маркеров, что может обеспечить в

дальнейшем возможность персонифицированного выбора тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с ЭКЯ в разрезе сохранения их фертильности.

МЕХАНИЗМЫ РЕЦИДИВА ЭКЯ

На сегодняшний день не существует однозначного мнения в отношении механизмов развития рецидива ЭКЯ. Как показывают исследования, повторное возникновение эндометриомы после хирургического лечения может быть обусловлено пролиферацией *in situ* остаточных фрагментов, не полностью удаленных во время операции, ростом микроскопических эндометриоидных гетеротопий, не идентифицируемых хирургом-эндоскопистом, либо развитием очагов *de novo* [20].

Первую теорию подтверждает тот факт, что эндометриоидные очаги, как правило, образуются вновь в области вмешательства на ранее оперированном яичнике [21,22]. В исследовании K. Nirgianakis (2020) было показано, что 80,6% рецидивирующих эндометриом локализовались на одном и том же яичнике [14]. Однако сообщения о повторном возникновении эндометриом у пациенток с ЭКЯ на контрлатеральном яичнике после односторонней сальпингоофорэктомии могут указывать на возможность развития очагов *de novo* [17].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕЦИДИВА ЭКЯ

На протяжении нескольких десятилетий предпринимаются многочисленные попытки определения возможных факторов риска развития рецидивов ЭКЯ. Одним из главных факторов повторного возникновения ЭКЯ после операции рассматривается отягощенный семейный анамнез по эндометриозу [23]. Вероятность рецидива также повышается у молодых женщин. Считается, что более высокие уровни эстрогенов в крови у данных пациенток могут создавать предпосылки к более агрессивному течению эндометриоза [16,24,25]. Ретроспективное исследование, включавшее пациенток, которым была проведена лапароскопическая резекция яичника по поводу ЭКЯ, подтвердило это мнение, показав, что возраст менее 35 лет является значимым фактором риска рецидива [26]. По данным многоцентрового ретроспективного когортного исследования 105 прооперированных женщин в возрасте до 20 лет, рецидив через 24 месяца наблюдения наблюдался у 6,4% пациенток, через 36 месяцев - у 10%, через 60 месяцев - у 19,9% и у 30,9% - через 96 месяцев наблюдения. Повторная операция, независимо от диаметра кисты, стадии заболевания, одностороннего или двустороннего вовлечения и сосуществования глубокого эндометриоза, потребовалась 7% пациенток [27]. Seo J. и соавт. (2017) сообщили, что при среднем периоде наблюдения 29 месяцев без послеоперационного лечения частота рецидивов ЭКЯ составила 43,3% для пациенток в возрасте 20–29 лет, 22,5% - для женщин 30–39 лет и 10,2% - для пациенток 40 лет [25].

Интересным представляется мнение зарубежных исследователей о причастности предоперационной медикаментозной терапии к рецидивированию ЭКЯ. Koga K. с соавт. (2006) в послеоперационном периоде в течение 2-х лет наблюдали за 224 пациентками, которым была

проведена лапароскопическая цистэктомия. Из них 65 больных получали медикаментозную терапию до операции со средней продолжительностью 9,7 месяцев. Итоги исследования показали, что предшествующее лечение эндометриоза определило значимо более высокие показатели рецидивов [28]. Возможно, гормональная супрессия ведет к неполному удалению эндометриоидных очагов во время оперативного вмешательства, вызывая их атрофию и уменьшая в размерах [29]. Противоречивые данные имеются относительно связи рецидива ЭКЯ с предшествующим использованием препаратов для стимуляции яичников в программах ВРТ [30-31].

В качестве факторов риска повторного возникновения ЭКЯ Exacoustos С. (2006) были определены большой диаметр эндометриом, двусторонняя их локализация [10], высокий уровень СА-125, нециклическая тазовая боль и дисменорея, предшествующие операции на органах малого таза [32]. Также в исследовании Tobiume Т. (2016), в котором приняли участие 352 пациентки, было показано, что стадия заболевания, оцененная по пересмотренной шкале AFS, и степень спаечного процесса значимо коррелируют с рецидивом эндометриомы [33].

Известно, что стенку псевдокапсулы ЭКЯ образует фиброзированная кортикальная ткань яичника (средняя толщина варьирует от 1,2 до 1,6 мм). Приблизительно 60% площади ее поверхности выстилает сама эндометриоидная ткань [34]. При длительном существовании ЭКЯ возможна инвазия эндометриоидных клеток в стенку кисты и в здоровую ткань яичника, что опять же может привести к неполному удалению пораженных участков во время оперативного лечения. Данное суждение находит подтверждение в исследовании Selcuk S. (2016), где продемонстрирована прямая связь с высокой частотой рецидива таких гистопатологических характеристик ЭКЯ, как толщина ее стенки, степень фиброза овариальной ткани и глубина проникновения эндометриоидных клеток в стенку псевдокисты [26].

На сегодняшний день существует несколько вариантов тактики хирургического лечения ЭКЯ – цистэктомия, дренирование с последующей абляцией (СО₂-лазерная, плазменная энергетическая, использование монополярной и биполярной электрохирургии), комбинированная методика (цистэктомия с последующей абляцией) и оофорэктомия при отсутствии здоровой овариальной ткани и технической невозможности выполнения органосохраняющей операции [9]. Доказано, что радикальность оперативного вмешательства связана с более низкой частотой рецидивов [35], однако следует помнить, что выбор метода зависит от возраста пациентки, предшествующих оперативных вмешательств, овариального резерва и репродуктивных планов [9]. Что касается консервативных подходов к хирургическому лечению эндометриом, исследования показывают значительно более благоприятные исходы в отношении рецидива и последующей клинической частоты беременности при цистэктомии, нежели при использовании методики дренирования ЭКЯ с последующей абляцией стенки кисты различными видами энергии (биполярная коагуляция, использование энергии СО₂-лазера или плазмы) [36,37]. Однако основная проблема при цистэктомии заключается в риске

снижения овариального резерва, которая может быть обусловлена непреднамеренным удалением прилежащей интактной ткани яичника вместе с эндометриоидным образованием при лапароскопической энуклеации, а также использованием агрессивных видов электрохирургии на этапе достижения гемостаза [9]. Поэтому особую актуальность приобретает использование во время операции препаратов, обладающих гемостатическим действием. Shaltout M. с соавт. (2019) показали, что применение при лапароскопической цистэктомии или дренировании ЭКЯ препарата регенерированного оксида целлюлозы Surgicel® приводит к снижению частоты рецидива, при этом оказывая минимальное влияние на овариальный резерв. Авторы объясняют вышеперечисленные эффекты препарата определенной формой химической абляции остаточной эндометриоидной ткани [38]. Surgicel® создает кислую среду (рН 2-4) и запускает мощную вазоконстрикцию внутри обработанной эндометриомы, приводящую к тканевой аноксии, что может вести к гибели оставшихся эндометриальных клеток [39]. Поэтому авторы считают дренирование ЭКЯ с последующим заполнением оставшейся полости кисты хирургическим раствором эффективной альтернативой традиционной цистэктомии и хорошим выбором для пациенток с низким овариальным резервом.

Предметом острых научных дискуссий является вопрос относительно эффективности лекарственной терапии в послеоперационном периоде в профилактике рецидивирования ЭКЯ. По мнению Vercellini P. (2008), применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) может снижать частоту развития рецидивов из оставшихся эндометриоидных очагов, не замеченных в ходе оперативного вмешательства, а также предотвращать возникновение очагов *de novo* [40]. Некоторые сообщения предполагают, что ЭКЯ может развиваться из функциональных кист или желтого тела яичника, и что последующее торможение овуляции может способствовать снижению риска развития эндометриомы [41]. Однако ряд авторов сходится во мнении, что послеоперационная лекарственная терапия может задерживать, но не предотвращать рецидивы. Jee B. и соавт. (2009) [42] сообщили, что, хотя послеоперационное лечение агонистами ГнРГ не снижает объективный рецидив заболевания при III / IV стадии, оно задерживает время рецидива, как указано Vercellini P. (1999) [43]. Безопасность и эффективность послеоперационной терапии диеногестом в дозе 2 мг в течение 12 мес. в отношении профилактики рецидива была доказана в исследовании Sa Ra Li (2017). Кумулятивная частота рецидивов составила 1,8% в течение 41 месяца наблюдения [44], что значительно ниже показателей, полученных после терапии КОК и использовании ЛНГ-ВМС [45,46]. Кроме того, диеногест был эффективен в отношении профилактики рецидива боли уже через 6 месяцев применения.

Множество авторов сходятся во мнении о превентивной роли наступления беременности в отношении вероятности повторного возникновения ЭКЯ, что скорее всего обусловлено антипролиферативным действием прогестерона. Xiao-Yan Li и соавт. продемонстрировали, что частота рецидива ЭКЯ после оперативного лечения при

наступлении беременности значительно снижается (ОШ: 0,649, 95% ДИ: 0,460–0,914, $p = 0,013$) [16].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА ЭКЯ

В последнее десятилетие проблема поиска потенциально прогностически значимых биомаркеров риска развития рецидива ЭКЯ приобретает все большую остроту. Их идентификация могла бы стать основой разработки таргетных методов терапии этой формы заболевания и оптимизации тактики ведения в послеоперационном периоде в зависимости от репродуктивных планов пациентки. Бесспорно, поиск новых маркеров должен быть основан на патофизиологии заболевания, однако, единой концепции патогенеза рецидивирования ЭКЯ в настоящий момент не существует. По нашему мнению, она может быть основана на интегральной оценке генетических, эпигенетических и молекулярно – биологических изменений в очагах эндометриоидного поражения. В связи с этим перспективными направлениями научного поиска становятся исследования иммуногистохимического и молекулярно – генетического фенотипа рецидивирующих ЭКЯ, а именно - уточнение роли нарушений механизмов стероидогенеза, рецепции эстрогенов и прогестерона, характера участия маркеров пролиферативной активности, апоптоза и клеточной адгезии, которые могут быть причастны к развитию и прогрессированию эндометриоза.

В настоящее время эндометриоз рассматривают как мультифакторное заболевание, в возникновении которого задействованы генетические, средовые и эпигенетические факторы [47]. С 2010 года эндометриоз был включен в исследование полногеномных ассоциаций GWAS (Genome-Wide Association Studies), в котором участвовали более 12 000 пациенток с эндометриозом и более 33 000 здоровых женщин. Было получено 9 значимых по всему геному локусов (rs7521902 гена WNT4, rs10859871 гена VEZT, rs12700667 на 7p15.2, rs1537377 гена CDKN2B-AS1, rs7739264 гена ID4, rs13394619 гена GREB1, rs1250248 гена FN1, rs4141819 на 2p14 и rs6542095 гена IL1A), которые связаны с повышенным риском возникновения заболевания [48]. Вышеперечисленные локусы, ассоциированные с эндометриозом, располагаются в генах, патогенетически связанных с клеточной адгезией, миграцией, ростом и дифференцировкой клеток (VEZT, FN1), эстрогензависимой регуляцией клеток (GREB1), воспалением (IL1A), а также путем передачи сигналов WNT / β -catenin [49]. Активация сигнального пути Wnt / β -катенина при эндометриозе связана с фиброзом, пролиферацией клеток и устойчивостью к апоптозу, а также с реализацией эпителиально – мезенхимального перехода, при котором клетки приобретают инвазивные свойства и способность к миграции [50]. Более детальное изучение данных генов в контексте локализации очагов поражения при наружном генитальном эндометриозе может стать перспективным направлением в прогнозировании рецидива ЭКЯ.

Несмотря на то, что эндометриоз считается доброкачественным заболеванием, он обладает такими биологическими характеристиками рака, как неконтроли-

руемый рост, клеточная инвазия, активация ангиогенеза, резистентность к апоптозу [51]. Активно изучаются также эпигенетические (влияние внешних и внутренних средовых факторов на экспрессию генов, не связанное с изменением последовательности ДНК) факторы патогенеза эндометриоза, которые реализуются путем влияния на метилирование ДНК, метилирование и ацетилирование гистоновых белков, а также на действие микро-РНК. В ряде научных работ было показано участие эпигенетической модификации в формировании гиперэстрогении и гиперпролиферации. В исследовании Dyson M.T. было выявлено нарушение метилирования в генах, кодирующих стероидогенный фактор-1 (SF1) и рецептор эстрогена- β (ER β) в очагах эндометриоза, что приводило к гиперпродукции местных эстрогенов и простагландинов и к подавлению рецепторов прогестерона [52]. В 2012 г. Colon-Diaz показал, что гистондеацетилазы HDAC1 и HDAC2 были активированы в эндометриодных очагах [53]. В свою очередь ингибирование гистондеацетилаз при эндометриозе приводит к реактивации E-кадгерина, ослаблению инвазии, уменьшению пролиферации эндометриодных клеток. В 2013 г. Samartzis в своем исследовании, в котором было оценено 74 образца тканей из эктопических очагов и 30 образцов нормальной ткани эндометрия, показал, что гиперэкспрессия HDAC1 положительно коррелировала с экспрессией рецепторов эстрогена α и β и отрицательно – с экспрессией рецепторов прогестерона [54].

Важную роль в патогенезе эндометриоза играют изменения в биосинтезе стероидных гормонов. Эктопическая эндометриодная ткань характеризуется избыточным локальным синтезом эстрогенов посредством гиперэкспрессии ароматазы P450, гиперактивности 17β -гидростероиддегидрогеназы 1 типа (17β -HSD1), осуществляющей конверсию эстрона (E1) в более активный эстрадиол (E2), а также стероидогенного фактора-1 (SF-1), который опосредует простагландин E2-индуцированную активацию всего стероидогенного каскада, в котором эстрадиол образуется из холестерина [55]. Учитывая общепризнанную пролиферативную роль эстрогенов, определение уровня экспрессии вышеперечисленных ферментов и факторов в эктопическом эндометрии, может помочь в прогнозировании риска развития рецидива, а ген NR5A1, кодирующий ароматазу P450 и SF-1, может стать важной терапевтической мишенью в отношении как болевого синдрома, так и понимания вероятности рецидивирования [56].

Потенциальными кандидатами для прогнозирования рецидивов эндометриоза после хирургического лечения становятся факторы, регулирующие простагландиновый синтез. COX-2 является ферментом, который способен активизировать транскрипцию стероидогенного фактора SF-1 и ароматазу P450 (CYP19) [57], что в свою очередь приводит к синтезу E2 и локальной гиперэстрогении, что приводит к гиперпролиферации. Yuan и соавт. (2009) методом иммуногистохимического исследования показали, что избыточная экспрессия ЦОГ-2 является важным фактором риска рецидива [58].

Помимо ферментативных и гормональных изменений, в эктопической эндометриодной ткани имеет место

снижение уровня экспрессии рецептора ER α и повышение уровня экспрессии ER β , который является ключевым медиатором эстрогеновой активности и способствует пролиферации стромальных клеток, резистентности к апоптозу и поддержанию воспалительного процесса [56]. Недавние исследования показали, что E2 посредством повышения экспрессии ER- β , способствует выживанию эндометриодных клеток, ингибируя опосредованный фактором некроза опухоли- α (TNF- α) апоптоз, и усиливая клеточную пролиферацию с участием сигнального фактора роста [59]. Кроме того, ER- β индуцирует пролиферацию и выживание эндометриодных клеток за счет повышения уровня мРНК и белка Ras-подобного эстроген-регулируемого ингибитора роста (RERG), активирующего рибосомальный биогенез, в то же время значительно стимулируя экспрессию глюкокортикоид-регулируемой киназы (SGK1), которая играет антиапоптотическую роль [60]. Через ER- β E2 способен запускать механизм реализации эпителиально – мезенхимального перехода посредством активации экспрессии самого мощного промотора - MALAT1, который экспрессируется на высоком уровне на различных типах раковых клеток, и как сообщается, связан с пролиферацией и процессами метастазирования [61]. Суммируя вышеперечисленное, можно сделать заключение, что ER β является одним из самых мощных составляющих в патогенетической цепочке развития и прогрессирования эндометриоза и достаточно перспективным предиктивным маркером в отношении риска развития рецидива.

Помимо изучения метаболических особенностей эктопического эндометрия, приводящих к локальной гиперэстрогении, активность пролиферативных процессов может быть оценена с помощью исследования экспрессии ядерного белка Ki-67. Он определяется на всех клетках, вышедших из G0 - фазы митоза и дает возможность оценить пролиферативный потенциал [62]. Анализ пролиферативного маркера Ki-67, согласно Красильниковой Л.В. (2017) и Стрыгиной В. А. (2018), обладает высокой прогностической ценностью при рецидивирующих ЭКЯ, что подтверждается результатами иммуногистохимического исследования [63,64].

К ключевым регуляторам апоптоза в настоящее время относят белок p53, тесно связанный с регуляцией транскрипции и роста клетки и Bcl-2, который несет антиапоптотический потенциал в клетке и защищает ее от гибели. Снижение активности проапоптотического маркера p53 и накопление онкопротеина Bcl-2 опосредованно способствует индукции пролиферативного пула эндометриодных гетеротопий [65]. Так в работе Стрыгиной В. А. (2018) было показано, что при рецидивах эндометриоза яичников экспрессия проапоптотического белка p53 почти в 4 раза ниже таковой при впервые оперированном эндометриозе, что свидетельствует о низком уровне апоптоза клеток очагов эндометриоза яичников. Также было продемонстрировано, что уровень экспрессии ингибитора апоптоза Bcl-2 выше в образцах из рецидивирующих ЭКЯ в отличие от пациенток с впервые выявленным эндометриозом яичников. При этом обращает на себя внимание, что в группе с рецидивирующими эндометриодными образованиями экспрессия ингибитора апоптоза

bcl-2 в 15 раз превысила экспрессию индуктора апоптоза p53, что что препятствует восстановлению баланса в про- и антиапоптотических сигнальных путях [63].

К перспективным направлениям в отношении прогноза рецидива ЭКЯ относится также изучение процессов межклеточного взаимодействия. В современных исследованиях особое внимание отводится онкобелку b-катенину — маркеру межклеточной адгезии. Помимо влияния на адгезивные свойства клетки он активно участвует и в других процессах, включая клеточный цикл и пролиферацию. В-катенин активируется под воздействием специфического регуляторного белка HIF-1 α (гипоксией индуцированный фактор-1альфа), обуславливающего инвазию эндометриальных стромальных клеток [66]. Пролслеживается повышенная экспрессия данного маркера в стенках рецидивирующих ЭКЯ.

Таким образом, следует признать, что данные современной литературы относительно патогенеза эндоме-

триоза достаточно разноречивы. Вопросы, касающиеся причин и патогенеза рецидивов ЭКЯ - одного из самых распространенных его форм, все еще недостаточно изучены, в них остается много неясного и спорного. Ясно одно - повторные оперативные вмешательства по поводу рецидива эндометриом приводят к закономерному истощению зачастую и без того сниженного овариального резерва. Поэтому современный подход к обоснованию выбора тактики ведения пациенток в рамках концепции профилактики рецидива ЭКЯ предусматривает поиск потенциальных его предикторов, в том числе биомаркеров, определяемых в эктопической эндометриоидной ткани. Персональное прогнозирование риска рецидива может стать долгожданным ключом к решению вопросов рациональной послеоперационной лечебной тактики и преодолению ассоциированного с ЭКЯ бесплодия – тому, к чему весь мир стремится в последние десятилетия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование не проводилось.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bougie O., Yap M., Sikora L., Flaxman T., et al. Influence of race/ethnicity on prevalence and presentation of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Bjog* 2019, 126, 1104–1115.
2. Chen L.C., et al. Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: a longitudinal follow-up study. *J. Affect. Disord.* 190,282–285 (2016)
3. Ramin - Wright A., et al. Fatigue - a symptom in endometriosis. *Hum. Reprod.* 33, 1459–1465 (2018).
4. Soliman A.M., et al. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. *Human Reproduction.* 2016; 31(4):712-722.
5. Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Михалева Л.М. и др. Молекулярно-генетические особенности состояния эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. *Трудный пациент.* 2020; 1(18): 23-32. / Orazov M.R., Khamoshina M.B., Mikhaleva L.M., et al. Molekulyarno-geneticheskie osobennosti sostoyaniya endometriya pri endometrioz-associirovannom besplodii. *Trudnyj pacient.* 2020; 1(18): 23-32. (in Russian)
6. Evans M.B., Decherney A.H. Fertility and endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2017; 60: 497–502.
7. Cranney R., Condous G., Reid S. An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* 2017; 96(6), 633–643. doi:10.1111/aogs.13114
8. Muzii L., Di Tucci C., Di Felicianantonio M., et al. Management of Endometriomas. *Semin Reprod Med.* 2017;35(1)
9. Llarena N., Flyckt R., Falcone T. Fertility Preservation in Women with Endometriosis *Reproductive Health. Clinical Medicine Insights: Reproductive Health.* 2019;13: 1–8.
10. Exacoustos C., et al. Recurrence of endometriomas after laparoscopic removal: sonographic and clinical follow-up and indication for second surgery. *Minim Invasive Gynecol.* 2006;13(4): 281-288.
11. Ozaki R., Kumakiri J., Tinelli A., et al. Evaluation of factors predicting diminished ovarian reserve before and after laparoscopic cystectomy for ovarian endometriomas: a prospective cohort study. *J Ovarian Res.* 2016; 9 (1): 37. doi: 10.1186 / s13048-016-0241-z.
12. Muzii L., Achilli C., Lecce F., et al. Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery. *Fertil Steril.* 2015; 103 (3): 738–743.
13. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update.* 2009; 15 (4): 441-461. doi: 10.1093 / humupd / dmp007.
14. Nirgianakis K., Ma L., McKinnon B., et al. Recurrence Patterns after Surgery in Patients with Different Endometriosis Subtypes: A Long-Term Hospital-Based Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine.* 2020; 9(2), 496. doi:10.3390/ jcm9020496
15. Coccia M., Rizzello F., Palagianò A., et al. Long-term follow-up after laparoscopic treatment for endometriosis: multivariate analysis of predictive factors for recurrence of endometriotic lesions and pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;(157): 78–83.
16. Li X.Y., Chao X.P., Leng J.H., et al. Risk factors for postoperative recurrence of ovarian endometriosis: long-term follow-up of 358 women. *Journal of Ovarian Research.* 2019; 12(1). doi:10.1186/s13048-019-0552-y

17. Hidari T., Hirata T., Arakawa T., et al. Contralateral ovarian endometrioma recurrence after unilateral salpingo-oophorectomy. *BMC Women's Health*. 2019; 19(1). doi:10.1186/s12905-019-0760-z
18. Liu X, Yuan L, Shen F. Patterns of and risk factors for recurrence in women with ovarian endometriomas. *ObstetGynecol*. 2007; 109: 1411-20.
19. Coccia ME, Rizzello F, Palagiano A, et al. Long-term follow-up after laparoscopic treatment for endometriosis: multivariate analysis of predictive factors for recurrence of endometriotic lesions and pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;157: 78-83.
20. Guo, S.W. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum. Reprod. Update* 2009. 15, 441-461.
21. Vignali M., Bianchi S., Candiani M., et al. Surgical treatment of deep endometriosis and risk of recurrence. *J. Minim. Invas. Gyn*. 2005. 12, 508-513.
22. Exacoustos C., Zupi E., Amadio A. Recurrence of endometriomas after laparoscopic removal: sonographic and clinical follow-up and indication for second surgery. *J. Minim. Invas. Gyn*. 2006. 13, 281-288.
23. Campo S, Campo V, Gambadauro P. Is a positive family history of endometriosis a risk factor for endometrioma recurrence after laparoscopic surgery? *Reprod Sci*. 2014;21:526-531.
24. Nirgianakis K, McKinnon B, Imboden S, et al. Laparoscopic management of bowel endometriosis: resection margins as a predictor of recurrence. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93: 1262-1267.
25. Seo JW, Lee DY, Yoon BK, et al. The age-related recurrence of endometrioma after conservative surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;(208):81-85.
26. Selcuk S, Cam C, Koc N, Kucukbas M, Ozkaya E, Eser A, et al. Evaluation of risk factors for the recurrence of ovarian endometriomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; (203):56-60.
27. Lee SY, Kim ML, Seong SJ, et al. Recurrence of ovarian endometrioma in adolescents after conservative, laparoscopic cyst enucleation. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;(30): 228-233.
28. Koga K. et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Hum. Reprod*. 2006; (21):2171-2174.
29. Bozdog, G. Recurrence of Endometriosis: Risk Factors, Mechanisms and Biomarkers. *Women's Health*. 2015; 11(5): 693-699. doi:10.2217/whe.15.56
30. Porpora MG, Pallante D, Ferro A, et al. Pain and ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis: a long-term prospective study. *Fertil Steril*. 2010;(93):716-721.
31. Somigliana E, Viganò P, Benaglia L, et al. Ovarian stimulation and endometriosis progression or recurrence: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2018; 38(2):185-194
32. Küçükbaş M, Kurek Eken M, Ilhan G, et al. Which factors are associated with the recurrence of endometrioma after cystectomy?. *J Obstet Gynaecol*. 2018;(38):372-376.
33. Tobiume T, Kotani Y, Takaya H, et al. Determinant factors of postoperative recurrence of endometriosis: difference between endometrioma and pain. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;(205):54-59.
34. Muzii L, Bianchi A, Bellati F, et al. Histologic analysis of endometriomas: what the surgeon needs to know. *Fertil Steril*. 2007;87(2):362-6.
35. Somigliana E, Benaglia L, Vercellini P, et al. Recurrent endometrioma and ovarian reserve: biological connection or surgical paradox? *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204:525-529
36. Roman H. Endometriosis surgery and preservation of fertility, what surgeons should know. *J Viscer Surg*. 2018;(155):S31-S36.
37. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(3):CD009590. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009590.pub2>.
38. Shaltout M.F., Elsheikhah A., Maged A.M., et al. A randomized controlled trial of a new technique for laparoscopic management of ovarian endometriosis preventing recurrence and keeping ovarian reserve. *Journal of Ovarian Research*. 2019; 12(1).doi:10.1186/s13048-019-0542-0
39. Hutchinson RW, George K, Johns D, et al. Hemostatic efficacy and tissue reaction of oxidized regenerated cellulose hemostats. *Cellulose*. 2013;20(1):537-45.
40. Vercellini P, Somigliana E, Daguati R, et al. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(5):504 e1-5.
41. Muzii L, Di Tucci C, Achilli C, et al. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(2):203-11.
42. Jee BC, Lee JY, Suh CS, Kim SH, Choi YM, Moon SY. Impact of GnRH agonist treatment on recurrence of ovarian endometriomas after conservative laparoscopic surgery. *Fertil Steril*. 2009;91(1):40-5.
43. Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, et al. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106(7):672-7.
44. Lee S.R., Yi K.W., Song J.Y., et al. Efficacy and Safety of Long-Term Use of Dienogest in Women With Ovarian Endometrioma. *Reproductive Sciences*. 2018;25(3):341-346.doi:10.1177/1933719117725820
45. Kim MK, Chon SJ, Lee JH, et al. Postoperative Levonorgestrel-releasing intrauterine system insertion after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for preventing Endometriotic cyst recurrence: a prospective observational study. *Reprod Sci (Thousand Oaks, Calif)*. 2018;25(1):39-43.
46. Cho S, Jung JA, Lee Y, et al. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system versus oral contraceptives after

- gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for preventing endometrioma recurrence. *Acta Obstet Gyn Scan.* 2014;93(1): 38-44.
47. Адамян Л.В., ред. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации. М.; 2013. 90 с. (ed. by Adamyan L.V. Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation. Clinical guidelines. M.: 2013; 90 p. (In Russ.))
48. Rahmioglu N., Nyholt D.R., Morris A.P., et al. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum. Reprod. Update.* 2014; 20(5): 702-16. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu015>.
49. Мелкозерова ОА, Башмакова НВ, Окулова ЕО. Генетические и эпигенетические механизмы бесплодия, ассоциированного с генитальным эндометриозом. *Акушерство и гинекология.* 2019; 8:26-32. /Melkozerova OA, Bashmakova NV, Okulova E O. Genetic and epigenetic mechanisms of infertility associated with genital endometriosis. *Obstetrics and gynecology.* 2019; 8:26-32. (In Russian).
50. Zhang L., Xiong W., Xiong Y., et al. 17 β -Estradiol promotes vascular endothelial growth factor expression via the Wnt/ β -catenin pathway during the pathogenesis of endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.* 2016; 22(7): 526-35.
51. Kokcu A. Relationship between endometriosis and cancer from current perspective. *Arch Gynecol Obstet.* 2011; (284): 1473-1479.
52. Dyson M.T., Roqueiro D., Monsivais D., et al. Genome-wide DNA methylation analysis predicts an epigenetic switch for GATA factor expression in endometriosis. *PLoS Genet.* 2014; 10(3): e1004158. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004158>.
53. Colón-Díaz M., Báez-Vega P., García M., et al. HDAC1 and HDAC2 are differentially expressed in endometriosis. *Reprod. Sci.* 2012; 19(5): 483-92. <https://doi.org/10.1177/1933719111432870>.
54. Samartzis E.P., Noske A., Samartzis N., et al. The expression of histone deacetylase 1, but not other class I histone deacetylases, is significantly increased in endometriosis. *Reprod. Sci.* 2013; 20(12): 1416-22. <https://doi.org/10.1177/1933719113488450>.
55. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, et al. Endometriosis. *Endocr Rev.* 2019; 40(4): 1048-79.
56. Bulun SE. Molecular biology of endometriosis: from aromatase to genomic abnormalities. *Semin Reprod Med.* 2015; 33(3):220-224.
57. Attar E., et al. Prostaglandin E2 via steroidogenic factor-1 coordinately regulates transcription of steroidogenic genes necessary for estrogen synthesis in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2): 623-631.
58. Yuan L, Shen F, Lu Y, Liu X, Guo SW. Cyclooxygenase-2 overexpression in ovarian endometriomas is associated with higher risk of recurrence. *Fertil. Steril.* 2009; 91(4): 1303-1306
59. Han SJ, Jung SY, Wu SP, et al. Estrogen receptor beta modulates apoptosis complexes and the inflammasome to drive the pathogenesis of endometriosis. *Cell.* 2015; 163:960-74. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.034
60. Monsivais D, Dyson MT, Yin P, et al. Estrogen receptor β regulates endometriotic cell survival through serum and glucocorticoid-regulated kinase activation. *Fertil Steril.* 2016; 105:1266-73. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.012
61. Du Yu, Zhang Zh., Xiong W., et al. Estradiol promotes EMT in endometriosis via MALAT1/miR200s sponge function. *Reproduction.* 2018 Nov 1. pii: REP-18-0424.R2.
62. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *Journal of Cellular Physiology.* 2000;182 (3): 311-22.
63. Стрыгина В.А. Рецидивирующие эндометриозные образования яичников. Морфофункциональное состояние. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 2018/ Strygina V.A. Recidiviruyushchie endometrioidnye obrazovaniya yaichnikov. Morfofunkcional'noe sostoyanie. Avtoref. diss... kand. med. nauk. Moskva; 2018. (In Russian).
64. Красильникова Л.В. Клинико-морфологические аспекты формирования эндометриозных кист яичников. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва; 2017/ Krasil'nikova L.V. Kliniko- morfologicheskie aspekty formirovaniya endometrioidnyh kist yaichnikov. Avtoref. diss. kand. med. nauk. Moskva; 2017. (In Russian).
65. Sills E.S., Alper M.M., Walsh A.P. Ovarian reserve screening in infertility: practical applications and theoretical directions for research. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 146(1):30-6.
66. N. Wang, R. Huo, B. Cai, Y. Lu. Activation of Wnt/ β -catenin signaling by hydrogen peroxide transcriptionally inhibits NaV 1.5 expression. *Free Radical Biology and Medicine.* 2016; 96: 34-44

ТҮЙІНДЕМЕ

АНАЛЫҚ ЖЫНЫС БЕЗДЕРІНІҢ ЭНДОМЕТРИОЗЫ: ҚАЙТАЛАНУЛАРДЫ БОЛЖАУДЫҢ
ЗАМАНАУИ МҮМКІНДІКТЕРІ

М.Р. Оразов¹, М.З. Абитова¹, М.Б. Хамошина¹, С.В. Волкова¹,
Д.Г. Арютин^{1,2}, В.Б. Шустова³

¹ «Ресей халықтар достығы университеті» ЖБ ФМАБМ

² «Мәскеу қаласының Денсаулық сақтау департаментінің Н.Э. Бауман атындағы № 29 Қалалық клиникалық ауруханасы» Мәскеу қаласының мемлекеттік бюджеттік денсаулық сақтау мекемесі

³ «МедИнСервис» (Nova Clinic Репродукция және генетика орталығы)
Ресей, Мәскеу

Мақалада аналық жыныс безі эндометриозының қайта дамуының қауіп-қатер факторлары мен механизмдері, сондай-ақ генетикалық және молекулалық-биологиялық болжау құралдарының көмегімен оларға болжам жасаудың әлеуетті мүмкіндіктері туралы заманауи ұғымдар жинақталған.

Түйін сөздер: эндометриоз, аналық жыныс бездерінің эндометриодтық жьслауықтары, қайталау, қауіп-қатер факторлары, қайталау биомаркерлері, овариалдық резерв.

SUMMARY

OVARIAN ENDOMETRIOSIS: THE MODERN POSSIBILITIES OF RELAPSE PREDICTION

M.R. Orazov¹, M.Z. Abitova¹, M.B. Khamoshina¹, S.V. Volkova¹, D.G. Aryutin^{1,2}, V.B. Shustova³

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Peoples' Friendship University of Russia"

² State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow "City Clinical Hospital No. 29 named after N.E. Bauman of the Moscow City Health Department"

³ "MedInService" (Center for Reproduction and Genetics "Nova Clinic")
Russia, Moscow

The article summarizes the current understanding of risk factors and mechanisms of ovarian endometriosis relapses,

This article summarizes the current understanding of risk factors for relapse, mechanisms of recurrence of endometrioid ovarian cysts, as well as the potential for their prediction using genetic and molecular-biological predictors.

Key words: endometriosis, ovarian endometriomas, recurrence, risk factors, biomarkers of ovarian endometriosis recurrence, ovarian reserve.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН
+79152375292

omekan@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5342-8129>

Хамошина Марина Борисовна

доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН
+79166091668

khamoshina@mail.ru

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1940-4534>

Абитова Марианна Заурбиевна

аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского

университета дружбы народов (МИ РУДН)
+79999635352
abitovamarianna@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2684-5322>

Волкова Снежана Владимировна

аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН
+79264160146
dr.slupus@yandex.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2198-7927>

Арютин Дмитрий Геннадьевич

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН,
заведующий гинекологическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана»
Департамента здравоохранения г. Москвы
+79037729538
aryutin@mail.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0258-8445>
pd0102@mail.ru

Шустова Виктория Борисовна

Врач – акушер-гинеколог Центра репродукции и генетики Nova Clinic
+7 (495) 432-21-64
shustova.vik @yandex.ru