

Научная статья

УДК 618.1

DOI: 10.17816/pmj41656-67

ЭНДОМЕТРИОИДНЫЕ КИСТЫ ЯИЧНИКОВ: ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА

М.А. Киселев^{1}, Н.Б. Репина¹, А.А. Никифоров¹, Л.В. Никифорова¹, М.Н. Дмитриева¹,
А.М. Киселев²*

¹Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,

²Медицинский институт Тамбовского государственного университета
имени Г.Р. Державина, Российская Федерация

ENDOMETRIOID OVARIAN CYSTS: RISK FACTORS FOR RECURRENCE

M.A. Kiselev^{1}, N.B. Repina¹, A.A. Nikiforov¹, L.V. Nikiforova¹, M.N. Dmitrieva¹, A.M. Kiselev²*

¹Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov,

²G.R. Derzhavin Tambov State University, Medical Institute, Russian Federation

Цель. Определить факторы риска рецидива эндометриоидных кист у инфертильных пациенток.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 47 женщин, которых разделили на две группы. В первую группу ($n = 39$) вошли женщины репродуктивного возраста с бесплодием, связанным с эндометриоидными кистами яичников, без рецидива эндометриоидных кист в течение года. Вторая группа ($n = 8$) включала пациенток репродуктивного возраста с бесплодием, у которых в том же временном интервале наблюдался рецидив эндометриоидных кист. В predeterminedенные сроки (до операции, на 10-й день после операции, а также через 6 и 12 месяцев) у всех пациенток осуществлялся забор крови для анализа. В дальнейшем в плазме крови определялись уровни АХИН-1 и гаптоглобина.

Результаты. Выявлены факторы риска рецидива эндометриоидных кист яичников: более молодой возраст 28,5 (27,5–31,5) года, дисменорея, двусторонний характер поражения, размер кист 5 (4–6) см,

© Киселев М.А., Репина Н.Б., Никифоров А.А., Никифорова Л.В., Дмитриева М.Н., Киселев А.М., 2024

тел. +7 930 471 35 86

e-mail: michail.kiselev@mail.ru

[Киселев М.А. (*contact person) – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, акушер-гинеколог, SPIN: 7098-2877, ORCID: 0000-0002-8294-9038; Репина Н.Б. – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ORCID: 0000-0001-5916-3574; Никифорова Л.В. – старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, ORCID: 0000-0003-4369-0729; Никифоров А.А. – кандидат медицинских наук, доцент, ORCID: 0000-0002-7364-7687; Дмитриева М.Н. – кандидат педагогических наук, доцент, ORCID: 0000-0003-0915-026X; Киселев А.М. – кандидат медицинских наук, доцент, ORCID: 0000-0002-8288-1395].

© Kiselev M.A., Repina N.B., Nikiforov A.A., Nikiforova L.V., Dmitrieva M.N., Kiselev A.M., 2024

tel. +7 930 471 35 86

e-mail: michail.kiselev@mail.ru

[Kiselev M.A. (*contact person) – Resident of the Department of Obstetrics and Gynecology, Obstetrician-Gynecologist, ORCID: 0000-0002-8294-9038; Repina N.B. – PhD (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID: 0000-0001-5916-3574; Nikiforov A.A. – PhD (Medicine), Associate Professor, ORCID: 0000-0002-7364-7687; Nikiforova L.V. – Senior Researcher of the Central Research Laboratory, ORCID: 0000-0003-4369-0729; Dmitrieva M.N. – PhD (Pedagogy), Associate Professor, ORCID: 0000-0003-0915-026X; Kiselev A.M. – PhD (Medicine), Associate Professor, ORCID: 0000-0002-8288-1395].

а также динамика биомаркеров AXIN-1 и гаптоглобина. Обнаружено статистически достоверное различие по гаптоглобину у пациенток с рецидивирующим течением эндометриоза, отражающее наличие окислительного стресса, спровоцированного ферроптозом в кистах и за их пределами. Было показано, что явление ферроптоза способствует фиброзу не только тканей самого яичника, так и формированию спаечного процесса придатков, который был наиболее выражен в группе рецидива. Высокие концентрации AXIN-1 и его замедленная динамика снижения у пациенток с рецидивом эндометриозных кист отражают агрессивность клеточной пролиферации, минующей апоптоз и ведущей к повторному рецидиву. Комбинация вышеупомянутых биомаркеров показывает также перспективу раннего выявления рецидива эндометриозных кист яичников – 6-й месяц после оперативного вмешательства.

Выводы. Значимыми факторами риска рецидива были определены следующие клинико-анамнестические, интраоперационные и лабораторные данные: более молодой возраст пациенток – 28,5 (27,5–31,5) года, дисменорея, двусторонний характер поражения и размер кист – 5 (4–6) см, а также динамика биомаркеров после оперативного вмешательства. Анализ динамики биомаркеров AXIN-1 и гаптоглобина может служить не только критерием рецидива эндометриозных кист, но и важным аспектом планирования оперативного вмешательства, учитывая выявленную связь со спаечным процессом.

Ключевые слова. Эндометриоз, бесплодие, биомаркеры, AXIN-1, гаптоглобин.

Objective. To determine the risk factors for the recurrence of endometrioid cysts in infertile patients.

Materials and methods. 47 women divided into two distinct groups participated in the study. The first group ($n = 39$) consisted of women of reproductive age with infertility associated with endometrioid ovarian cysts, who experienced no recurrence of these cysts for a year. Conversely, the second group ($n = 8$) comprised infertile women of reproductive age, who had a recurrence of endometrioid cysts within the same timeframe. Blood sampling for analysis was performed in all the participants before the surgery, on the 10th day after the operation, and in 6 and 12 months following the surgery. The concentrations of AXIN-1 and haptoglobin were determined in the blood plasma.

Results. Risk factors for the recurrence of endometrioid ovarian cysts such as young age 28.5 (27.5–31.5), dysmenorrhea, bilateral lesion, cyst size of 5 (4–6) cm, as well as the dynamics of AXIN-1 and haptoglobin biomarkers were revealed in the study. A statistically significant difference in the level of haptoglobin which reflects the presence of oxidative stress provoked by ferroptosis in the cysts and beyond them was determined in patients with recurrent endometriomas. The phenomenon of ferroptosis was shown to contribute to fibrosis of not only the tissues of the ovary itself, but also to the formation of adhesions in the appendages, which was most pronounced in the relapse group. High concentrations of AXIN-1 and its slow dynamics of decline in patients with recurrent endometrioid cysts reflect the aggressiveness of cellular proliferation, bypassing apoptosis and leading to repeated relapse. The combination of the above-mentioned biomarkers is also promising for early detection of recurrence of endometrioid ovarian cysts – 6 months after the surgery.

Conclusion. The following clinical, anamnestic, intraoperative and laboratory data were identified as significant risk factors for the recurrence: patients' younger age of 28.5 (27.5–31.5), dysmenorrhea, bilateral nature of the lesion and cyst size of 5 (4–6) cm, as well as the dynamics of biomarkers after surgery. Analysis of the dynamics of AXIN-1 and haptoglobin biomarkers can be considered not only as a criterion for the recurrence of endometrioid cysts, but also as an important aspect of planning surgical intervention, since the connection with the adhesive process was revealed.

Keywords. Endometriosis, infertility, biomarkers, AXIN-1, haptoglobin.

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз – это состояние, при котором доброкачественная ткань, аналогичная по морфологическим и функциональным

характеристикам эндометрию, разрастается за пределами полости матки [1; 2]. Эндометриоз рассматривается как системное заболевание, оказывающее отрицательное влияние на разные аспекты жизни женщины, а вместе

с длительным периодом дифференциальной диагностики приобретает важную социальную значимость [3]. Данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют, что этим заболеванием страдают около 10 % женщин. Проявление данной патологии в бессимптомном варианте затрудняет возможность адекватной оценки её реальной распространённости [4].

Эндометриоидные кисты яичников встречаются у 44 % пациенток от общего числа больных эндометриозом. Эндометриомы яичников обнаруживаются у 50 % женщин, страдающих бесплодием [5]. Несмотря на доброкачественный характер заболевания, процессы, протекающие в эндометриоме, могут приводить к значительному снижению овуляторного резерва. В исследованиях, проведенных в 2020 г. С. Karadağ et al., было обнаружено, что большие размеры кист и двустороннее поражение способствуют значительному снижению антимюллерового гормона. Другая группа учёных во главе с Z. Тап отметила, что у женщин с эндометриоидными кистами яичников уровень антимюллерового гормона ниже, чем у их ровесников [6–8].

В контексте лечения бесплодия хирургическая стратегия, предполагающая проведение цистэктомии, вызывает определенные дебаты. Сторонники хирургического вмешательства приводят такие аргументы, как восстановление анатомии органов малого таза, уменьшение явлений тазовой боли, вызванных спаечным процессом, а также возможность получения гистологического заключения [9]. Однако ряд исследований свидетельствует о снижении овариального резерва у пациенток после цистэктомии. Согласно проведённым исследованиям, частота рецидивов эндометриомы через два года достигает 21,5 %, а уровень отдалённых рецидивов варьируется от 36 до 50 %. При этом частота повторных операций составляет 16,2 % [10; 11].

Учитывая все эти факторы, возникает настоятельная необходимость в развитии ранней неинвазивной диагностики эндометриоза. Несмотря на значительное количество исследований, посвящённых биомаркерной диагностике эндометриоза, на сегодняшний день в мире не существует ни одного одобренного биомаркера для использования. В последние несколько лет активно изучаются клеточные процессы, происходящие в эндометриоидных кистах, которые могут стать ключевыми для понимания патогенеза эндометриоза. Одним из перспективных биомаркеров эндометриоза, отражающих процессы апоптоза, может являться AXIN-1. AXIN-1 – белок, регулирующий основные клеточные процессы, включая поддержание пролиферации, дифференцировки и запрограммированной гибели клеток. Такое многогранное участие достигается за счет прямой модуляции ключевых сигнальных путей. Большая часть исследований по AXIN-1 посвящена процессам онкогенеза, но в 2020 г. группой шведских ученых было опубликовано исследование, отражающее положительную взаимосвязь эндометриоза и AXIN-1 [12].

Одной из недавно открытых форм регулируемой гибели клеток, отличной от случайной гибели клеток, является ферроптоз [13]. Ферроптоз – железозависимая регулируемая форма некроза, вызванная массивным повреждением мембран за счет перекисного окисления липидов [14; 15]. Сообщается, что в последних исследованиях по эндометриозу процесс ферроптоза и сопутствующее ему состояние – окислительный стресс – обнаружены в эндометриоидных гетеротопиях [16]. Работы по оценке уровня окислительного стресса в перитонеальной жидкости ведутся уже многие годы, но широкого распространения и методик системной оценки до настоящего момента нет [17]. Многообещающими являются исследования биомаркера окислительного стресса гаптог-

лобина [18]. Гаптоглобин – гликопротеин, одна из функций которого предотвращение потери железа из гемоглобина. Окислительный стресс, опосредованный гемолизом, является одним из причинных факторов развития и прогрессирования эндометриоза. Свободный гемоглобин, полученный в результате гемолиза, взаимодействует с гаптоглобином, что приводит к его удалению из системного кровообращения и снижению уровня окислительного стресса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящем проспективном исследовании участвовали 47 пациенток, которых разделили на две группы: без рецидива эндометриозных кист ($n = 39$) и с рецидивом эндометриозных кист ($n = 8$).

Хирургическое лечение осуществлялось эндоскопическим доступом на оборудовании (Karl Storz, Германия). Объем оперативного вмешательства состоял из следующих этапов: диагностическая лапароскопия, эндоскопическая операция сальпингооариолизис, цистэктомия, хромосальпингоскопия. Все протоколы оперативных вмешательств были проанализированы в соответствии с классификацией (эндометриозные кисты яичников), представленной в клинических рекомендациях по эндометриозу от 2024 г. Материалы, полученные в ходе оперативного вмешательства, обязательно направлялись на гистологическое исследование. Для подробного анализа у всех исследуемых пациенток был тщательно собран анамнез, проведены общий и гинекологический осмотры. В рамках исследования использовались клинико-лабораторные методы диагностики, а также динамическое ультразвуковое исследование органов малого таза. При необходимости применялись дополнительные методы обследования и консультации спе-

циалистов. Критерии включения в исследование: репродуктивный возраст пациенток (20–43 лет), установленный диагноз эндометриозных кист яичников и бесплодие. Критерии исключения из группы: беременность, психические нарушения, злокачественные новообразования, эндокринные заболевания; системные воспалительные заболевания, острые воспалительные заболевания малого таза; пациентки, принимающие глюкокортикостероиды и цитостатики. У всех пациенток в регламентированные сроки проводился забор крови из периферической вены на AXIN-1 и гаптоглобин в пробирку с ЭДТА. Для анализа уровней AXIN-1 и гаптоглобина использовалась плазма, которая получалась в результате центрифугирования цельной крови в пробирках с ЭДТА. Уровни AXIN-1 были определены с использованием метода иммуноферментного анализа (ИФА) с применением набора реагентов SEC191Hu ELISA Kit for Axis Inhibition Protein (AXIN), разработанного компанией CLOUD-CLONE CORP, США. Уровень гаптоглобина оценивался на тест-системе Human Haptoglobin ELISA Kit, фирма-производитель Assaypro LLC, США. В установленные сроки проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза: до операции, через 6 и 12 месяцев после операции. В случае выявления образования более 2 см с сонографическими признаками эндометриозных кист ситуация воспринималась как рецидив эндометриозной кисты.

Исследование получило одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 09.11.2021). Все участницы подписали письменное информированное согласие, подтверждая своё согласие на участие в исследовании.

Для анализа и обработки количественных данных применялось программное обеспечение Statistica 10.0, разработанное компанией StatSoft Inc., США.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлена клинико-анамнестическая характеристика пациенток с бесплодием, связанным с эндометриоидными кистами яичников, с рецидивом и без рецидива. Возраст, начало менструаций, продолжительность и регулярность менструального цикла, а также продолжительность бесплодия представлены в формате медианы и интерквартильного размаха, для анализа данных был использован *U*-тест Манна – Уитни. Соматические заболевания, наследственная предрасположенность, болезненность менструации, гинекологические заболевания и распределение по типам бесплодия (первичное и вторичное) представлены в виде процентного соотношения и абсолютного числа пациенток, для анализа применён χ^2 -тест.

Анализ данных, представленных в табл. 1, показал, что пациентки из группы рецидива моложе (28,5 (27,5–31,5) года), чем пациентки без рецидива. В обеих группах определяется достаточно высокая частота соматической патологии. В группе пациенток без рецидива эндометриоидных кист частота соматической патологии составила 32,5 % (12 пациенток). Распределение соматической патологии: хронический гастрит – 30 % (7 пациенток), артериальная гипертензия – 4 % (одна пациентка), расстройство вегетативной нервной системы – 17 % (4), мигрень – 9 % (2), хронический холецистит – 13 % (3), хронический бронхит – 9 % (2), варикозная болезнь вен нижних конечностей – 9 % (2), хронический пиелонефрит – 9 % (2). Частота соматической патологии в группе рецидива составила 25 % (2 пациентки) со следующим распределением: хронический гастрит –

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациенток

| Параметр | Группа | | Значение <i>p</i> |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| | бесплодие, обусловленное эндометриоидными кистами яичников и не сопровождающееся рецидивом (<i>n</i> = 39) | бесплодие, связанное с эндометриоидными кистами яичников, с рецидивом (<i>n</i> = 8) | |
| Возраст, лет * | 32 (28–35) | 28,5 (27,5–31,5) | 0,057 |
| Соматические заболевания** | 32,5 % (13) | 25 % (2) | 0,646 |
| Наследственность** | 30,7 % (12) | 25 % (2) | 0,746 |
| Первая менструация, возраст начала, лет * | 13 (12,75–14) | 13 (12,75–14) | 0,998 |
| Менструальный цикл, сут * | 28 (28–28) | 28 (28–30) | 0,913 |
| Длительность менструации, сут * | 6 (5–7) | 6 (5–7) | 0,985 |
| Болезненность менструации** | 41 % (16) | 62,5 % (5) | 0,048 |
| Гинекологические заболевания** | 62,5 % (25) | 62,5 % (5) | 0,932 |
| Длительность бесплодия, лет* | 2 (2–3) | 2 (1,75–3,25) | 0,9 |
| Первичное бесплодие** | 48,7 % (18) | 87,5 % (7) | 0,033 |
| Вторичное бесплодие** | 51,3 % (21) | 12,5 % (1) | 0,033 |

Примечание: здесь и в табл. 2: * – данные представлены как медиана и интерквартильный размах, *U*-тест Манна – Уитни; ** – данные представлены как доли пациенток в % и абсолютное число пациенток, χ^2 -тест.

40 % (2), хронический холецистит – 20 % (одна пациентка), мигрень – 20 % (одна пациентка), расстройство вегетативной нервной системы – 20 % (одна пациентка). Статистически достоверных различий по соматической патологии в группах не получено.

При углубленном анализе наследственных факторов не выявлено значимых статистических различий между группами. Однако стоит отметить высокую частоту онкологических заболеваний: в группе без рецидива – 58,8 % (10 пациенток), а в группе с рецидивом – 66,6 % (2). Реже наблюдаются сердечно-сосудистые заболевания: в группе без рецидива – 23,5 % (4 пациентки) и в группе с рецидивом – 33,3 % (одна пациентка). Эндокринные нарушения в группе без рецидива составляют 17,6 % (3). Ни в одном из проанализированных параметров – возраст менархе, продолжительность менструального цикла, длительность менструаций, наличие гинекологических заболеваний и продолжительность бесплодия – статистически значимые различия не были обнаружены ($p > 0,05$).

В обеих группах встречалась высокая частота дисменореи. Нами было обнаружена статистически достоверная разница ($p < 0,05$) между группами, в группе рецидива чаще встречается дисменорея: частота встречае-

мости составила 62,5 % (5) против 41 % (16) в группе без рецидива. При анализе структуры бесплодия частота первичного бесплодия в группе рецидива составила 87,5 % (7), а в группе без рецидива – 48,7 % (18), $p < 0,05$.

В табл. 2 приведены данные об интраоперационных характеристиках пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриоидными кистами яичников, сравниваемые между группами с рецидивом и без рецидива эндометриоидных кист. Установлено, что в группе с рецидивом значительно чаще встречается двустороннее поражение яичников, а также размеры кист в этой группе больше 5 (4–6) см, по сравнению с соответствующими данными группы без рецидива. При анализе стадий эндометриоидных кист, согласно классификации, представленной в клинических рекомендациях по эндометриозу, выяснилось, что 62,5 % случаев в группе с рецидивом соответствуют 3-й стадии заболевания, тогда как в группе без рецидива этот показатель составляет 17,9 %. Таким образом, в группе рецидива чаще встречается 3-я стадия эндометриоза яичников, в то время как группа без рецидива представлена в основном 2-й стадией. Пациентки с 1-й и 4-й стадией отсутствовали в исследовании.

Таблица 2

Характеристика интраоперационная

| Показатель | Группа | | Значение p |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| | бесплодие, ассоциированное с эндометриоидными кистами яичников, без рецидива, $n = 39$ | бесплодие, ассоциированное с эндометриоидными кистами яичников, с рецидивом, $n = 8$ | |
| Одностороннее поражение** | 82,1 % (32) | 37,5 % (3) | 0,009 |
| Двустороннее поражение** | 17,9 % (7) | 62,5 % (5) | 0,009 |
| Размер кисты, см* | 4,5 (3–5) | 5 (4–6) | 0,0078 |
| Вторая стадия** | 82,1 % (32) | 37,5 % (3) | 0,009 |
| Третья стадия** | 17,9 % (7) | 62,5 % (5) | 0,009 |
| Длительность операции, мин* | 50 (40–70) | 45 (40–70) | 0,854 |

Следующим этапом исследования явилось сравнение групп по соотношению и динамике замеров биомаркеров гаптоглобина, АХИН-1 у пациенток двух групп. Для проверки гипотезы о равенстве (различии) значений биомаркеров между независимыми группами использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. С целью сравнения показателей биомаркеров в предоперационном и постоперационном периоде было выполнено межгрупповое сравнение по непараметрическому критерию Вилкоксона.

На рис. 1 представлены межгрупповые и внутригрупповые сравнения по уровню гаптоглобина в группах с бесплодием, ассоциированным с эндометриоидными кистами без рецидива и с рецидивом. Следует отметить, что уже первый забор показывает статистически значимые различия – в группе рецидива уровень гаптоглобина имеет значения ниже, чем в группе без рецидива ($p < 0,05$). Было обнаружено, что группа с рецидивом имеет более медленную динамику восстановления гаптоглобина после операции. В груп-

пе с рецидивом при проведении внутригруппового сравнения к шестому месяцу после операции статистически достоверная динамика отсутствует ($p > 0,05$). При проведении межгруппового сравнения обнаружено статистически достоверное различие ($p < 0,05$) на каждом временном промежутке.

Рисунок 2 демонстрирует внутригрупповые и межгрупповые сравнения по уровню АХИН-1 в группах пациенток с бесплодием, связанным с эндометриоидными кистами, как без рецидива, так и с рецидивом. Все четыре измерения имеют статистически значимые различия между группами с рецидивом и без рецидива ($p < 0,05$). В группе с рецидивом были зафиксированы более высокие уровни АХИН-1. При анализе динамики уровня АХИН-1 наблюдается статистически значимая динамика в группе без рецидива ($p > 0,05$), которая отсутствует в группе с рецидивом ($p < 0,05$). Подробное изучение динамики показывает её отсутствие на третий и четвёртый период забора АХИН-1, то есть на шестой и двенадцатый месяц исследования.

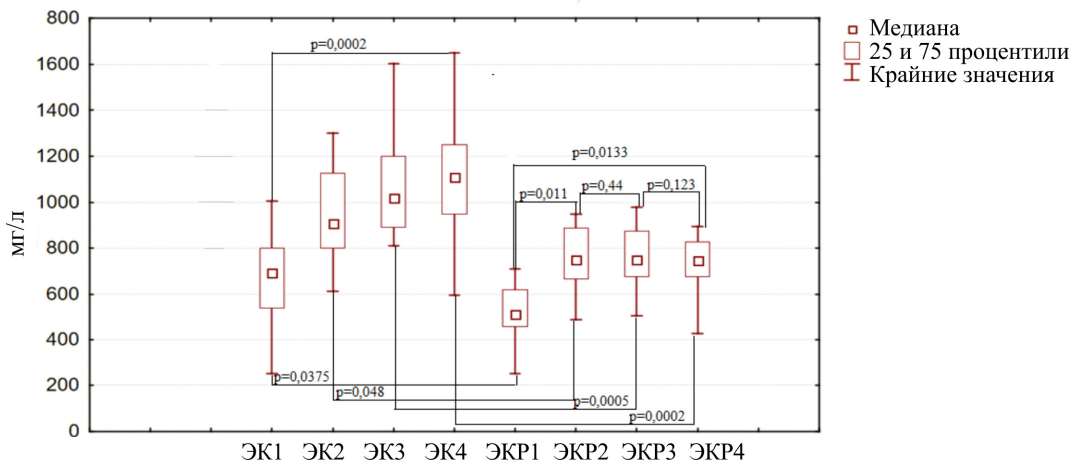


Рис. 1. Сравнение уровней гаптоглобина у пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриоидными кистами яичников без рецидива и с рецидивом эндометриоидных кист. Примечание: здесь и в рис. 2: ЭК1 – до операции без рецидива; ЭК2 – 10-е сутки после операции без рецидива; ЭК3 – шесть месяцев после операции без рецидива; ЭК4 – 12 месяцев после операции без рецидива; ЭКР1 – до операции с рецидивом; ЭКР2 – 10-е сутки после операции с рецидивом; ЭКР3 – шесть месяцев после операции с рецидивом; ЭКР4 – 12 месяцев после операции с рецидивом

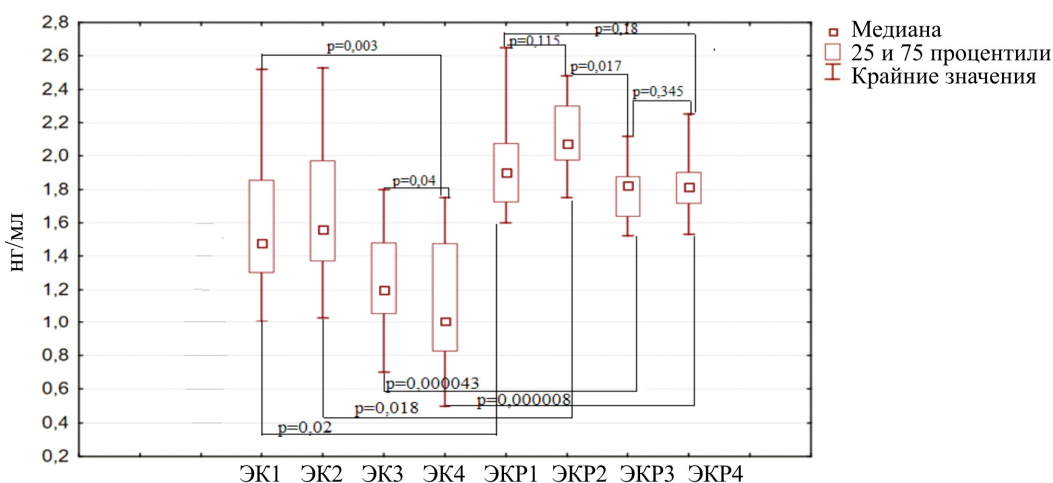


Рис. 2. Сравнительный анализ уровней AXIN-1 у пациентов с бесплодием, вызванным эндометриоидными кистами яичников, без рецидива и с рецидивом этих кист

Насущной проблемой практической медицины является изучение рецидива эндометриоидных кист яичников как фактора, непосредственно воздействующего на репродуктивный потенциал женщины. Длительное время активно обсуждается проблема о периперационных факторах риска рецидива эндометриоидных кист яичников, но до настоящего момента вопрос остается открытым.

Ранее китайские ученые обнаружили, что такие критерии, как возраст, дисменорея и размер эндометриоидных кист, являются факторами риска эндометриоидных кист [19]. В другом исследовании группа отечественных ученых подвергла сомнению критерии возраста и дисменорею [20]. Проанализировав клинико-anamnestические характеристики пациенток с рецидивом эндометриоидных кист яичников, мы выявили общие факторы риска: возраст 28,5 года (в пределах от 27,5 до 31,5 года), дисменорея, размеры кист 5 см (4–6 см). По результатам нашего исследования выявлено, что при оценке рецидива необходимо учитывать также двусторонний характер поражения, обнаруженный в группе рецидива в 62,5%. Таким образом, пациентки с двусторонним

поражением имеют больший риск рецидивирования эндометриоидных кист, чем пациентки с односторонним поражением.

В проведенном исследовании мы основывались на патогенетических процессах, протекающих в эндометриоидных кистах яичников, таких как окислительный стресс и апоптоз.

Использование AXIN-1 в дифференциальной диагностике эндометриоза обсуждалось в немногочисленных работах М. Ек, К. Dihm, но широкого распространения не получило [21]. Нами была предпринята попытка применения AXIN-1 для прогнозирования рецидива эндометриоидных кист яичников. Обнаружено, что у пациентов с рецидивом эндометриоидных кист яичников до операции статистически более высокие показатели AXIN-1, что, вероятно, связано с компенсаторной необходимостью в апоптозе патологических клеток. В группе с рецидивом была зафиксирована статистически значимо более медленная динамика снижения уровня AXIN-1. Уже к шестому месяцу после операции это может указывать на начало рецидива.

Хроническое течение эндометриоза с повторяющимися кровоизлияниями в по-

лость кист ведёт к истощению гаптоглобина, необходимого для утилизации железа и компенсации окислительного стресса [22; 23]. Таким образом, уровни гаптоглобина являются отражением процесса ферроптоза, протекающего в эндометриоидных кистах и окружающей ее среде. В исследовании было обнаружено, что пациентки с рецидивирующими кистами яичников исходно имеют статистически более низкие показатели гаптоглобина, связанные с выраженным истощением антиоксидантных систем. После операции в группе рецидива на шестой месяц исследования обнаруживается статистически достоверно более медленная тенденция к восстановлению гаптоглобина, что может говорить о начале рецидива заболевания.

В недавнем исследовании китайских ученых, включая Y. Zhang и X. Liu, была установлена связь между ферроптозом и процессом фиброобразования. Как уже известно, фиброз играет ключевую роль в формировании спаечного процесса [24]. Таким образом, ферроптоз имеет особое значение для формирования капсулы кисты и образования спаек вокруг эндометриоидной кисты. Данный механизм четко прослеживается в нашем исследовании, особенно в группе с рецидивом кист яичников, которые с высокой частотой имеют двустороннее поражение и, как следствие, более высокую стадию и выраженный спаечный процесс.

Взаимодействие двух вышеописанных процессов, вероятно, составляет важную основу рецидивирования эндометриоидных кист. В недавних исследованиях было обнаружено, что клетки в эндометриоидных поражениях имеют устойчивость к ферроптозу, что позволяет им выживать в условиях выраженного окислительного стресса [25; 26]. Наше исследование показывает, что рецидивирующие эндометриоидные кисты имеют более агрессивную структурную единицу, способную избежать как минимум

двух механизмов, направленных на апоптоз клетки.

Настоящее исследование показывает возможность использования биомаркеров AXIN-1 и гаптоглобина в ранней диагностике рецидива, в период до возможной визуализации кист с помощью инструментальных методов диагностики – УЗИ органов малого таза. Второй важной находкой явилась связь окислительного стресса, выраженного через гаптоглобин, со стадиями эндометриоза яичников и тяжестью спаечного процесса соответственно.

Выводы

Полученные результаты отражают наличие у пациенток с эндометриоидными кистами яичников окислительного стресса и дефектов регуляции процессов апоптоза, приводящих к нарушениям тканевого гомеостаза и носящих системный характер.

В исследовании показана статистически достоверная связь биомаркеров AXIN-1 и гаптоглобина с эндометриоидными кистами яичников, а также обнаружена их предикторная роль в случаях рецидива эндометриом. Выявлены факторы риска рецидива эндометриоидных кист после операции. К числу этих факторов относятся более молодой возраст (28,5 (27,5–31,5) года), наличие дисменореи, двусторонние кисты яичников, размеры эндометриоидных кист, а также повышенные значения AXIN-1 и сниженные уровни гаптоглобина. Таким образом, результаты работы отражают перспективность использования AXIN-1 и гаптоглобина в создании индивидуального плана прогнозирования лечения и профилактики рецидива эндометриоидных кист яичников, что, в свою очередь, окажет положительное влияние на качество жизни и фертильность пациенток с эндометриоидными кистами яичников.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК /
REFERENCES**

1. Межлумова Н.А., Бобров М.Ю., Адамян Л.В. Биомаркеры эндометриоза: проблемы и возможности ранней диагностики рецидивов заболевания (обзор литературы). *Проблемы репродукции* 2018; 24 (6): 139–148. DOI: 10.17116/repro201824061139 / *Mezhlumova N.A., Bobrov M.Yu., Adamyan L.V.* Biomarkers of endometriosis: problems and possibilities of early diagnosis of relapses of the disease (literature review). *Problemy reproduktsii* 2018; 24 (6): 139–148. DOI: 10.17116/repro201824061139 (in Russian).
2. Баклыгина Е.А., Пчелинцев В.В., Маркин А.В. Эндометриоз передней брюшной стенки: серия клинических случаев. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова* 2024; 32 (1): 93–102. DOI: 10.17816/PAVLOVJ109638 / *Baklygina E.A., Pchelintsev V.V., Markin A.V.* Anterior Abdominal Wall Endometriosis: A Series of Case Reports. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald* 2024; 32 (1): 93–102. DOI: 10.17816/PAVLOVJ109638 (in Russian).
3. Beloshevski B., Shimsby-Kramer M., Yekutieli M., Levinsohn-Tavor O., Eisenberg N., Smorgick N. Delayed diagnosis and treatment of adolescents and young women with suspected endometriosis. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction* 2024; 53 (3): 102737. DOI: 10.1016/j.jogoh.2024.102737
4. Яковенко А.С., Мурашко К.Л., Беляковский В.Н., Яковенко Е.П. Эндометриоз пупочного кольца. *Проблемы здоровья и экологии* 2023; 20 (2): 141–145. DOI: 10.51523/2708-6011.2023-20-2-18 / *Yakovenko A.S., Murashko K.L., Belyakovsky V.N., Yakovenko E.P.* Endometriosis of the umbilical ring. *Health and Ecology Issues* 2023; 20 (2): 141–145. DOI: 10.51523/2708-6011.2023-20-2-18 (in Russian).
5. Mifsud J.M., Pellegrini L., Cozzolino M. Oocyte Cryopreservation in Women with Ovarian Endometriosis. *Journal of clinical medicine* 2023; 12 (21): 6767. DOI: 10.3390/jcm12216767
6. Younis J.S., Shapso N., Ben-Sira Y., Nelson S.M., Izbaki I. Endometrioma surgery—a systematic review and meta-analysis of the effect on antral follicle count and anti-Müllerian hormone. *American journal of obstetrics and gynecology* 2022; 226 (1): 33–51.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.06.102
7. Karadağ C., Yoldemir T., Demircan Karadağ S., Turgut A. The effects of endometrioma size and bilaterality on ovarian reserve. *Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology* 2020; 40 (4): 531–536. DOI: 10.1080/01443615.2019.1633518
8. Tan Z., Gong X., Li Y., Hung S.W., Huang J., Wang C.C., Chung J.P.W. Impacts of endometrioma on ovarian aging from basic science to clinical management. *Frontiers in endocrinology* 2023; 13: 1073261. DOI: 10.3389/fendo.2022.1073261
9. Baraki D., Richards E.G., Falcone T. Treatment of endometriomas: Surgical approaches and the impact on ovarian reserve, recurrence, and spontaneous pregnancy. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynecology* 2024; 92: 102449. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102449
10. Del Forno S., Cofano M., Degli Esposti E., Manzara F., Lenzi J., Raimondo D., Arena A., Paradisi R., Casadio P., Seracchioli R. Long-Term Medical Therapy after Laparoscopic Excision of Ovarian Endometriomas: Can We Reduce and Predict the Risk of Recurrence? *Gynecologic and obstetric investigation* 2021; 86 (1–2): 170–176. DOI: 10.1159/000514310
11. Wacharachawana S., Phaliwong P., Prommas S., Smanchat B., Bhamaraprawatana K., Suwannarurk K. Recurrence Rate and Risk Factors for the Recurrence of Ovarian Endometrio-

- sis after Laparoscopic Ovarian Cystectomy. *BioMed research international* 2021; 6679641. DOI: 10.1155/2021/6679641
12. *Dibm K., Ek M., Roth B., Ohlsson B.* Plasma AXIN1 expression exhibit negative correlations with inflammatory biomarkers and is associated with gastrointestinal symptoms in endometriosis. *Biomedical reports* 2020; 12 (5): 211–221. DOI: 10.3892/br.2020.1282
13. *Tang D., Kang R., Bergbe T.V., Vandenaabeele P., Kroemer G.* The molecular machinery of regulated cell death. *Cell research* 2019; 29 (5): 347–364. DOI: 10.1038/s41422-019-0164-5
14. *Li Y., He Y., Cheng W., Zhou Z., Ni Z., Yu C.* Double-edged roles of ferroptosis in endometriosis and endometriosis-related infertility. *Cell death discovery* 2023; 9 (1): 306. DOI: 10.1038/s41420-023-01606-8
15. *Stockwell B.R., Jiang X., Gu W.* Emerging Mechanisms and Disease Relevance of Ferroptosis. *Trends in cell biology* 2020; 30 (6): 478–490. DOI: 10.1016/j.tcb.2020.02.009
16. *Li G., Lin Y., Zhang Y., Gu N., Yang B., Shan S., Liu N., Ouyang J., Yang Y., Sun F., Xu H.* Endometrial stromal cell ferroptosis promotes angiogenesis in endometriosis. *Cell death discovery* 2022; 8 (1): 29. DOI: 10.1038/s41420-022-00821-z
17. *Santulli P., Chouzenoux S., Fiorese M., Marcellin L., Lemarechal H., Millischer A.E., Bateau F., Borderie D., Chapron C.* Protein oxidative stress markers in peritoneal fluids of women with deep infiltrating endometriosis are increased. *Human reproduction (Oxford, England)* 2015; 30 (1): 49–60. DOI: 10.1093/humrep/deu290
18. *Кудрявцева Е.В., Геец А.В., Мангилева Я.А., Чижова А.В., Пацюк О.В.* Современные неинвазивные методы диагностики эндометриоза. *Уральский медицинский журнал* 2023; 22 (4): 140–147 / *Kudryavtseva E.V., Geets A.V., Mangileva Ya.A., Chizhova A.V., Patsyuk O.V.* Modern non-invasive diagnosis of endometriosis. *Ural Medical Journal* 2023; 22 (4): 140–147. DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-4-140-147 (in Russian).
19. *Jiang D., Zhang X., Shi J., Tao D., Nie X.* Risk factors for ovarian endometrioma recurrence following surgical excision: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2021; 304 (3): 589–598. DOI: 10.1007/s00404-021-06129-0
20. *Качалина Т.С., Богатова М.Е., Кузнецов С.С., Лазукин В.Ф.* Факторы риска рецидива эндометриозных кист яичников после хирургического лечения: ретроспективное когортное исследование. *Сеченовский вестник* 2020; 11 (4): 60–71 / *Kachalina T.S., Bogatova M.E., Kuznetsov S.S., Lazukin V.F.* Risk factors for recurrence of ovarian endometriomas after surgical treatment: retrospective cohort study. *Sechenov Medical Journal* 2020; 11 (4): 60–71. DOI: 10.47093/2218-7332.2020.11.4.60-71 (in Russian).
21. *Ek M., Roth B., Engström G., Ohlsson B.* AXIN1 in Plasma or Serum Is a Potential New Biomarker for Endometriosis. *International journal of molecular sciences* 2019; 20 (1): 189. DOI: 10.3390/ijms20010189
22. *Ni C., Li D.* Ferroptosis and oxidative stress in endometriosis: A systematic review of the literature. *Medicine* 2024; 103 (11): e37421. DOI: 10.1097/MD.00000000000037421
23. *Dong X., Xu L., Wang S., Jiao X., Yan S., Huang Y., Yuan M., Wang G.* Endometrial stromal cell autophagy-dependent ferroptosis caused by iron overload in ovarian endometriosis is inhibited by the ATF4-xCT pathway. *Molecular human reproduction* 2023; 30 (1): gaad046. DOI: 10.1093/molehr/gaad046
24. *Zhang Y., Liu X., Deng M., Xu C., Zhang Y., Wu D., Tang F., Yang R., Miao J.* Ferroptosis induced by iron overload promotes fibrosis in ovarian endometriosis and is related to subpopulations of endometrial stromal cells. *Frontiers in Pharmacology* 2022; 13: 930614. DOI: 10.3389/fphar.2022.930614. PMID: 36120348; PMCID: PMC9478936.

25. Scutiero G., Iannone P., Bernardi G., Bonaccorsi G., Spadaro S., Volta C.A., Greco P., Nappi L. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017; 2017: 7265238. DOI: 10.1155/2017/7265238

26. Ng S.W., Norwitz S.G., Taylor H.S., Norwitz E.R. Endometriosis: The Role of Iron Overload and Ferroptosis. *Reproductive Sciences* 2020; 27: 1383–1390. DOI: 10.1007/s43032-020-00164-z

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов:

Киселев М.А. – концепция и дизайн исследования, статистический анализ, анализ и интерпретация данных, написание текста.

Репина Н.Б. – концепция и дизайн исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания работы, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Никифоров А.А., Никифорова Л.В. – лабораторная диагностика.

Дмитриева М.Н. – статистический анализ, анализ и интерпретация данных.

Киселев А.М. – статистический анализ, анализ и интерпретация данных.

Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Поступила: 22.08.2024

Одобрена: 27.09.2024

Принята к публикации: 28.11.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Эндометриоидные кисты яичников: факторы риска рецидива / М.А. Киселев, Н.Б. Репина, А.А. Никифоров, Л.В. Никифорова, М.Н. Дмитриева, А.М. Киселев // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 6. – С. 56–67. DOI: 10.17816/pmj41656-67

Please cite this article in English as: Kiselev M.A., Repina N.B., Nikiforov A.A., Nikiforova L.V., Dmitrieva M.N., Kiselev A.M. Endometrioid ovarian cysts: risk factors for recurrence. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 6, pp. 56-67. DOI: 10.17816/pmj41656-67