

---

## РЕАБИЛИТАЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

**И.С. Опарин, И.Д. Троценко, А.О. Духин**

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии

Медицинский факультет

Российский университет дружбы народов

*ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198*

В настоящее исследование включены 155 пациенток репродуктивного возраста с распространенными формами наружного генитального эндометриоза. Разработанный алгоритм лечения позволил улучшить репродуктивное здоровье после лечения этого заболевания.

**Ключевые слова:** эндометриозная болезнь, патогенез.

В последние годы как в Российской Федерации, так и за рубежом наблюдается неуклонный рост заболеваемости женского населения эндометриозной болезнью (ЭБ), который происходит в основном за счет увеличения частоты распространенных (III—IV ст. по r-AFS, 1996) форм на 67% и сопровождается омоложением контингента больных со значительным угнетением репродуктивной функции [1—8].

На сегодняшний день достаточно глубоко изучены особенности эпидемиологии, патогенеза, клинического течения ЭБ, уже дан частичный ответ на вопрос генетической детерминированности этого тяжелого заболевания [7]. В свете указанных научных достижений, наиболее перспективными в плане выявления ключевых механизмов возникновения, прогрессирования и прогнозирования течения эндометриоза нам представляется изучение экспрессии генов и их взаимосвязи с манифестацией и прогрессированием этого тяжелого заболевания.

**Цель исследования:** оптимизировать лечебно-диагностический алгоритм, направленный на улучшение репродуктивного здоровья женщин после хирургического лечения распространенных форм наружного генитального эндометриоза.

**Материалы и методы.** В ходе исследования было проспективно изучено репродуктивное здоровье у 155 пациенток после хирургического лечения по поводу распространенных форм наружного генитального эндометриоза.

Критериями включения в исследование являлись: репродуктивный возраст, наружный генитальный эндометриоз III—IV степени согласно классификации Американского общества фертильности (1996), подтвержденный интраоперационно и гистологически, оперативное лечение лапароскопическим доступом.

Критериями исключения из исследования были: оперативное пособие, исключающее в последующем возможность самостоятельной реализации репродуктивной функции, отказ от послеоперационного наблюдения либо время послеоперационного наблюдения менее 1 года.

После оперативного лечения и гистологического подтверждения диагноза все пациентки были разделены на четыре группы: три основные группы, формирова-

ние которых производилось при помощи рандомизации, различающиеся по получаемой в послеоперационном периоде адьювантной терапии, и группы контроля. Пациентки I группы ( $n = 41$ ) получали в послеоперационном периоде аГнРГ, пациентки II группы ( $n = 38$ ) — диеногест, пациентки III группы ( $n = 39$ ) — левоноргестрел. Из женщин, которые по каким-либо причинам отказались от адьювантной терапии, была сформирована группа контроля ( $n = 37$ ). Пациентки всех групп достоверно не отличались по возрасту, социальному статусу, паритету, гинекологической и соматической заболеваемости.

Одной из задач настоящего исследования был сравнительный анализ экспрессии генов в образцах эктопического эндометрия, забор образцов которого выполнялся интраоперационно, и эутопического эндометрия, полученного методом аспирации из полости матки у практически здоровых женщин в пролиферативную фазу менструального цикла, при клинико-лабораторном обследовании которых в ходе регулярного осмотра было вынесено заключение «гинекологических заболеваний не выявлено», не применяющих гормональную контрацепцию.

Анализ уровня экспрессии генов осуществлялся на основании количественного измерения мРНК методом ПЦР с обратной транскрипцией. В основе выбора генов для определения уровня экспрессии мРНК лежала оценка их функциональной активности как в рамках контроля фундаментальных процессов пролиферации и апоптоза, так и в отношении более специфических механизмов, в частности, участие в эстроген- и прогестерон-опосредованных сигнальных каскадах.

В итоге для исследования были отобраны функционально активные гены, объединенные в кластеры контроля пролиферации апоптоза, клеточные рецепторы, гены межклеточных взаимодействий, маркер макрофагов, отражающие закономерности изменений клеточной активности в различных тканях и при различных патологических состояниях (табл. 1).

Таблица 1

Список исследованных генов с кратким описанием их функции

Кластер	Ген	Функция
Пролиферация	<i>K167</i>	маркер клеточной пролиферации. экспрессируется в фазы G1, S, G2, M и не экспрессируется в G0
	<i>STK15 (AURKA)</i>	кодирует серин-треонин киназу 6, участвующую в регуляции формирования веретена деления
	<i>CCNB1</i>	кодирует белок цикли В1 семейства циклинов, контролирующей смену фаз клеточного цикла. Активация комплекса циклин В-Cdk2 необходима для перехода фаз G2/M
	<i>PTEN</i>	кодирует белок с фосфатазной активностью, фосфорилирующий молекулярные мишени пролиферативного каскада Akt/PKB, чем и объясняются его антипролиферативные свойства как опухолевого супрессора
	<i>MIC</i>	кодирует фактор транскрипции, участвующий в ремоделировании гистоновых белков и активации транскрипции большого количества генов
	<i>CCND</i>	кодирует белок циклин D1 семейства циклинов, контролирующей смену фаз клеточного цикла. Активация комплекса циклин D-Cdk4/ Cdk6 необходима для перехода фаз G1/S
	<i>MYBL2</i>	кодирует фактор транскрипции, участвующий, в частности, в активации циклина D1 в S-фазе клеточного цикла

Кластер	Ген	Функция
Апоптоз	<i>BCL2</i>	кодированный белок обладает антиапоптотической активностью. Образуя комплекс с белком BAG, блокирует выделение цитохрома С из межмембранного пространства митохондрии
	<i>BAX</i>	белок этого гена положительно регулирует высвобождение цитохрома С и по сути является антагонистом <i>BCL2</i> и <i>BAG</i>
	<i>BAG</i>	коактиватор <i>BCL2</i> , обладающий антиапоптотическими свойствами
	<i>NDRG1</i>	кодированный белок, необходимый для р53 опосредованной активации каспаз, чем и объясняются его выраженные проапоптотические свойства
	<i>BIRC5</i>	кодированный белок семейства ингибиторов апоптоза, непосредственно ингибирующий каспазы — мощный ингибитор апоптоза
	<i>TERT</i>	кодированный обратную транскриптазу теломеразы, фермент, необходимый для репликации концевых (теломерных) фрагментов хромосом
Клеточная дифференцировка	<i>ESR</i>	кодированный рецептор эстрогена альфа
	<i>PGR</i>	кодированный рецептор прогестерона А
Межклеточные взаимодействия	<i>MMP11</i>	кодированный матриксную металлопротеиназу, участвующую в разрушении межклеточного матрикса
	<i>CTSL2</i>	кодированный белок катепсин с высокой пептидазной активностью
Матрикс	<i>CD68</i>	гликопротеин, экспрессируемый моноцитами/макрофагами

**Результаты и обсуждение.** При сравнительном анализе экспрессии генов в образцах эктопического и эутопического эндометрия статистически значимые отличия были обнаружены для экспрессии генов маркеров пролиферации *MYC* и *CCND*, ингибитора пролиферации гена *PTEN*, ингибитора апоптоза *BCL2*, рецептора прогестерона *PGR* и маркера активации макрофагов *CD68*; уровень экспрессии всех этих генов был статистически значимо выше в образцах эктопического эндометрия.

Также была отмечена тенденция в отношении более высокого уровня экспрессии ингибитора апоптоза, *BCL2*-ассоциированного гена *BAG1* и гена *CTSL2*, входящего в кластер генов межклеточных взаимодействий.

Проведенный анализ говорит о статистически значимом различии функций, описывающих распределения уровня экспрессии генов в образцах эктопического и эутопического эндометрия.

В ходе проспективного наблюдения пациенток, планирующих беременность, после лечения в течение 2 лет после операции беременность наступила самостоятельно у 43 пациенток, что составило 44,3%. Так, в группе пациенток, получавших адьювантную терапию лейпролерином, самостоятельно забеременели 14 женщин (51,9%), получавших диеногест — 11 пациенток (47,8%), левоноргестрел — 13 женщин (48,2%), а в группе контроля — 5 (25,0%).

Частота самостоятельного наступления беременности среди лиц, вошедших в группу контроля, была достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже по сравнению с остальными группами. В то же время достоверных различий этого показателя среди женщин других групп не выявлено. Всем женщинам с неудовлетворительным результатом в самостоятельном наступлении беременности было предложено прибегнуть к помощи вспомогательных репродуктивных технологий.

Таким образом, различные варианты комплексного лечения распространенных форм наружного генитального эндометриоза имеют сопоставимую эффективность с позиции восстановления репродуктивной функции и улучшения качества жизни, которая достоверно выше по сравнению с исключительно хирургической тактикой ведения. При этом наступление беременности наиболее вероятно спустя 1 год после оперативного лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Adamyan L.V., Zaratianc O.V., Maksimova Yu.V., Arslanian K.N., Sonova M.M., Loginova O.N., Murdalova, Z.Ch, Zarubina I.P.* Proliferative activity of èktopicheskogo and èutopicheskogo of the endometrium at various locations of endometriosis: what's new? // New technologies in diagnosis and treatment of gynecological diseases. — Moscow, 2010. — P. 150—151.
- [2] *Barri P.N., Coroleu B., Tur R., Barri-Soldevila P.N., Rodríguez I.* Endometriosis-associated infertility: surgery and IVF, a comprehensive therapeutic approach // *Reprod Biomed Online*. — 2010. — Aug; 21(2). P. 179—85. Epub 2010 Apr 27.
- [3] *Bedaiwy Mohamed A., Mousa Noha A., Casper Robert F.* Aromatase Inhibitors: Potential Reproductive Implications // *Minimally Invasive Gynecology*. — 2009. — V. 16. — N 5. — P. 533—539.
- [4] *Cosin R., Gilabert-Estellés J., Ramón L.A., Gómez-Lechón M.J., Gilabert J., Chirivella M., Braza-Boils A., España F., Estellés A.* Influence of peritoneal fluid on the expression of angiogenic and proteolytic factors in cultures of endometrial cells from women with endometriosis // *Hum Reprod*. — 2010. — Feb; 25(2). — P. 398—405.
- [5] *Koninckx P.R., Molinas R., Binda M.M.* Prevention of post-operative adhesions // *Problems of reproduction*. — 2009. — № 3. — P. 26—35.
- [6] *Gynaecology. Rukovodstvo to the practical training: a training manual / V.E. Radzinsky.* 3 ed. — Moscow: GEOTAR-media, 2013. — P. 552.
- [7] *Radzinskiy V.E., Duchin A.O.* Women's reproductive health after surgical treatment of gynecological diseases // *Monograph. Publishing House of the Peoples' Friendship University of Russia*. — M., 2004. — P. 174.
- [8] *Sukhikh G.T., Adamyan L.V.* Condition and prospects of the reproductive health of the population of Russia // *Advanced technology in the diagnosis and treatment of gynecological diseases*. — 2007. — P. 5—19.

### REHABILITATION OF REPRODUCTIVE FUNCTION AFTER SURGICAL TREATMENT OF COMMON FORMS OF EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

**I.S. Oparin, I.D. Trocenko, A.O. Dukhin,**

Department of obstetrics and gynecology  
Peoples' Friendship University of Russia  
*Miklucho-Maklay str., 8, Moscow, Russia, 117198*

The study included 155 women of reproductive age with extended forms of genital endometriosis. The developed algorithm of treatment has improved the reproduction health after treatment this disease.

**Key words:** endometriosis, pathogenesis.