Мамедова А.Э., Леваков С.А., Гелашвили А.З., Ильина О.В., Азадова Г.Я.,
Пауков С.В., Лучин И.А.

Эндометриоз и риск развития рака яичников

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет)
(Россия, Москва)

doi: 10.18411/sr-10-08-2021-04

Аннотация

Несмотря на длительные и интенсивные исследования, эндометриоз остаётся одной из основных причин заболеваемости женщин в фертильном возрасте и пременопаузе. Большинство связанных с эндометриозом яичниковых карцином возникает при атипичном эндометриозе яичников. Тем не менее, несмотря на возросшую заболеваемость раком яичников у пациентов с эндометриозом, знания о факторах риска и механизмах развития все ещё не полностью изучены.

Метод. Краткий обзор, обобщающий недавние выводы литературы, извлечённых из баз данных.

Полученные результаты. Здесь рассматриваются и суммируются самые последние знания, касающиеся эндометриоза и рака яичников.

Заключение. Доказательства того, что пациенты с эндометриозом имеют более высокий риск развития рака яичников, убедительны. Однако вопрос о том, насколько высок абсолютный риск развития злокачественной трансформации, не полностью понятен.

Ключевые слова: Эндометриоз, Рак яичников, Иммунный дисбаланс, Неоангиогенез, Апоптоз.

Abstract

Despite lengthy and intensive research, endometriosis remains one of the main causes of morbidity in women of fertile age and premenopausal women. Most endometriosis-related ovarian carcinomas occur in atypical ovarian endometriosis. However, despite the increased incidence of ovarian cancer in patients with endometriosis, knowledge about risk factors and mechanisms of development is still not fully understood.

Methods. A brief overview summarizing recent findings from the literature extracted from databases.

Results. Here, the latest knowledge regarding endometriosis and ovarian cancer is considered and summarized.

Conclusion. The evidence that patients with endometriosis have a higher risk of developing ovarian cancer is strong. However, the question of how high the absolute risk of developing malignant transformation is not fully understood.

Keywords: Endometriosis, Ovarian cancer, Immune imbalance, Neoangiogenesis, Apoptosis.

Эндометриоз является хроническим, эстроген-зависимым, прогрессирующим заболеванием, характеризующимся наличием эндометриоидной ткани, желёз и стромы вне полости матки [1]. Чаще всего поражаются яичники, маточные трубы и тазовая брюшина. Это заболевание связано с имплантацией эндометридно-подобных клеток, сопровождающееся их повышенной пролиферацией и миграцией. Это одна из ведущих причин заболеваемости женщин в фертильном возрасте и пременопаузе. Сложный патогенез заболевания до сих пор остаётся загадкой, является причиной споров и обсуждений, не смотря на проведённые сложные исследования [2], которые начали почти 160 лет назад [3]. Это сложное комплексное заболевание, поражающее примерно 10% женщин репродуктивного возраста, имеет важные негативные последствия на жизнь многих пациентов. Эндометриоз может привести к самопроизвольному

прерыванию беременности и бесплодию в 50% случаев [4]. Золотым способом диагностики эндометриоза является лапароскопия и гистологическое подтверждение хирургического образца, хотя ультразвук также способен идентифицировать как эндометриоидные кисты яичников, так и глубокий инфильтрирующий эндометриоз [5]. Наиболее распространенными причинами эндометриоза являются ретроградная менструация, генетическая предрасположенность, лимфогенное распространение, иммунная дисфункция, метаплазия или экологические причины [6,7]. Помимо значительных отрицательных эффектов, касающихся здоровья и благополучия женщин, также нельзя игнорировать риск развития рака яичников [8,9]. Изначально эндометриоз считается доброкачественным заболеванием, в том числе и эндометриоз яичников, однако заболевание может увеличивать риск развития малигнизации.

Это предположение появилось в 1925 году, когда Сэмпсон (Sampson) описал эндометриоидную карциному яичника, возникшую из эндометриоидной ткани [10]. Впоследствии идея была поддержана в 1953 году, когда Скотт (Scott) описал злокачественные изменения при эндометриозе и указал, что доброкачественный эндометриоз может локализоваться в непосредственной близости от эндометриоз-ассоциированного рака [11]. Многочисленные исследования показали, что атипичный эндометриоз может быть средней ступенью в прогрессировании от доброкачественной болезни в злокачественную. Последующие исследования показали многочисленные анатомические и физиологические особенности эндометриоза, включая способность избегать апоптоза, нарушать регуляцию стволовых клеток, способствовать неоангиогенезу, распространять метастазы и влиять на микросреду, сопровождающую весь патологический процесс. Пациенты с эндометриозом имеют высокий риск развития рака, в частности, рака яичников [12-15].

На сегодняшний день предложены два основных механизма для описания связи между раком яичников и эндометриозом:

- оба заболевания сосуществуют и являются результатом общих факторов риска и их последствий;
- эндометриоидные клетки постепенно трансформируются в раковые клетки.

Учитывая возрастающее внимание во всем мире к данной проблеме [16], в этой статье обобщаются наиболее последние знания.

Риск развития рака яичников у женщин, поражённых эндометриозом

Гипотеза о том, что атипичный эндометриоз может представлять переходный этап между доброкачественным эндометриозом и раком, берет начало из гистопатологических исследований [17]. Эта гипотеза была лишь небольшим шагом к предположению о том, что эндометриоз действительно предраковое состояние. В дальнейшем это подтвердилось тем фактом, что более двух третей эндометриоз-ассоциированных опухолей яичников развивались при наличии атипичных эндометриоидных клеток в яичниках [18].

Впоследствии во многих ретроспективных исследованиях была зафиксирована более высокая частота эндометриоза у пациентов с раком яичников и наоборот (см. ниже). Имеется множество сходств между раком яичников и эндометриозом, некоторые из которых могут влиять на уровень заболеваемости. Бесплодие или поздняя менопауза являются примерами факторов, связанных с повышенным риском [19]. Гистерэктомия, использование оральных контрацептивов и лигирование маточных труб, напротив, могут снижать риск [20].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что эндометриоз яичников может увеличивать частоту малигнизации яичников. Данное состояние обычно классифицируется как эндометриоз-ассоциированная карцинома яичника, которая включает в себя светло-клеточную карциному яичника, эндометриоидную карциному и

редко встречающуюся серомуцинозную опухоль. В целом, эндометриоз-ассоциированная карцинома яичника относится к раку яичников, который включает как злокачественные клетки, так и эндометриоидные клетки в том же яичнике, рак в одном яичнике и эндометриоз в другом, или наличие рака яичников и эндометриоза тазовой брюшины [21]. Некоторые предполагают, что эндометриоз-ассоциированный рак классифицируется отдельно от классического рака яичника, основываясь на более молодом возрасте пациентов, низком уровне маркера СА-125 и более высоком количестве светлых клеток в препарате [22]. Тем не менее, недавно предложенная классификация эндометриоз-ассоциированного рака яичников по гистотипу, учитывающая высокую изменчивость как прогностических, так и клинических факторов, не позволяет чётко различать рак яичника и эндометриоз-ассоциированный рак [23].

Способность эндометриоза подвергаться злокачественной трансформации уже хорошо установлена. Тем не менее, по-прежнему невозможно определить промежуточные прекурсоры. Наиболее явным примером может служить атипичный эндометриоз с характеристиками, которые не являются ни доброкачественными, ни полностью злокачественными [17]. Одни из последних исследований показали, что эти поражения присутствуют в 50% эндометриоидных и светлоклеточных карциномах [24]. Недавно сообщалось, что молекулярные патогенетические пути, связанные с мутациями ARID1A, предполагают прогрессирование от эндометриоза к атипичному эндометриозу и к последующему эндометриоз-ассоциированному раку яичников [25]. Светлоклеточная аденокарцинома яичника является типом хеморезистентного рака, часто связанного с эндометриозом [26]. Предполагается, что причиной этого злокачественного заболевания является наличие большого количества свободного железа в эндометриоидных кистах, приводя к стойкому окислительному стрессу и последующему канцерогенезу. Механизмы, участвующие в злокачественных преобразованиях приведены на **рис. 1**. В некоторых исследованиях предполагают, что патологический сигнальный путь Met играет важную роль в развитии светлоклеточной аденокарциномы [27].

Рис. 1. Различные механизмы, предлагаемые для объяснения злокачественной трансформации эндометриоза (по Гранди и др.)

Первое крупное эпидемиологическое исследование, включавшее более 20 000 женщины с эндометриозом, определило значительное увеличение возникновения рака

яичников [28]. Последующие крупные исследования показали наличие рака яичников у 5–10% пациентов с эндометриозом, но цифры иногда варьируются, и некоторые исследования показали, что при эндометриозе в 1,2–1,8 раза повышается риск развития рака яичников [29]. Другие исследования показали, что риск составляет от 0,2 до 2,5% [30,31]. Те же данные были опубликованы при анализе тайваньских женщин [32]. Шведское исследование, изучившее более 64 000 женщин, обнаружило, что у пациентов с эндометриозом имеется повышенный риск некоторых злокачественных новообразований (яичников, эндокринной системы, неходжкинской лимфомы и опухоли головного мозга), и этот риск возрастает при манифестации в молодом возрасте или длительном течении заболевания [33]. Исследование 45 000 датских женщин подтвердило не только повышенный риск развития рака яичников, но и повышенный риск развития рака эндометрия и молочной железы [34]. Более того, риск развития колоректального рака увеличился в 13 раз у женщин с внутренним эндометриозом [35].

Метаанализ почти 500 000 женщин с подтвержденным повышенным риском развития рака показало, что эти опухоли были в основном медленно растущими, мало инвазивными, высоко дифференцированными [29]. В обзоре литературы, опубликованном за последние 5 лет, подтверждаются эти данные и предполагается, что высокий риск развития рака может быть результатом повышенной концентрации эстрогенов. Это приводит к злокачественной пролиферации кист и / или к мутации в гене ARID1A (член семейства SWI / SNF) и последующему снижению экспрессии BAF250a [36].

Поскольку в большинстве исследований использовались данные пациентов только из одной страны, возможно, что связь между эндометриозом и раком яичников варьирует в зависимости от социально-экономической ситуации, питания или условий здравоохранения.

Было предложено два потенциальных сценария, ведущих к эндометриоз-ассоциированному раку яичников [37]. Первый сценарий включает внеклеточный гемоглобин, железо и гем (из повторяющихся кровоизлияний, возникающих при эндометриозе), которые вызывают клеточное окислительное повреждение путем увеличения активных форм кислорода с последующим повреждением ДНК и мутациями. Второй сценарий предполагает постоянное производство антиоксидантов, что способствует поддержанию опухолевой среды. Оба варианта поддерживают теорию окислительно-восстановительного дисбаланса [38].

Рассматриваются ещё несколько патологических механизмов, связывающих эндометриоз и рак яичников, в их числе окислительный стресс, распространённость определенных цитокинов, генетических мутаций и гиперэстрогения. Баланс окислителей и эндогенных антиоксидантов может играть важную роль в злокачественной трансформации (отдельные шаги суммированы и приведены на **рис. 2**). Атипичный эндометриоз особенно опасен и рассматривается некоторыми исследователями как промежуточный предшественник, связывающий классический эндометриоз и светлоклеточную аденокарциному [39]. Пациенты, прошедшие лечение по поводу рака яичников, приблизительно в 10% случаев имели сосуществующий эндометриоз яичников. Это число увеличивается до 37% у пациентов со светлоклеточным раком яичников [40]. Кроме того, есть существенные доказательства нарушенных функций почти всех типов иммунных клеток у женщин с эндометриозом: снижение реактивности Т-клеток и цитотоксичность NK-клеток [41]; полигональная активация В-клеток и увеличение выработки антител [42]; увеличенное число и активация перитонеальных макрофагов [43]; изменение путей апоптоза [44,45,46];

изменения в воспалительных медиаторах [47] (рис. 3). Потенциальный процесс развития рака яичников от эндометриоидного поражения показан на рис. 4.

С клинической точки зрения рак яичников может развиваться даже после удаления очагов эндометриоза, а также наиболее вероятно развиваться из рецидивирующих эндометриоидных кист [48]. Несмотря на текущие данные, необходимо больше исследований, прежде чем выносить окончательные выводы.

Рис. 2. Злокачественная трансформация эндометриоза: отлаженный баланс между образованием окислителей и наличием эндогенных антиоксидантов. Внеклеточный гемоглобин, гем и железо, массово выделяющиеся в флюидное пространство эндометриоидной кисты во время менструации, склонны к аутоокислению и могут самопроизвольно конвертировать охуHb в metHb. Активные формы кислорода (O₂⁻) непрерывно генерируются при аутоокислении гемоглобина. Производные железа также стимулируют реакцию Фентона, способствуя образованию АФК (•OH) в эндометриоидной кисте. Кроме того, гемоглобин и гем активируют экспрессию различных антиоксидантных генов. Гем стимулирует экспрессию гена антиоксиданта HO1 путем прямого связывания с Bach1 или индукции гена NRF2. Антиоксидант считается краеугольным камнем. Избыток АФК приводит к гибели клеток. Антиоксиданты способствуют гибели клеток, удаляя АФК (O₂⁻ и •OH), что позволяет повысить выживаемость клеток и затем канцерогенез (по Ивабучи и соавт.)

Рис. 3. Иммунные клетки, участвующие в трансформации эндометриоза в рак. (По Риччио и др.)

Рис. 4. Потенциальный процесс установления и развития эндометриальных поражений в рак яичников (по Доусону и др.)

Биомаркеры и генетические подходы

Разработка надёжных биомаркеров может обеспечить положительный результат при раннем выявлении эндометриоз-ассоциированного рака яичников. Одно из недавних исследований было сосредоточено на возможной клинической значимости комбинированного выявления сывороточного Smac (второй активатор каспаз, полученный из митохондрий), HE4 и CA-125 при эндометриоз-ассоциированном раке яичника. Уровни Smac в сыворотке были значительно ниже в группе пациентов,

страдающих раком, а экспрессия двух других выявляемых маркеров была значительно повышена [48]. Показатели анализов меняются в зависимости от их определения до и после оперативного лечения, поэтому комбинации этих маркеров может обеспечить раннюю диагностику рака яичников, вызванного эндометриозом. С клинической позиции, вновь возникшие симптомы или их усугубление, таких как диспареуния или дисменорея, обращают на себя внимание в связи с возможностью развития рака яичников, особенно при наличии солидной структуры в яичнике и повышенной концентрации в сыворотке крови маркера HE4 [49].

Последние данные свидетельствуют о том, что нарушение регуляции экспрессии микроРНК (miRNA) может играть важную роль в развитии эндометриоза [50]. Комплексное профилирование miRNA при раке яичников и связанном с ним эндометриозе показало, что экспрессия miRNA была существенно различна [51]. Авторы данного исследования предположили возможность использования этих микроРНК в качестве диагностического или прогностического инструмента, но в настоящий момент информация о цели и способе их применения недостаточно доступна, что делает их использование в диагностике и терапии эндометриоза ограниченной. Кроме того, вышеупомянутое исследование не определило, почему экспрессия miRNA различна, почему это актуально, и могут ли изменения в экспрессии miRNA при эндометриозе приводить к развитию рака яичников.

Некоторые исследования показали, что микроРНК могут рассматриваться как биомаркеры плазмы. Эксперимент с количественным определением обратной транскриптазы методом ПЦР идентифицировал 23 отдельных микроРНК с различной выраженностью экспрессии у пациентов, страдающих эндометриоз-ассоциированным раком яичников или классическим эндометриозом [52]. Последующие исследования подтвердили изменения экспрессии этих мРНК, которые могут служить специфическими биомаркерами, полезными в диагностической практике. Еще одно исследование, в котором, к сожалению, было небольшое число объектов изучения, обнаружены различия в экспрессии мРНК для прогестероновых рецепторов (снижение) и TGF- β 1, COX-2, VEGF, ER-1 α и андрогенных рецепторов (повышение) [53].

Наличие мутаций часто связано с развитием рака. Предполагается, что генетические мутации, совместно с подходящей микроокружающей средой, могут привести к злокачественным изменениям в очагах эндометриоза [54]. Секвенирование всего генома привело к открытию новых мутаций, но множественные соматические мутации были также обнаружены путем изучения отдельных генов. Гены и сигнальные патологические пути, связанные с эндометриоз-ассоциированным раком яичника, включают PTEN, CTNNB1, PIK3CA, Src, KRAS, нестабильность микросателлитов и ARID1A [55], который, как известно, играют ключевую роль в рецидиве эпителиального рака яичников [56]. Ген TP53 является одним из самых известных опухолевых супрессоров, и мутации в TP53 присутствуют вплоть до 50% случаев рака яичников [57]. Аналогично, мутации в катенине бета 1 (CTNNB1) были обнаружены в 60% случаев эндометриоидного рака яичников [58]. Потеря экспрессии ARID1A обычно сосуществует с активацией патологического пути PI3K-Akt или с амплификацией XNF217, предполагая ранний дебют в злокачественной трансформации эндометриоидной ткани в светлоклеточную карциному [59].

Недавнее эпигенетическое исследование сфокусировало свой взгляд на возможной взаимосвязи между метилированием промотора гена RASSF2A и развитием эндометриоз-ассоциированного рака яичников [60]. Исследование включало 40 женщин и показало более низкую экспрессию в группе с эндометриоидной светлоклеточной карциномой в стадии метилирования гена, с учётом клинической классификации и распространенности. Это означает, что данный ген может служить индикатором раннего обнаружения рака.

В другом исследовании использовалась иммуногистохимия и сравнивались различные молекулярные изменения в эндометриоз-ассоциированном светлоклеточном раке яичника [61]. Авторы обнаружили, что PTEN был значительно снижен как при эндометриозе, так и при инвазивной опухоли, в то время как рецептор эстрогена не был обнаружен в эндометриоз-ассоциированной светлоклеточной карциноме яичника. Такие гены, как ZRCC5, PTCH2, EF1A2 и PP1R14B были значительно сверхэкспрессированы в эндометриоз-ассоциированном светлоклеточном раке яичника. При серозном раке яичников наблюдали потерю экспрессии маркера WT1. Авторы пришли к выводу, что потеря экспрессии PTEN представляет собой важное раннее событие в развитии эндометриоза, в то время как потеря эндокринных рецепторов и опосредованное поликомб-транскрипционное программирование могут играть роль в злокачественной трансформации.

Многочисленные исследования сравнивали соматические раково-опосредованные мутации в очагах эндометриоза и обнаружили мутации PTEN в 53% случаях. PTEN – это ген, супрессирующий опухоль, имеющий четкую ассоциацию с раком яичников, где требуется надлежащее регулирование ферментативного пути PI3K. Этот путь имеет решающее значение при переходе от эндометриоза к раку яичников [62,63].

Другие исследования не обнаружили мутаций в генах TP53 или PIK3CA, а мутация KRAS была выявлена в глубоких инфильтрирующих поражениях эндометриоза, которые очень редко подвергаются злокачественной трансформации, делая корреляцию между раковыми мутациями и развитием эндометриоз-ассоциированного рака неясной [64].

Стационарный анализ случай-контрольный исследовал 12 однонуклеотидных полиморфизмов, генотипированных с помощью анализа TaqMan Open Array, который показал, что участок rs11651755 в гене HNF1B может каким-либо образом быть вовлеченным в патогенез превращения эндометриоза в рак [65].

Стволовые клетки

Ответы на вопросы о существовании эндометриоидных поражений до конца не раскрыты, и ни одна из современных теорий о причинах развития эндометриоза полностью их не объясняет. Когда конкретная гипотеза не раскрывает все карты, очевидными становятся комбинированные механизмы. Некоторые последние предложения выдвигают концепцию того, что эндометриоидные поражения берут начало от эктопических эндометриоидных стволовых клеток-предшественников [64,65,66]. Возможно, что стволовые клетки ответственны за нетипичное перемещение эндометриоидных клеток [67]. Вопреки традиционным теориям, развитие эндометриоза может быть вызвано именно стволовыми клетками, или, по крайней мере, находится под их сильным влиянием [67]. Если эта гипотеза верна, эндометриоидные поражения могут хотя бы частично иметь клональное происхождение [68]. Эта возможность дополнительно подтверждается тем фактом, что некоторые гены НОХ встречаются как в эктопическом эндометрии, так и при раке яичников [69]. Кроме того, нельзя упускать из виду возможность того, что трансформация стволовых клеток может играть важную роль в развитии рака яичников [70]. Однако, исследования в этой области далеки от прямых доказательств, поэтому на сегодняшний день можно только предполагать о возможной роли стволовых клеток, и призывы к их прямому применению в качестве таргетной терапии пока преждевременны [71].

Выводы

Доказательства того, что пациенты с эндометриозом имеют более высокий риск развития рака яичников, являются убедительными. Эндометриоз у молодых женщин, который персистирует и переходит в старший возраст, создаёт широкое окно для злокачественных преобразований. Однако вопрос о том, насколько высок абсолютный

риск, пока до конца не понятен. Также остаётся открытым вопрос о том, насколько эта связь является причиной. Соматические мутации PIK3CA, PTEN и ARID1A, длинных некодирующих РНК вероятно, играют роль в прогрессировании заболевания и злокачественной трансформации. Чтобы определить, какие пациенты подвергаются наибольшему риску, необходимы дальнейшие исследования.

1. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C (2010) Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet* 376(9742):730–738. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60490-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60490-4)
2. Baldi A, Campioni M, Signorelli PG (2008) Endometriosis: pathogenesis, diagnosis, therapy and association with cancer (review). *Oncol Rep* 19(4):843–846
3. von Rokytansky C (1860) Ueber Uterusdrüsen-Neubildung in Uterus- und Ovarial-Sarcomen. *Z Ges Artze Wein* 37:577–593
4. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D’Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W, European Society of Human Reproduction Embryology (2014) ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 29(3):400–412. <https://doi.org/10.1093/humrep/det457>
5. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, Valentin L, Leone FP, Van choubroeck D, Exacoustos C, Installé AJ, Martins WP, Abrao MS, Hudelist G, Bazot M, Alcazar JL, Goncalves MO, Pascual MA, Ajossa S, Savelli L, Dunham R, Reid S, Menakaya U, Bourne T, Ferrero S, Leon M, Bignardi T, Holland T, Jurkovic D, Benacerraf B, Osuga Y, Somigliana E, Timmerman D (2016) Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 48(3):318–332. <https://doi.org/10.1002/uog.15955>
6. Sofo V, Gotte M, Lagana AS, Salmeri FM, Triolo O, Sturlese E, Retto G, Alfa M, Granese R, Abrao MS (2015) Correlation between dioxin and endometriosis: an epigenetic route to unravel the pathogenesis of the disease. *Arch Gynecol Obstet* 292(5):973–986. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3739-5>
7. Vetvicka V, Kralickova M (2015) Current theories on endometriosis pathogenesis. *Edorium J Mol Pathol* 1:1–4
8. Vitale SG, La Rosa VL, Rapisarda AMC, Lagana AS (2017) Impact of endometriosis on quality of life and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 38(4):317–319. <https://doi.org/10.1080/0167482X.2016.1244185>
9. Kralickova M, Losan P, Vetvicka V (2014) Endometriosis and cancer. *Women’s Health* 10(6):591–597. <https://doi.org/10.2217/whe.14.43>
10. Sampson JA (1925) Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg* 10(1):1–72. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1925.01120100007001>
11. Scott RB (1953) Malignant changes in endometriosis. *Obstet Gynecol* 2(3):283–289
12. Hunn J, Rodriguez GC (2012) Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology. *Clin Obstet Gynecol* 55(1):3–23. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e31824b4611>
13. Olovsson M (2011) Immunological aspects of endometriosis: an update. *Am J Reprod Immunol* 66(Suppl 1):101–104. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2011.01045.x>
14. Sayasneh A, Tsivos D, Crawford R (2011) Endometriosis and ovarian cancer: a systematic review. *ISRN Obstet Gynecol* 2011:140310. <https://doi.org/10.5402/2011/140310>
15. Vlahos NF, Kalampokas T, Fotiou S (2010) Endometriosis and ovarian cancer: a review. *Gynecol Endocrinol* 26(3):213–219. <https://doi.org/10.1080/09513590903184050>
16. Kvaskoff M, Horne AW, Missmer SA (2017) Informing women with endometriosis about ovarian cancer risk. *Lancet* 390(10111):2433–2434. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33049-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33049-0)
17. LaGrenade A, Silverberg SG (1988) Ovarian tumors associated with atypical endometriosis. *Hum Pathol* 19(9):1080–1084
18. Maiorana A, Cicerone C, Niceta M, Alio L (2007) Evaluation of serum CA 125 levels in patients with pelvic pain related to endometriosis. *Int J Biol Markers* 22(3):200–202
19. Ness RB, Cottreau C (1999) Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 91(17):1459–1467
20. Wang C, Liang Z, Liu X, Zhang Q, Li S (2016) The association between endometriosis, tubal ligation, hysterectomy and epithelial ovarian cancer: meta-analyses. *Int J Environ Res Public Health* 13:11. <https://doi.org/10.3390/ijerph13111138>
21. Grandi G, Toss A, Cortesi L, Botticelli L, Volpe A, Cagnacci A (2015) The association between endometriomas and ovarian cancer: Preventive effect of inhibiting ovulation and menstruation during reproductive life. *Biomed Res Int* 2015:751571. <https://doi.org/10.1155/2015/751571>
22. Zorn KK, Tian C, McGuire WP, Hoskins WJ, Markman M, Muggia FM, Rose PG, Ozols RF, Spriggs D, Armstrong DK (2009) The prognostic value of pretreatment CA 125 in patients with advanced ovarian

- carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 115(5):1028–1035. <https://doi.org/10.1002/cncr.24084>
23. Ruderman R, Pavone ME (2017) Ovarian cancer in endometriosis: an update on the clinical and molecular aspects. *Minerva Ginecol* 69(3):286–294. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.17.04042-4>
24. Ogawa S, Kaku T, Amada S, Kobayashi H, Hirakawa T, Ariyoshi K, Kamura T, Nakano H (2000) Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol* 77(2):298–304. <https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5765>
25. Wilbur MA, Shih IM, Segars JH, Fader AN (2017) Cancer implications for patients with endometriosis. *Semin Reprod Med* 35(1):110–116. <https://doi.org/10.1055/s-0036-15971-20>
26. Mandai M, Yamaguchi K, Matsumura N, Baba T, Konishi I (2009) Ovarian cancer in endometriosis: molecular biology, pathology, and clinical management. *Int J Clin Oncol* 14(5):383–391. <https://doi.org/10.1007/s10147-009-0935-y>
27. Yamashita Y, Akatsuka S, Shinjo K, Yatabe Y, Kobayashi H, Seko H, Kajiyama H, Kikkawa F, Takahashi T, Toyokuni S (2013) Metis the most frequently amplified gene in endometriosis-associated ovarian clear cell adenocarcinoma and correlates with worsened prognosis. *PLoS ONE* 8(3):e57724. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057724>
28. Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A (1997) Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 176(3):572–579
29. Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS (2014) Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a metaanalysis. *Br J Cancer* 110(7):1878–1890. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.29>
30. Gadducci A, Lanfredini N, Tana R (2014) Novel insights on the malignant transformation of endometriosis into ovarian carcinoma. *Gynecol Endocrinol* 30(9):612–617. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.926325>
31. Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, Weiss NS (2008) Risk of epithelial ovarian cancer in relation to benign ovarian conditions and ovarian surgery. *Cancer Causes Control* 19(10):1357–1364. <https://doi.org/10.1007/s10552-008-9207-9>
32. Chang WH, Wang KC, Lee WL, Huang N, Chou YJ, Feng RC, Yen MS, Huang BS, Guo CY, Wang PH (2014) Endometriosis and the subsequent risk of epithelial ovarian cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol* 53(4):530–535. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2014.04.025>
33. Melin A, Sparen P, Persson I, Bergqvist A (2006) Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod* 21(5):1237–1242. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei462>
34. Mogensen JB, Kjaer SK, Møller M, Jensen A (2016) Endometriosis and risks for ovarian, endometrial and breast cancers: a nationwide cohort study. *Gynecol Oncol* 143(1):87–92. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.07.095>
35. Kok VC, Tsai HJ, Su CF, Lee CK (2015) The risks for ovarian, endometrial, breast, colorectal, and other cancers in women with newly diagnosed endometriosis or adenomyosis: a populationbased study. *Int J Gynecol Cancer* 25(6):968–976. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000454>
36. Brilhante AV, Augusto KL, Portela MC, Sucupira LC, Oliveira LA, Pouchaim AJ, Nobrega LR, Magalhaes TF, Sobreira LR (2017) Endometriosis and ovarian cancer: an integrative review (endometriosis and ovarian cancer). *Asian Pac J Cancer Prev* 18(1):11–16. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.1.11>
37. Kobayashi H (2016) Potential scenarios leading to ovarian cancer arising from endometriosis. *Redox Rep* 21(3):119–126. <https://doi.org/10.1179/1351000215Y.0000000038>
38. Fontana J, Zima M, Vetvicka V (2018) Biological markers of oxidative stress in cardiovascular diseases: after so many studies, what do we know? *Immunol Invest*. <https://doi.org/10.1080/08820139.2018.1523925>
39. Vercellini P, Viganò P, Buggio L, Makieva S, Scarfone G, Cribiu FM, Parazzini F, Somigliana E (2018) Perimenopausal management of ovarian endometriosis and associated cancer risk: when is medical or surgical treatment indicated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 51:151–168. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.017>
40. Dzatic-Smiljkovic O, Vasiljevic M, Djukic M, Vugdelic R, Vugdelic J (2011) Frequency of ovarian endometriosis in epithelial ovarian cancer patients. *Clin Exp Obstet Gynecol* 38(4):394–398
41. Lagana AS, Triolo O, Salmeri FM, Granese R, Palmara VI, Ban Frangez H, Vrtcnik Bokal E, Sofo V (2016) Natural killer T cell subsets in eutopic and ectopic endometrium: a fresh look to a busy corner. *Arch Gynecol Obstet* 293(5):941–949. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-4004-7>
42. Riccio LGC, Barakat EC, Chapron C, Batteux F, Abrao MS (2017) The role of the B lymphocytes in endometriosis: a systematic review. *J Reprod Immunol* 123:29–34. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.09.001>
43. Hanada T, Tsuji S, Nakayama M, Wakinoue S, Kasahara K, Kimura F, Mori T, Ogasawara K, Murakami T (2018) Suppressive regulatory T cells and latent transforming growth factor-beta-expressing macrophages are altered in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol* 16(1):9. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0325-2>

44. Salmeri FM, Lagana AS, Sofo V, Triolo O, Sturlese E, Retto G, Pizzo A, D'Ascola A, Campo S (2015) Behavior of tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptor 1/tumor necrosis factor receptor 2 system in mononuclear cells recovered from peritoneal fluid of women with endometriosis at different stages. *Reprod Sci* 22(2):165–172. <https://doi.org/10.1177/1933719114536472>
45. Sturlese E, Salmeri FM, Retto G, Pizzo A, De Dominicis R, Ardita FV, Borrielli I, Licata N, Lagana AS, Sofo V (2011) Dysregulation of the Fas/FasL system in mononuclear cells recovered from peritoneal fluid of women with endometriosis. *J Reprod Immunol* 92(1–2):74–81. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.08.005>
46. Vetvicka V, Lagana AS, Salmeri FM, Triolo O, Palmara VI, Vitale SG, Sofo V, Kralickova M (2016) Regulation of apoptotic pathways during endometriosis: from the molecular basis to the future perspectives. *Arch Gynecol Obstet* 294(5):897–904. <https://doi.org/10.1007/s00404-016-4195-6>
47. Jorgensen H, Hill AS, Beste MT, Kumar MP, Chiswick E, Fedorcsak P, Isaacson KB, Lauffenburger DA, Griffith LG, Qvigstad E (2017) Peritoneal fluid cytokines related to endometriosis in patients evaluated for infertility. *Fertil Steril* 107(5):1191–1199. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.03.013>
48. Haraguchi H, Koga K, Takamura M, Makabe T, Sue F, Miyashita M, Urata Y, Izumi G, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Oda K, Kawana K, Fujii T, Osuga Y (2016) Development of ovarian cancer after excision of endometrioma. *Fertil Steril* 106(6):1432–1437. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1077>
49. Xu XR, Wang X, Zhang H, Liu MY, Chen Q (2018) The clinical significance of the combined detection of serum Smac, HE4 and CA125 in endometriosis-associated ovarian cancer. *Cancer Biomark* 21(2):471–477. <https://doi.org/10.3233/CBM-170720>
50. Capriglione S, Luvero D, Plotti F, Terranova C, Montera R, Scaletta G, Schiro T, Rossini G, Benedetti Panici P, Angioli R (2017) Ovarian cancer recurrence and early detection: may HE4 play a key role in this open challenge? A systematic review of literature. *Med Oncol* 34(9):164. <https://doi.org/10.1007/s12032-017-1026-y>
51. Pan Q, Luo X, Toloubeydokhti T, Chegini N (2007) The expression profile of micro-RNA in endometriosis and endometriosis and the influence of ovarian steroids on their expression. *Mol Hum Reprod* 13(11):797–806. <https://doi.org/10.1093/molehr/gam063>
52. Wu RL, Ali S, Bandyopadhyay S, Alosch B, Hayek K, Daaboul MF, Winer I, Sarkar FH, Ali-Fehmi R (2015) Comparative analysis of differentially expressed miRNAs and their downstream mRNAs in ovarian cancer and its associated endometriosis. *J Cancer Sci Ther* 7(7):258–265. <https://doi.org/10.4172/1948-5956.1000359>
53. Suryawanshi S, Vlad AM, Lin HM, Mantia-Smaldone G, Laskey R, Lee M, Lin Y, Donnellan N, Klein-Patel M, Lee T, Mansuria S, Elishaev E, Budiu R, Edwards RP, Huang X (2013) Plasma microRNAs as novel biomarkers for endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 19(5):1213–1224. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2726>
54. Meng Q, Sun W, Jiang J, Fletcher NM, Diamond MP, Saed GM (2011) Identification of common mechanisms between endometriosis and ovarian cancer. *J Assist Reprod Genet* 28(10):917–923. <https://doi.org/10.1007/s10815-011-9573-1>
55. Wei JJ, William J, Bulun S (2011) Endometriosis and ovarian cancer: a review of clinical, pathologic, and molecular aspects. *Int J Gynecol Pathol* 30(6):553–568. <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e31821f4b85>
56. Pavone ME, Lyttle BM (2015) Endometriosis and ovarian cancer: links, risks, and challenges faced. *Int J Womens Health* 7:663–672. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S66824>
57. Lagana AS, Colonese F, Colonese E, Sofo V, Salmeri FM, Granese R, Chiofalo B, Ciancimino L, Triolo O (2015) Cytogenetic analysis of epithelial ovarian cancer's stem cells: an overview on new diagnostic and therapeutic perspectives. *Eur J Gynaecol Oncol* 36(5):495–505
58. Schuijjer M, Berns EM (2003) TP53 and ovarian cancer. *Hum Mutat* 21(3):285–291. <https://doi.org/10.1002/humu.10181>
59. Matsumoto T, Yamazaki M, Takahashi H, Kajita S, Suzuki E, Tsuruta T, Saegusa M (2015) Distinct beta-catenin and PIK3CA mutation profiles in endometriosis-associated ovarian endometrioid and clear cell carcinomas. *Am J Clin Pathol* 144(3):452–463. <https://doi.org/10.1309/AJCPZ5T2POOFMQVN>
60. Ayhan A, Mao TL, Seckin T, Wu CH, Guan B, Ogawa H, Futagami M, Mizukami H, Yokoyama Y, Kurman RJ, Shih Ie M (2012) Loss of ARID1A expression is an early molecular event in tumor progression from ovarian endometriotic cyst to clear cell and endometrioid carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 22(8):1310–1315. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31826b5dc6>
61. Xia Y, Xiong N, Huang Y (2018) Relationship between methylation status of RASSF2A gene promoter and endometriosis-associated ovarian cancer. *J Biol Regul Homeost Agents* 32(1):21–28
62. Worley MJ Jr, Liu S, Hua Y, Kwok JS, Samuel A, Hou L, Shoni M, Lu S, Sandberg EM, Keryan A, Wu D, Ng SK, Kuo WP, Parra-Herran CE, Tsui SK, Welch W, Crum C, Berkowitz RS, Ng SW (2015)

- Molecular changes in endometriosis-associated ovarian clear cell carcinoma. *Eur J Cancer* 51(13):1831–1842. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.011>
63. Govatati S, Kodati VL, Deenadayal M, Chakravarty B, Shivaji S, Bhanoori M (2014) Mutations in the PTEN tumor gene and risk of endometriosis: a case-control study. *Hum Reprod* 29(2):324–336. <https://doi.org/10.1093/humrep/det387>
 64. Sato N, Tsunoda H, Nishida M, Morishita Y, Takimoto Y, Kubo T, Noguchi M (2000) Loss of heterozygosity on 10q2.33 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res* 60(24):7052–7056
 65. Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, Nazeran TM, Noe M, Horlings HM, Lum A, Jones S, Senz J, Seckin T, Ho J, Wu RC, Lac V, Ogawa H, Tessier-Cloutier B, Alhassan R, Wang A, Wang Y, Cohen JD, Wong F, Hasanovic A, Orr N, Zhang M, Popoli M, McMahon W, Wood LD, Mattox A, Allaire C, Segars J, Williams C, Tomasetti C, Boyd N, Kinzler KW, Gilks CB, Diaz L, Wang TL, Vogelstein B, Yong PJ, Huntsman DG, Shih IM (2017) Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer. *N Engl J Med* 376(19):1835–1848. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614814>
 66. Burghaus S, Fasching PA, Haberle L, Rubner M, Buchner K, Blum S, Engel A, Ekici AB, Hartmann A, Hein A, Beckmann MW, Renner SP (2017) Genetic risk factors for ovarian cancer and their role for endometriosis risk. *Gynecol Oncol* 145(1):142–147. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.022>
 67. Maruyama T, Yoshimura Y (2012) Stem cell theory for the pathogenesis of endometriosis. *Front Biosci (Elite Ed)* 4:2754–2763
 68. Masuda H, Matsuzaki Y, Hiratsu E, Ono M, Nagashima T, Kajitani T, Arase T, Oda H, Uchida H, Asada H, Ito M, Yoshimura Y, Maruyama T, Okano H (2010) Stem cell-like properties of the endometrial side population: implication in endometrial regeneration. *PLoS ONE* 5(4):e10387. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010387>
 69. Deane JA, Gualano RC, Gargett CE (2013) Regenerating endometrium from stem/progenitor cells: is it abnormal in endometriosis, Asherman's syndrome and infertility? *Curr Opin Obstet Gynecol* 25(3):193–200. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e32836024e7>
 70. Cheng W, Liu J, Yoshida H, Rosen D, Naora H (2005) Lineage infidelity of epithelial ovarian cancers is controlled by HOX genes that specify regional identity in the reproductive tract. *Nat Med* 11(5):531–537. <https://doi.org/10.1038/nm1230>
 71. Bapat SA, Mali AM, Koppikar CB, Kurrey NK (2005) Stem and progenitor-like cells contribute to the aggressive behavior of human epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 65(8):3025–3029. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-3931>
 72. Taylor HS, Osteen KG, Bruner-Tran KL, Lockwood CJ, Krikun G, Sokalska A, Duleba AJ (2011) Novel therapies targeting endometriosis. *Reprod Sci* 18(9):814–823. <https://doi.org/10.1177/1933719111410713>

Хлебцова Е.Б., Сулейманов Э.А., Индербиев Т.С., Батаев Х.М.

COVID-19 и изменения желудочно - кишечного тракта

ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет»

ГБУ «Республиканский госпиталь Ветеранов Войн им. М.Т. Индербиева»

(Россия, Грозный)

doi: 10.18411/sr-10-08-2021-05

Анотация

В статье рассмотрено, что у больных с COVID-19 определенное место в клинической картине занимают изменения в желудочно-кишечном тракте. Желудочно-кишечный синдром проявлялся анорексией у 89% больных, тошнотой и рвотой у 5,9%, болями в животе у 48,3%, поносом у 13,8%, извращением вкуса у 28,4% больных. Таким образом, желудочно-кишечные расстройства занимали значительное место в клинических проявлениях желудочно-кишечного тракта при COVID-19.

Ключевые слова: желудочно-кишечный синдром, эпигастральная область, раздражение брюшины, токсическое поражение центральной нервной системы.