

Григорьянц Армен Александрович, Кандидат медицинских наук,
Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь
Grigoryants Armen Alexandrovich, Candidate of Medical Sciences
Stavropol State Medical University

Крукиер Ирина Ивановна, Доктор биологических наук,
Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону
Krukier Irina Ivanovna, Doctor of Biological Sciences,
Rostov State Medical University

Медведева Дарья Николаевна,
Клиника Золотое Сечение, Ставрополь
Medvedeva Darya Nikolaevna,
Clinic Golden Section, Stavropol

**ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОНКОМАРКЕРА СА У ПАЦИЕНТОК
С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ
CHANGES IN TUMOR MARKER SA IN PATIENTS WITH EXTERNAL
GENITAL ENDOMETRIOSIS**

Аннотация: Эндометриоз – это воспалительное, эстрогензависимое заболевание, характеризующееся различными клиническими проявлениями и связано с ростом ткани, похожей на эндометрий, за пределами матки. Изменение показателей онкомаркера СА (раково-эмбрионального антигена), у пациенток с наружным генитальным эндометриозом, может быть разнообразным и зависит от многих факторов.

Abstract: Endometriosis is an inflammatory, estrogen-dependent disease characterized by various clinical manifestations and associated with the growth of endometrial-like tissue outside the uterus. Changes in the indicators of the tumor marker CA (carcinoembryonic antigen) in patients with external genital endometriosis can be varied and depend on many factors.

Ключевые слова: раково-эмбрионального антигена, онкомаркер, эндометриоз.

Keywords: carcinoembryonic antigen, tumor marker, endometriosis.

Введение

Процесс заболевания эндометриоз может происходить за пределами полости матки, при разрастании доброкачественных тканей, которые схожи по структурным свойствам эндометрия. Различают два вида эндометриоза: генитальный и экстрагенитальный. При развитии генитального эндометриоза, происходит поражение матки в организме женщины, а вот наружный эндометриоз характеризуется поражением влагалища, промежности женщин, шейки матки, поражением яичников, ретроцервикальной области, маточных труб и т.д. Для обнаружения наружного эндометриоза, выявляют в крови маркеры, одними из таких маркеров являются маркеры СА [2].

Изменение показателей онкомаркера СА (раково-эмбрионального антигена), у пациенток с наружным генитальным эндометриозом, может быть разнообразным и зависит от многих факторов. Генитальный эндометриоз – это состояние, при котором эндометриальные ткани, обычно присутствующие внутри матки, растут за ее пределами [10].



Для точного определения диагноза и оценки степени прогрессии генитального эндометриоза обычно требуется комплексное обследование, включающее клинический осмотр, ультразвуковое исследование и, при необходимости, биопсию.

Важно отметить, что изменение уровня онкомаркера СА не является конкретным показателем генитального эндометриоза и не может использоваться в качестве единственного критерия для диагностики или оценки этого заболевания. Для получения точной информации и рекомендаций следует обратиться к врачу-гинекологу или специалисту по эндометриозу.

Основная часть

Генитальный эндометриоз – это состояние, при котором ткань эндометрия во внутреннем слое матки растет и развивается вне матки, обычно в области женских репродуктивных органов, таких как яичники, маточные трубы, шейка матки и влагалище. Эндометриоз характерен для репродуктивного возраста женщины, в основном это женщины двадцати пяти – тридцати лет. При нормальном цикле менструации, эндометрий отслаивается и выходит из организма через матку, в виде менструальной крови. Однако, при генитальном эндометриозе, ткань эндометрия, которая находится вне матки, также отслаивается и кровоточит во время менструации. Поскольку эта кровь не может быть выведена из организма, она может вызвать различные проблемы [9].

Симптомы генитального эндометриоза могут варьироваться от легких до сильных и включают: болезненные или необычные менструации, боль во время полового акта – диспареуния, болезненные мочеиспускания или дефекации во время менструации, боли внизу живота или в пояснице, необъяснимая усталость, нерегулярные или частые менструации, бесплодие [11].

Причины генитального эндометриоза не полностью понятны, но существуют несколько гипотез. Одна из них – это теория обратного течения, согласно которой часть менструальной крови с эндометриальными клетками вместо выхода из матки входит в трубы и распространяется по другим органам. Также считается, что генетические и гормональные факторы могут играть роль в развитии этого состояния.

Это хроническое, прогрессирующее и рецидивирующее заболевание, несомненно, инфильтративного и инвазивного характера, которое является одной из самых распространенных причин болевого синдрома, характеризуется явлениями дисменореи, диспареунии и приводит к бесплодию. Частота бесплодия при всех локализациях генитального эндометриоза в 3-4 раза превышает таковую в популяции, а частота самопроизвольного прерывания беременности (чаще в первом триместре) колеблется от 10 до 50%.

Важность проблемы эндометриоза обусловила многочисленные исследования этого заболевания, однако его этиология и патогенез окончательно не установлены. Изучение генитального эндометриоза может служить яркой иллюстрацией клинических исследований нарушений функции иммунной системы и эндокринного гомеостаза. Подтверждены участие генетических факторов и роль экологической среды в его развитии. Многие аспекты этиологии, патогенеза, патофизиологии и, следовательно, тактики ведения больных генитальным эндометриозом, остаются нерешенными.

Общепризнано, что эндометриоз является гормонозависимым заболеванием. Известно, что развитие всех форм эндометриоза происходит на фоне нарушений функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. НГЭ у большинства больных сочетается с нормогонадотропной недостаточностью яичников, проявляющейся ановуляцией или недостаточностью лютеиновой фазы цикла [3].

Диагноз генитального эндометриоза может быть сложным, и требует медицинского обследования, включая вагинальное исследование, ультразвуковое исследование, магнитно-



резонансную томографию (МРТ) и иногда лапароскопию (хирургическое вмешательство с использованием небольшой камеры для просмотра органов внутри брюшной полости).

Наружный генитальный эндометриоз – это форма эндометриоза, при которой ткань эндометрия растёт и развивается вне матки, но в области наружных гениталий. Это может включать вульву (внешние половые органы), включая лобковые волосы, клитор, влагалище, вульварные губы и перианальную область [4].

Наружный генитальный эндометриоз может вызывать различные симптомы: болезненность или дискомфорт в области наружных гениталий, боли во время полового акта или после него, болезненные мочеиспускания или дефекации, отек или узловатость в области наружных гениталий, кровотечение или выделения из вульвы, не связанные с менструацией, а также бесплодие [1].

Ученые смогли достичь хороших показателей, обнаруживая начальные стадии эндометриоза с помощью ультразвукового исследования.

На основании данных медучреждений, показано, что медики используют модели биологических маркеров, а их чувствительность и специфичность действует в диапазоне показателей от 50 % до 90 %. Максимальная эффективность была достигнута такими показателями как, соотношение гидроксисфингомиелина С 16 к одному и взаимодействием между фосфатидилхолином С 36 к двум и эфиромфосфолипидом С 34 к двум.

Заболевание эндометриоз часто характеризуется довольно высоким содержанием онкомаркера СА-125. Поэтому необходимо тщательно проверить всю информацию в медицинских источниках [2].

Онкомаркер СА 125 – это белок, который может быть обнаружен в крови женщин. Он является одним из наиболее известных онкомаркеров, используемых для диагностики и мониторинга рака яичников.

Уровень СА 125 может быть повышен у женщин с раком яичников, а также у некоторых других видов рака, таких как рак эндометрия (внутреннего слоя матки) и рак плевры (оболочки легких). Однако повышенный уровень СА 125 не является специфичным показателем рака и может быть наблюден и при других состояниях, таких как воспаление, эндометриоз и болезни яичников [3].

Определить онкомаркер СА 125 в организме человека можно лишь с помощью забора венозной крови и его исследования. У здоровой женщины уровень СА 125 не должен превышать 35 Ед/мл в сыворотке крови. А вот его высокое содержание у женщин, страдающим эндометриозом, показывает развитие заболеваний яичников и матки.

Причины повышения онкомаркера СА 125 в организме человека:

1) Онкологические заболевания: рак яичников (в 80% случаев), рак матки, эндометрия, фаллопиевых труб, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак прямой кишки, рак желудка, рак лёгких, рак печени;

2) Иные заболевания: кисты яичников, эндометриоз, аднексит, инфекции в гинекологии, перитонит, плеврит, хронический гепатит и цирроз печени, хронический панкреатит, аутоиммунные заболевания.

При низком содержании значения СА 125 говорит о том, что всё в порядке в организме женщины или терапия, назначенная пациентке, проходит успешно.

СА-125 используется в диагностике рака с несколькими целями:

1. мониторинг течения опухолевого процесса;
2. диагностика метастазирования рака яичников в доклинической стадии;
3. оценка эффективности проводимой терапии.

Диагностическая чувствительность СА 125 для рака яичников серозного типа варьирует от 42 % (I-II стадии) до практически 100 % (IV стадия).



Определение СА 125 с целью ранней диагностики рака яичников малоэффективно, так как при минимальном злокачественном поражении уровень СА 125 мало отличается от нормы, или повышены не более чем у 50% больных с I стадией рака яичников. СА 125 часто остается в норме при муцинозных (32 %), эндометриодных (30-60 %) и светлоклеточных (40 %) аденокарциномах. При II, III и IV стадиях может наблюдаться повышение СА 125 в несколько раз [7].

Чем ниже уровень онкомаркера после операции, тем лучше прогноз. В то же время, в первые две недели после операции, уровень СА 125 может быть повышен, по сравнению с предоперационным, из-за значительного повреждения тканей, поэтому начинать определение СА 125 целесообразно через месяц после оперативного вмешательства [5].

В случае полной ремиссии опухоли, уровень СА 125, как правило, в пределах нормы, ближе к минимальным значениям. Рост показателя в период ремиссии от нуля до 35 Ед/мл (в пределах нормы) может расцениваться, как доклинический признак рецидива и требует углубленного обследования. Если уровень СА-125 повышен постоянно, это, чаще всего, свидетельствует о плохом ответе на лечение и продолжении роста опухоли [8].

Повышение уровня маркера СА 125 (карциноэмбрионального антигена 125), у пациентов с наружным генитальным эндометриозом, может быть связано с несколькими факторами. Вот некоторые из них:

1. Воспаление. Генитальный эндометриоз, особенно в его продвинутых стадиях, может вызывать хроническое воспаление, в области затронутых тканей. Этот процесс включает активацию иммунных клеток, высвобождение цитокинов и других воспалительных медиаторов. В результате повышается уровень различных биомаркеров, включая СА 125.

2. Аденомиоз – это распространенное гинекологическое заболевание, которое может, одновременно, сопутствовать генитальному эндометриозу. Патологические изменения, характерные для аденомиоза, такие как инвазия гипертрофированного эндометрия в стенку матки, могут привести к повышению уровня СА 125.

3. Образование кист яичника. Генитальный эндометриоз может привести к образованию эндометриодных кист в яичниках. В этих кистах эндометриодные ткани могут продолжать производить СА 125, что приводит к повышению его уровня в крови.

4. Вовлечение брюшины. Генитальный эндометриоз иногда может распространяться на поверхность брюшины – внутреннюю оболочку живота. Это может привести к образованию эндометриодных доброкачественных опухолей, известных как эндометриомы. Эти опухоли могут продуцировать СА 125, вызывая его повышение.

В последние годы сформировалось понимание необходимости изучения иммунной системы у женщин с эндометриозом, в связи с ее патогенетической ролью в развитии заболевания. В патогенез эндометриоза вовлекаются различные компоненты иммунной системы, которые в те или иные периоды заболевания, могут иметь первостепенное значение или отодвигаться на второй план. Наиболее важным является изучение иммунной системы с позиций ее надзорных функций, и в этом отношении представляют интерес следующие параметры:

- контроль пролиферации и локализации клеток;
- участие в механизмах неоангиогенеза;
- регуляция процессов апоптоза.

Нарушение регуляции названных процессов – неконтролируемая пролиферация клеток эндометрия, активация неоангиогенеза и торможение апоптоза – в конечном счете приводит к формированию эндометриодных гетеротопий. Эти компоненты патогенеза эндометриоза определяют его сходство с опухолевыми процессами [10].

К факторам, регулирующим пролиферацию и локализацию клеток, относятся молекулы адгезии, ростовые факторы, цитотоксические клетки и интерфероны (ИФН).



Эндометриоз ректовагинального пространства сопровождается развитием уплотненного образования, который расположен под шейкой матки, его размеры могут достигать от 0,5 до 4,5 см. В более 85% показаны неровные контуры, и только около 15% представлены ровными контурами. Также может наблюдаться прорастание эндометриоза в стенку прямой кишки. Такие случаи составляют 15% и им назначается только оперативное вмешательство. Чтобы изучить зону ректовагинального пространства необходимо учитывать:

1. Наличие неоднородных структур в половых органах и задней кишке, присутствие тканей эндометрия без четких границ;

2. Отсутствие четких границ между маткой женщины и задней прямой кишкой.

Проведен сравнительный анализ содержания в крови СА 125 у женщин репродуктивного возраста с наружным генитальным эндометриозом, как до лечения, так и на десятые сутки и через месяц после лечения.

Основную группу составили пятьдесят пациентов в возрасте от 20 до 40 лет, соматически здоровые. Все пациентки подверглись плановому оперативному лечению по профилю гинекология, по поводу наружного генитального эндометриоза лапароскопическим доступом. Операция проводилась под эндотрахиальным наркозом. Пациентки были обследованы амбулаторно на догоспитальном этапе, для исключения соматической патологии, проводилось общеклиническое исследование крови, исследование мочи и отделяемого из урогенитального тракта, данные биохимического анализа крови, свёртывающей системы крови, были исключены вирусные гепатиты В и С, ВИЧ и сифилис, проводились инструментальные методы обследования - ЭКГ, флюорография или рентген легких. Все пациенты консультированы терапевтом и узкими специалистами по показаниям.

Диагноз наружный генитальный эндометриоз диагностировался по данным инструментальных методов обследования (УЗИ или МРТ органов малого таза). Всем пациенткам проводился специальный гинекологический осмотр, оценивались данные анамнеза и жалоб. Диагноз «наружный генитальный эндометриоз» был подтвержден при визуальном осмотре органов брюшной полости и малого таза, во время лапароскопии, и подтвержден данными гистологического исследования удалённых очагов эндометриоза. Всем пациенткам перед операцией определялся уровень СА 125 в венозной крови методом электрохемилюминесцентным иммуноанализом на аппарате (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария). Контроль результатов уровня СА 125 оценивался на десятые сутки и через месяц после оперативного лечения этим же методом.

Контрольную группу составили пятьдесят пациентов в возрасте от 20 до 40 лет, соматически и гинекологически здоровые.

Все пациентки подверглись плановому оперативному лечению по профилю гинекология лапароскопическим доступом. Операция проводилась под эндотрахиальным наркозом, по поводу хирургической стерилизации и диагностической лапароскопии для оценки проходимости маточных труб. Пациентки были обследованы амбулаторно на догоспитальном этапе, для исключения соматической и гинекологической патологии. Всем пациенткам выполнялись общеклинические обследования крови, мочи, проводился забор отделяемого из урогенитального тракта, проводилось исследование биохимических показателей крови, свёртывающей системы крови, были исключены вирусные гепатиты В и С, ВИЧ и сифилис, проводились инструментальные методы обследования - ЭКГ, флюорография или рентген легких. Все пациенты консультированы терапевтом и узкими специалистами по показаниям, а также проводился специальный гинекологический осмотр. При визуальном осмотре органов брюшной полости и малого таза во время лапароскопии, окончательно исключалась гинекологическая патология.



У пациенток производился забор цельной венозной крови натощак, перед операцией определялся уровень СА 125 в венозной крови методом электрохемилюминесцентным иммуноанализом на аппарате (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария). Контроль результатов уровня СА 125 оценивался на десятые сутки после оперативного лечения этим же методом.

Все пациентки в обеих группах подписывали информированное добровольное согласие, на участие в научном исследовании.

На основании проведенного исследования было выявлено, что концентрация СА 125 в основной группе до оперативного лечения была статистически выше, чем у здоровых пациенток – 48,3 Ед/мл и 19 Ед/мл соответственно, при референсных значениях < 35.00 Ед/мл. Среднее содержание СА 125 в основной группе спустя десять дней после оперативного лечения составило 49,3 Ед/мл, а вот изменения в контрольной группе на десятые сутки после оперативного лечения показали 27 Ед/мл, при референсных значениях < 35.00 Ед/мл.

Проанализировав данные, можно сказать, что СА 125 повысился в основной группе после оперативного лечения, по сравнению с уровнем маркера до оперативного лечения, на 1,02 Ед/мл и превышал показатели референсных значений (N < 35.00 Ед/мл). В контрольной группе, так же, отмечено повышение уровня СА 125 после оперативного лечения на десятые сутки, по отношению к показателям маркера до операции на 1,42 Ед/мл, но данные не превышали уровень референсных значений (N < 35.00 Ед/мл).

Повторное определение уровня СА 125 в основной группе проводился через месяц после оперативного и противовоспалительного лечения, и средние показатели не превышали референсные значения < 35.00 Ед/мл., результат составил 34,1 Ед/мл.

Полученные результаты, в очередной раз, подтверждают тот факт, что повышение уровня маркера СА 125 (карциноэмбрионального антигена 125), у пациентов с наружным генитальным эндометриозом, связано с хроническим воспалением в области затронутых тканей. Этот процесс включает активацию иммунных клеток, высвобождение цитокинов и других воспалительных медиаторов. Повышение уровня маркера, на десятые сутки после проведенного оперативного лечения, может зависеть от ключевого фактора, которым, в данном примере, является воспаление, и связано со значительным повреждением тканей во время оперативного вмешательства, поэтому, в послеоперационном периоде необходимо проводить противовоспалительную и иммуномодулирующую терапию, и целесообразно начинать определение СА 125 через месяц после проведенного сочетанного лечения.

При лечении наружного генитального эндометриоза доказана эффективность использования индукторов ФН, интерферозаместительной терапии и рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексной терапии НГЭ. В зарубежной литературе последних лет также отмечается интерес к применению иммуномодуляторов, для лечения НГЭ, и встречаются указания на его результативность [6].

В заключение, следует еще раз подчеркнуть, что лечение генитального эндометриоза должно быть комплексным. Хирургическому лечению НГЭ принадлежит ведущая роль. При этом гистологическая верификация эндометриоидных очагов является обязательной, а определение объема оперативного вмешательства, выбор гормональных и иммуномодулирующих средств и длительности лечения, должны проводиться индивидуально для каждой больной, с учетом возраста, степени распространенности заболевания, сопутствующих соматических заболеваний и состояния конкретных параметров иммунной системы.

Заключение

Среди молодых женщин увеличиваются показатели развития эндометриоза. Снижение качества жизни, бесплодие, поражение половых органов, ведение безобразного образа жизни



и т.д. - все это влияет на развитие симптомов к заболеванию, такое как эндометриоз. При лечении эндометриоза учитываются лабораторные диагностики проводимых исследований пациентки и ранее перенесенные заболевания. Влияют факторы, как недостаточность изученных маркеров, широкие последствия лечения заболевания или недостаточное изучение этиологии и патогенеза пациентки. В каждом случае развития заболевания стоит цель для её предотвращения и возвращение пациентки к нормальным репродуктивным функциям её организма, вплоть до периода вынашивания ребенка [2].

СА 125 (карциноэмбриональный антиген 125) – это белок, который производится некоторыми типами клеток, включая нормальные эпителиальные клетки яичников. В нормальном состоянии уровень СА 125 в крови обычно низкий, обычно менее 35 единиц на миллилитр (ед/мл).

Подводя итоги работы, можно с точностью сказать, что при повышении уровня онкомаркера СА 125 в организме человека, развиваются противовоспалительные реакции, в связи с заболеванием – генитальный эндометриоз.

Список литературы:

1. Адамян, Л.В. Эндометриоз: Диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных. М. – 2016, – с. 66;
2. Адамян, Л.В. Особенности болевого синдрома и качества жизни женщин с наружным генитальным эндометриозом // Проблемы репродукции – 2016, – Т. 22 – с. 77;
3. Алехина, А.Г. бесплодие при эндометриотической болезни / А.Г. Алехина // Современные проблемы науки и образования. – 2018. с. 20;
4. Анастаси, Е. Дифференциальная диагностика новообразований в области малого таза: клинический случай. Int J Mol Sci // 2011. с. 627;
5. Болстад, Референтные пределы белка придатка яичка человека и естественная вариабельность в референтной популяции северных стран. Tumour Biol // 2012, с. 141;
6. Гупта, С. Аномалии сыворотки и брюшины при эндометриозе: потенциальное применение в качестве диагностических маркеров. Minerva Gynecol // 2006, с. 527;
7. Зигурис, Д. Эндометриоидный рак яичников, возникший из эндометриотической кисты у молодой пациентки. Eur J Gynaecol Oncol // 2012. с. 324;
8. Ленхард, М.С. Прогностическая ценность СА 125 и СА 72–4 при пограничных опухолях яичников. Clin Chem Lab Med // 2009. с. 537;
9. Маклемор, М.Р. Сравнение циклических изменений сывороточных уровней СА 125 в течение менструального цикла с использованием двух коммерческих анализов. Biol Res Nurs 2012. // с. 250;
10. Мур, Р.Г. Использование множества новых опухолевых биомаркеров для выявления рака яичников у пациенток с опухолевым поражением малого таза. Гинекологический онколог // 2008, с. 402.

