

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2013 • Том 7 • № 4

**Результаты
компьютерной морфометрии
при гиперплазии эндометрия**

К ВОПРОСУ О НЕКОТОРЫХ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРАХ ПРИ ТАЗОВОЙ БОЛИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ АДЕНОМИОЗОМ

Оразов М.Р.

НИИ медицинских проблем семьи Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького, Украина

Резюме: одним из доминирующих клинических симптомов аденомиоза является хроническая тазовая боль. Хроническая тазовая боль – рецидивирующая или постоянная боль, которая беспокоит пациента не менее 6 месяцев. Целью исследования явилось определение клинической информативности использования онкологических маркеров СА-125 и HE-4 в сыворотке крови у женщин с тазовой болью, обусловленной аденомиозом. В настоящее исследование были включены 63 больных аденомиозом как основная группа и 30 условно здоровых женщин репродуктивного возраста как группа сравнения. Показатели СА-125 были выше у пациентов во второй подгруппе с умеренно выраженным болевым синдромом и средние показатели на момент обращения составили 45-63 Ед/мл ($P < 0,001$), но на второй день менструального цикла показатели снова повышались и составили в среднем 54-70 Ед/мл, и также достоверно ($P < 0,001$) понижались в исследовании после окончания очередных менструаций (1-2-й сухой день после менструаций в рамках первой фазы менструального цикла) и составляли в среднем 42-60 Ед/мл по сравнению с группой сравнения условно здоровых женщин – 8,9 Ед/мл. Полученные данные свидетельствуют о том, что у женщин с тазовым болевым синдромом аденомиоза имеет место сочетанная пролиферативная патология эндометрия. И именно в этих случаях увеличивается чувствительность вышеизложенных серологических маркеров. Использование двух маркеров (HE-4 и СА-125) обладает более точным диагностическим значением для выявления процесса малигнизации в репродуктивных органах, а также он важен как для дифференциальной диагностики гиперпластических процессов, так и для ранней диагностики аденокарциномы эндометрия.

Ключевые слова: хроническая тазовая боль, аденомиоз, онкомаркеры.

На протяжении последних лет активно обсуждаются вопросы ранней диагностики внутреннего эндометриоза и аденомиоза. Удельный вес генитального эндометриоза в структуре гинекологической заболеваемости у женщин репродуктивного возраста составляет 7-50%, на долю аденомиоза (внутреннего эндометриоза тела) среди других локализаций приходится от 70 до 90% [1,2]. Одним из доминирующих клинических симптомов аденомиоза является хроническая тазовая боль [1,2,3].

Хроническая тазовая боль – рецидивирующая или постоянная боль, которая беспокоит пациента не менее 6 мес. Характер болезненных ощущений может быть различным: жжение, рези, колющая, ноющая боль, ощущение давления или тяжести. Интенсивность боли при аденомиозе у одного и того же пациента может существенно варьировать [4].

Распространенность хронической тазовой боли среди женщин, по данным Национального института здоровья США, достигает 15%. В настоящее время проводятся и другие эпидемиологические исследования [5].

Изученные причины хронической тазовой боли у женщин объединяют различные гинекологические, урологические заболевания, а также заболевания кишечника и опорно-двигательного аппарата. Парадоксально, что не у всех женщин, страдающих данными заболеваниями, формируется хроническая тазовая боль [5,6].

Очень актуален вопрос о механизме хронизации боли. В условиях персистенции патологического процесса хроническая боль может быть результатом снижения порога восприятия, когда болевое ощущение возникает под воздействием неповреждающих стимулов. В подобных случаях патофизиологи применяют следующие термины:

- гиперталгезия – возникновение боли при воздействии мягких пороговых раздражителей;
- аллодиния – боль при воздействии физиологических стимулов, в норме не обладающих раздражающим действием;

- спонтанные болевые спазмы – боль, возникающая вообще в отсутствие каких-либо воздействий на чувствительные нервные окончания.

Современная теория боли объясняет формирование хронической боли дисфункцией нервных путей и центров, контролирующей поток болевых импульсов. В одних случаях главную роль играет снижение активности антиноцицептивной системы, в других – феномен сенситизации нейронов, в третьих – развитие нейрогенного воспаления, поддерживаемого постоянной нервной импульсацией и продукцией вещества P, пептида, кодируемого геном кальцитонина (calcitonin gene related peptide, CGRP), фактора роста нервов и нейрокининов в пораженном органе [6,7].

Патогенетические механизмы, лежащие в основе развития тазовой боли при аденомиозе, на сегодняшний день недостаточно понятны. Возникновение боли связывают с феноменом микроменструаций, проалгогенным воздействием медиаторов воспаления, рубцово-спаечным процессом в малом тазу и поражением нервных волокон миометрия, так как провоцирующими факторами аденомиоза считают различные внутриматочные вмешательства (многократные выскабливания, ручное обследование полости матки и др.), которые приводят к разрушению гистологического барьера между базальным слоем эндометрия и миометрием [8].

В работах многих авторов доказано, что именно при эндометриозе повышается риск развития некоторых разновидностей рака яичников, таких как эндометриодная и светлоклеточная аденокарциномы [14]. Аналогичные патофизиологические механизмы могут быть вовлечены в прогрессирующем развитии аденомиоза, а также его высокой способности малигнизационной трансформации [15].

В последние годы в целях улучшения и упрощения диагностики злокачественных опухолей гениталий разработаны методы определения в сыворотке крови так называемых опухолевых маркеров – антигенов, вырабатываемых в опухолевых тканях (CA-125, СЕА, СА 19-9 и др.). Доказано, что концентрация антигена СА-125 повышена у 65-95% больных раком яичников и шейки матки. В связи с высокой чувствительностью и специфичностью определения СА-125 в крови при раке яичников предложено использовать этот метод при скрининг-диагностике, а также при мониторинге эффективности послеоперационного противорецидивного лечения больных [8,9]. В настоящее время СА-125-антиген является наиболее часто используемым биохимическим маркером в диагностике рака яичников.

В исследованиях Markman M. et al., 1997, доказано, что этот антиген дает высокий процент ложноположительных реакций среди женщин с доброкачественными гинекологическими заболеваниями, таких как эндометриоз и миома матки [16]. Кроме того, СА-125 имеет очень низкую чувствительность в выявлении пациентов с ранними стадиями рака яичников [17].

Несмотря на это, антиген СА-125 до сих пор используется во многих странах для оценки эффективности терапии эндометриоза, а также в прогнозировании рецидива заболевания.

В этой связи учеными изучена диагностическая ценность онкомаркера HE-4. HE-4 принадлежит к семейству ингибиторов протеиназ и экспрессируется в нормальном эпителии репродуктивных органов, верхних дыхательных путей и поджелудочной железе. HE-4 – это кислый гликопротеин, с четырьмя дисульфидными связями и молекулярной массой 25 кДа. Повышенная продукция HE-4 выявлена при раке яичника и эндометрия, редко – при распространенной форме аденокарциномы легких. При изучении многочисленных известных маркеров рака яичников именно HE-4 продемонстрировал наибольшую чувствительность для эпителиального рака яичников, особенно на ранней стадии заболевания. Исследования показали, что уровень HE-4 повышен уже на доклинической стадии начала малигнизации [11,12]. Современные ученые, как клиницисты, так и морфологи, связывают успехи в дальнейшем изучении генеза тазовой боли, ассоциированные с аденомиозом, с комплексными исследованиями, включающими выявление молекулярных критериев диагностики заболевания [9].

Однако в доступной литературе мы не нашли работ, посвященных сочетанному определению вышеизложенных онкомаркеров при различных клинических проявлениях аденомиоза.

Целью исследования явилось определение клинической информативности использования онкологических маркеров СА-125 и HE-4 в сыворотке крови у женщин с тазовой болью, обусловленной аденомиозом.

Материалы и методы исследования

В настоящее исследование были включены 63 больных аденомиозом как основная группа и 30 условно здоровых женщин репродуктивного возраста как группа сравнения. Верификация диагноза аденомиоза производилась на основании анамнестических, объективных гинекологических, эхографических, гистероскопических данных, а также на основании результатов морфологического (гистологического) исследования биоптатов эндометрия и материала, полученного при отдельном выскабливании стенок полости матки и цервикального канала. Эндоскопическое исследование проводилось методом гистероскопии традиционным путем, с использованием аппаратуры известной немецкой компании Karl Stors.

Ультразвуковое исследование выполняли с помощью трансвагинального датчика по стандартной методике на аппарате AcuVista RS880t (Ray Systems). Исследование органов малого таза проводилось 2 раза – на момент обращения и далее, на 22-24-й день менструального цикла.

С учетом трудностей объективизации боли, обусловленной субъективным характером ее восприятия,

и ввиду различия порога болевой чувствительности для определения характеристики, тяжести и интенсивности боли мы использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). Шкала выглядит как линейка, на которой нанесены цифры от 0 (нет боли) до 10 (нестерпимая боль), расстояние между которыми составляет 1 см и каждый сантиметр соответствует одному баллу. Линейку можно использовать как горизонтально, так и вертикально. Таким образом, мы получили количественную характеристику боли. Всем пациенткам предлагали сделать на этой линии отметку, соответствующую интенсивности испытываемой ею в данный момент боли.

Для определения качественных (эмоциональная и сенсорная) характеристик боли использовали болевой опросник Мак-Гилла. Опросник содержит 20 вопросов, сгруппированных в две шкалы, где пациентки сами отмечали по одному слову из 20 строк, наиболее точно совпавшую с их болью. Значения вычисляли в баллах, что позволило получить достаточно объективное итоговое представление о болевом синдроме каждой пациентки.

Всем исследуемым женщинам в начале обращения, а далее на 2-й день менструального цикла и сразу после окончания менструаций в рамках первой фазы цикла определяли в сыворотке крови уровень онкомаркеров СА-125 и He-4 иммуноферментным методом с электрохемилюминесцентной детекцией (ECLIA), на анализаторе Cobas 6000 (e 601 модуль), с диагностической тест-системой Roche Diagnostics (Швейцария). Основные референсные значения в лаборатории для СА-125 до 35 Ед/мл и для HE-4 до 140,0 пмоль/л.

Средний возраст пациенток составил $32,5 \pm 3,3$ года. Критерием включения больных явился установленный клинический диагноз аденомиоза с болевым синдромом и репродуктивный возраст. Критерием исключения из группы был возраст, превышающий репродуктивный период, миома матки, воспалительные заболевания матки и придатков в фазе обострения, наружный эндометриоз и опухоли яичников.

Статистическую обработку данных производили на персональном компьютере с использованием пакета программ Biostatistics (версия 4.03) для Windows. Вычисляли среднюю арифметическую (M) и среднюю ошибку средней арифметической (m). Различия между группами устанавливали с учетом t -критерия Стьюдента. Статистический показатель считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Из гинекологического анамнеза установлено, что у женщин основной группы 27 (42,8%) заболевание развивалось с периода менархе, у каждой четвертой – с началом репродуктивного возраста, у каждой шестой пациентки – с началом половой жизни. Изучение провоцирующих факторов для развития заболевания показало: 18-28,6% женщин в анамнезе имели оперативные вмешательства и аборты; 28-44,5% – ВМК с последую-

щим развитием воспалительных заболеваний матки и у 17 (26,9%) женщин – факторы оказались не ясными. Средняя продолжительность заболевания составила $4,0 \pm 0,9$ года. Нарушение репродуктивной функции было установлено у 14 (22,3%) женщин основной группы, из них первичное бесплодие отмечено у 9 (64,3%), вторичное – у 5 (35,7%).

Полученные нами данные свидетельствуют о наличии воспалительного процесса в матке или придатках, что создает дополнительный «благоприятный» фон для прогрессирования развития аденомиоза с болевым синдромом. Наши данные совпадают с исследованиями разных авторов [9].

Доминирующим симптомом заболевания в исследуемой группе являлся синдром хронической тазовой боли. В зависимости от выраженности болевого синдрома (по системе ВАШ) пациентки основной группы подразделились на три подгруппы: 1-я подгруппа ($n=20$) – со слабовыраженным болевым синдромом; 2-я подгруппа ($n=20$) – с умеренно выраженным болевым синдромом; 3-я подгруппа ($n=23$) – с резко выраженным болевым синдромом. На болезненные менструации жаловались почти все женщины основной группы 59 (93,7%), на диспареунию – 38 (60,3%) женщин. В подавляющем большинстве случаев пациентки с умеренно выраженным и с резко выраженным болевыми синдромами (48,1%) отметили, что постоянные болевые ощущения приводили к снижению половой активности. Самые мучительные болевые ощущения наблюдались у женщин 3-й подгруппы. Межменструальные кровяные выделения беспокоили в основном женщин из 2-й (9) и 3-й (16) подгруппы. Полименорея встречалась в первой подгруппе у семи, во 2-й – у 11, в 3-й подгруппе у 18 женщин. Сочетание симптомов дисменореи, диспареунии и хронической тазовой боли отмечено у 42 (66,7%) женщин исследуемой группы. Безусловно, у всех женщин в подгруппе с резко выраженным болевым синдромом оценка характера боли остается всегда субъективной. В данной подгруппе женщины испытывали страдание, с трудом переносили боль, характеризуя ее как упорную (16,7%), невыносимую (20%), неотступную (28,4%), мучительную (34,9%). Полученные нами показатели оценки боли подтверждаются данными литературы о том, что именно хронический болевой синдром при аденомиозе отрицательно сказывается на общем состоянии, работоспособности и качестве жизни пациентов и признан самым распространенным и тяжелым гинекологическим заболеванием женщин репродуктивного возраста [9,10].

Диагностические эхографические и гистероскопические показатели между собой статистически не различались. Изучение морфологической картины эндометрия после отдельного диагностического выскабливания стенок полости матки и цервикального канала во время гистероскопии показало, что из всех исследуемых женщин ($n=63$) у 34 (53,9%) выявлена сочетанная пролиферативная патология эндометрия:

- с простой гиперплазией эндометрия без атипии у 19 (55,8%) женщин: из них у 8 (42,2%) пациенток выявлена железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, у 11 (57,8%) – железистая гиперплазия эндометрия;
- сложная гиперплазия без атипии у 6 (17,7%) женщин;
- с атипией (впервые выявленная) у 5 (14,8%), полип эндометрия наблюдался у 4 (11,7%) больных. Необходимо отметить, что сочетанная патология эндометрия выявлена в основном у пациенток больше всего со второй и третьей подгруппы.

Так, в сыворотке крови уровень СА-125 был выше у пациентов во второй подгруппе с умеренно выраженным болевым синдромом и средние показатели на момент обращения составили 45-63 Ед/мл ($P < 0,001$), но на второй день менструального цикла показатели снова повышались и составили в среднем 54-70 Ед/мл и также достоверно ($P < 0,001$) понижались в исследовании после окончания очередных менструаций (1-2-й сухой день после менструаций в рамках первой фазы менструального цикла) и составляли в среднем 42-60 Ед/мл по сравнению с группой сравнения условно здоровых женщин – 8,9 Ед/мл. Только у одной женщины в этой группе зарегистрировано незначительное повышение данного показателя во время очередного менструального цикла, который нормализовался сразу при контрольном исследовании в первой фазе цикла. В третьей подгруппе с резко-выраженным болевым синдромом средний уровень Са-125 на первый момент исследования составлял 83-102 Ед/мл, на момент очередного менструального цикла значимо повышался и составлял 89-140 Ед/мл и снова незначительно снижался до уровня 90-122 Ед/мл соответственно. Изложенные показатели были выше, чем пороговое значение для СА-125 (35 Ед/мл), и возможно такая концентрация связана с прогрессированием течения аденомиоза. Однако медиана концентрации у пациентов первой подгруппы оставалась в пределах нормы. Только у четырех женщин отмечалось повышение (выше нормы) (до 45 Ед/мл) показателя во время очередного менструального цикла, которое в дальнейшем, в период первой фазы менструального цикла, нормализовалось полностью.

Изучение дополнительного показателя онкомаркера HE-4 складывалось следующим образом. Средняя концентрация в сыворотке крови HE-4 во всех

исследуемых подгруппах была схожей (ниже 140,0 пмоль/л) и находилась примерно в пределах от 65 до 80 пмоль/л, а в группе сравнения с условно здоровыми женщинами – 40,5-45,9 пмоль/л, независимо от фазы менструального цикла.

Установлено, что в сыворотке крови здоровых лиц концентрации онкомаркеров СА-125, СА 19-9 и РЭА составляют в среднем 8,3; 13,3 и 1,3 нг/мл соответственно, в то время как при эндометриозе эти показатели повышаются и составляют в среднем 27,2; 29,5 и 4,3 ед/мл соответственно [8,9]. Но при эндометриозе, а иногда и при менструации, этот маркер может попадать в кровь. В связи с этим, если уровень онкомаркера СА-125 не превышает 35 Ед/мл, то это считается нормальным [9,10].

Кроме того, учеными описано, что умеренное повышение СА-125 иногда наблюдается при перитоните, плеврите, воспалении придатков матки, некоторых венерических заболеваниях, в очередном менструальном цикле, хроническом гепатите, циррозе печени, хроническом панкреатите, и при наличии некоторых аутоиммунных заболеваний его содержание в крови может повышаться и в первом триместре беременности [18]. В нашем наблюдении это увеличение, возможно, связано с сочетанной активной пролиферативной патологией эндометрия и именно в группе с умеренно и резко выраженными болевыми синдромами. В некоторых литературных источниках показано, что чувствительность онкомаркера HE-4 намного выше, чем СА-125. При специфичности 96% чувствительность HE-4 составляет 67%, а СА-125 – 40%. Кроме того, показано, что уровень HE-4 повышен у примерно половины пациенток с раком яичников именно на ранней стадии заболевания. У них концентрация СА-125 оставалась в норме [10,11].

Заключение

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у женщин с тазовым болевым синдромом аденомиоза имеет место сочетанная пролиферативная патология эндометрия. И именно в этих случаях увеличивается чувствительность вышеизложенных серологических маркеров. Использование двух маркеров (HE-4 и СА-125) обладает более точным диагностическим значением для выявления процесса малигнизации в репродуктивных органах, а также важно как для дифференциальной диагностики гиперпластических процессов, так и для ранней диагностики аденокарциномы эндометрия.

Литература:

1. Адамян Л.В. Генитальный эндометриоз: клиника, диагностика, лечение: метод. Рекомендации. М. 1997; 31 с.
2. Адамян Л.В. Эндометриозы: руководство для врачей. М. 1998; 320 с.
3. Адамян Л.В., Яроцкая Е.Л. Генитальный эндометриоз: дискуссионные вопросы и альтернативные подходы к диагностике и лечению. Журнал акушерства и женских болезней. 2002; 2: 103.
4. Ахмедова С.А. Совершенствование клинико-лабораторной концепции использования СА-125 у больных раком яичников: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2003.
5. Баранов В.С. Геном человека и гены «предрасположенности» / В.С. Баранов, Е.В. Баранова, Ж.Э. Иващенко, М. Асеев. СПб. 2000; 272 с.
6. Баскаков В.И. Эндометриоз на современном этапе. 2001; 14-15.
7. Дамиров М.М. Аденомиоз: клиника, диагностика и лечение. Москва – Тверь. 2002; 294 с.

8. Новикова Е.Г., Ронина Е.А. Некоторые эпидемиологические показатели и диагностика злокачественных опухолей яичников. Материалы пленума проблемной комиссии 01.04 «Диагностика и лечение гинекологических заболеваний». Иркутск. 1998; 111-117.
9. Сергеева Н.С., Ермошина Н.В., Мишунина М.П. и др. Использование опухолеассоциированных маркеров для диагностики и контроля эффективности терапии у больных с распространенным раком яичников. М. 2002.
10. Чернуха. Г.Е. Эндометриоз и хроническая тазовая боль: причины и последствия. Проблемы репродукции. 2011; 5: 83-86.
11. Drapkin R., von Horsten H., Lin Y., Mok S., Crum C., Welch W., Hecht J. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res.* 2005; 65: 2162-2169.
12. Havrilesky L., Whitehead C., Rubatt J., Cheek R., Groelke J., He Q., Malinowski D., Fischer T., Berchuck A. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence. *Gynecol. Oncol.* 2008; 110: 374-382.
13. Moore R., Brown A., Miller M., Badgwell D., Lu Z., Allard W., Granai C., Bast R.J., Lu K. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol. Oncol.* 2008b; 110: 196-201.
14. Nagle C.M., Webb P.M. The influence of reproductive and hormonal factors on ovarian cancer survival. *Int. J. Gynecol.* 2008; 18: 407-413.
15. Ness R.B., Serologic Evidence of Past Infection with Chlamydia trachomatis, in Relation to ovarian Cancer. *Journal of Infectious Diseases.* 2003; 187: 1147-1152.
16. Markman M. Randomized phase 3 study of intravenous (IV) cisplatin (CIS) and intraperitoneal (IP) CIS in optimal residual ovarian cancer. *Clinic oncology.* 1998; 17: 361-367.
17. Terry K., Sluss P. Blood and urine markers for ovarian cancer a comprehensive review. *Dis. Markers.* 2004; 20: 53-70.
18. Hellström I. et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer. Research.* 2003; 63: 3695-3700.

SOME OF SEROLOGICAL MARKERS DURING PELVIC PAIN CAUSED BY ADENOMYOSIS

Orazov M.R.

Research Institute of medical family problems Donetsk national medical University named M. Gorky (Ukraine)

Abstract: one of the dominant clinical symptoms of adenomyosis is chronic pelvic pain . Chronic pelvic pain is recurrent or persistent pain that bothers patient less than 6 months. The aim of the study was to determine the clinical informativeness use of oncological markers CA-125 and NOT-4 in blood serum of women with pelvic pain caused by adenomyosis. In the present study included 63 patients adenomyosis – as a core group, and 30 apparently healthy women of reproductive age as a comparison group. Indicators CA-125 were higher in patients in the second subgroup with moderately severe pain syndrome, and the average at the time of treatment amounted to 45-63 U/ml, P<0.001), but on the second day of the menstrual cycle indicators again increased and averaged 54-70 U/ml ,and also significantly (P<0.001) decreased in the study after the end of the regular menstruation(1st-2nd dry day after menstruation in the framework of the first phase of the menstrual cycle and averaged 42-60 U/ml compared with the comparison group apparently healthy women-8.9 IU/ml Conclusion , the evidence suggests that women with pelvic pain syndrome adenomyosis is the place to co-proliferative endometrial pathology. And in these cases increasysse the sensitivity of the above serological markers. The use of two markers (NOT-4 and CA-125) has a more accurate diagnostic value to identify the process of malignization in the reproductive organs, and it is important for differential diagnosis of hyperplastic processes, and for early diagnosis of endometrial adenocarcinoma.

Key words: chronic pelvic pain, adenomyosis, oncomarkers.