

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ОПУХОЛЕВЫХ ОНКОМАРКЕРОВ СА-125, HE4, СА19-9, СА15-3 И РЭА В ДИАГНОСТИКЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

Алиева Фарах Т.¹, Д.В. Брюнин², Алиева Фидан Т.¹

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, Минздрава России (Сеченовский университет)

²Клиника Акушерства и Гинекологии им.В.Ф.Снегирева

¹Алиева Фарах Тарлан кызы – аспирант кафедры Акушерства и Гинекологии 1 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) 1119991, Москва, ул.Трубецкая, 8/2, Российская Федерация.

²Брюнин Дмитрий Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий гинекологическим отделением клиники акушерства и гинекологии им.В.Ф.Снегирева.

¹Алиева Фидан Тарлан кызы – аспирант кафедры Акушерства и Гинекологии 1 Первого МГМУ им.И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) 1119991, Москва, ул.Трубецкая, 8/2, Российская Федерация.

Ключевые слова: эндометриоз, СА-125, HE4, СА19-9, СА15-3, индекс ROMA, РЭА, рецидивирующий наружный генитальный эндометриоз (НГЭ)

Эндометриоз - хроническое заболевание, частота которого колеблется у женщин в репродуктивном возрасте и составляет 5-10% [1,2].

Установлено, что у 80% женщин с эндометриозом наличие хронической тазовой боли, у 50% отмечается бесплодие, что существенно отражается на состоянии здоровья и качество жизни у женщин репродуктивного возраста [3-5].

Несмотря на то, что эндометриоз является доброкачественным гинекологическим заболеванием, он имеет тенденцию к инвазивному росту, малигнизации и рецидивированию [3,5].

Установлено, что эндометриоз может быть диагностирован клинически и методом ультразвукового исследования. В то же время золотым стандартом является лапароскопия, позволяющая визуализировать эндометриоидное поражение. Следует отметить, что недостатками применения лапароскопического метода является травматизм, высокий риск и его дороговизна, что позволяет изучить информативность определения различных онкомаркеров как неинвазивных методов диагностики [3,4,6-9].

Одним из методов диагностики является определение уровня СА-125 гликопротеин, присутствующего в эпителии яичников, поджелудочной железы, желчного пузыря, желудка, бронхов, почек, кишечника. Установлено, что концентрация антигена СА-125 может коррелировать с прогрессированием заболевания.

По данным различных авторов СА-125 характеризуется низкой диагностической специфичностью и может увеличиваться при раке эндометрия, молочной железы, поджелудочной железы, легких. Отмечается высокое показание СА-125 при туберкулезе, циррозе печени, а также при различных физиологических состояниях, включая беременность, различные стадии менструального цикла. В тоже время информативностью СА-125 в дифференциальной диагностике эндометриоза и рака яичника ограничена [8,10,11-14].

Исследование, проведенное Anastasi E. et.al. [1] позволили установить, что концентрация СА-125 у здоровых женщин репродуктивного возраста составляет 16,8±8,6 МЕ/мл, у больных с доброкачественной опухолью яичников 19,9±13 МЕ/мл, при овариальном эндометриозе 48,1±34 МЕ/мл, при карциноме яичника 1976,3±480 МЕ/мл.

По данным Mckinnon B. et., al. [10] уровень СА-125 при отсутствии эндометриоза составляет 806 МЕ/мл, при этом данный показатель в пролиферативную фазу менструального цикла 1064 МЕ/мл, лютеиновой фазе – 566 МЕ/мл. У больных с эндометриозом показатель СА-125 составляет 1114 МУ/мл, в пролиферативной фазе - 1416 МЕ/мл, в лютеиновой фазе - 818 МЕ/мл.

Другим онкомаркером применяемым в диагностике опухолей яичников, включая рак яичника, является эпидермальный протеин человека (Human Epididymis protein, HE4). Установлено, что HE4

является высокоспецифичным и чувствительным в диагностике рака яичника [2,8,12].

Одновременное измерение HE4 и СА-125 увеличивает информативность в диагностике рака яичника, а также позволяет диагностировать аденокарциному легких. Отмечаются высокие показатели HE4 при карциноме яичника составляющий $508,3 \pm 301,5$ пмоль/л, у здоровых женщин данный показатель составил $13,6$ пмоль/л [2,9,10].

В последние годы на основании СА-125 и HE4 с учетом менопаузального статуса определяется интегрированный показатель индекс ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm). Установлено, что индекс ROMA у практически здоровых женщин составляет 2,8% ($1,96-4,36$), при эндометриозе 3,87% ($2,67-5,76$).

СА15-3 (carcinoma antigen 15-3) является высокомолекулярным гликопротеином муцинового типа, находящегося на поверхности эпителиальных клеток органов дыхания, молочных желез и матки. В больших количествах данный протеин выделяется клетками эпителиальных и неэпителиальных опухолей. Данный онкологический маркер является высокочувствительным при злокачественных процессах молочной железы.

Установлено, что показатель СА15-3 у практически здоровых женщин составляет $10,2 \pm 0,86$ Ед/мл, при мастопатии уровень данного онкомаркера находится в пределах $27,5 \pm 4,6$ Ед/мл [3].

По данным Chen T, et.al [2] уровень СА15-3 у практически здоровых женщин репродуктивного возраста составляет 7,8 ($6,05-11,55$) МЕ/мл, при эндометриозе - $8,4$ ($63-11,20$) МЕ/мл.

В клинической практике наиболее часто используется онкомаркер СА19-9, являющийся специфическим при раке поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта. Данный онкомаркер продуцируется клетками поджелудочной железы, печени и желчных протоков. Уровень СА19-9 у практически здоровых женщин составляет 7,9 ($4,08-14,19$) МЕ/мл, при эндометриозе данный маркер был в пределах $22,14$ ($9,30-54,31$) МЕ/мл [2,5].

В клинической медицине одним из часто используемых онкомаркеров является раковый эмбриональный антиген (РЭА), который синтезируется в эмбриональном периоде, является информативным при раке прямой кишки. Информативность данного онкомаркера при эндометриозе не изучена.

Следует отметить, что имеются ограниченные противоречивые сведения об информативности онкомаркеров при рецидивирующем НГЭ.

Исходя из актуальности настоящей проблемы, определена цель данного исследования.

Цель исследования. Целью настоящего исследования явилось определение информативности онкомаркеров в диагностике рецидивирующего наружного генитального эндометриоза.

Клинический материал и методы исследования. Исходя из цели настоящего исследования, в основную группу были включены 48 больных с рецидивирующим НГЭ. Средний возраст обследуемых составил $34,96 \pm 1,1$ лет и колебался в пределах от 19 до 50 лет. Изучение особенности менструальной функции позволило установить, что менархе отмечалось с $13,8 \pm 1,9$ лет, продолжительность менструального цикла была в пределах $28,75 \pm 0,53$ ($23-45$) дней, длительность менструаций составила $5,65 \pm 0,17$ ($3-10$) дней. Начало половой жизни у больных отмечалось с $18,98 \pm 0,39$ ($15-30$) лет. Исследование репродуктивной функции позволило выявить, что общее количество беременностей у обследованных больных составило $3,66 \pm 0,15$ ($1-3$). При этом количество родов $1,32 \pm 0,1$ ($1-2$), аборт $1,14 \pm 0,14$ ($1-2$), самопроизвольных выкидышей $1,2 \pm 0,2$ ($1-2$).

Изучение длительности эндометриоза у больных с рецидивирующими формами НГЭ составила $10,0 \pm 1,41$ ($9-11$) лет. Частота рецидива в среднем колебалась в пределах $2,02 \pm 0,44$ ($1-4$) лет. Длительность ремиссии была в среднем $6,1 \pm 0,84$ ($1-15$) лет.

В сравнительную группу исследования были включены 40 больных впервые выявленным наружным генитальным эндометриозом. Средний возраст в данной группе составил $33,56 \pm 1,16$ ($18-48$) лет. Менархе было с $12,6 \pm 0,86$ лет, продолжительность менструального цикла $28,21 \pm 0,38$ ($23-36$) дней, длительность менструации составила $5,26 \pm 0,16$ ($3-7$) дней, половая жизнь с $18,95 \pm 0,29$ ($16-26$) лет. Среднее количество беременностей $1,2 \pm 0,02$ ($1-4$), из них родов $1,4 \pm 0,08$ ($1-3$), аборт $1 \pm 0,02$ ($1-2$).

Всем больным были определены онкомаркеры СА-125, HE4, индекс ROMA, СА15-3, СА19-9 и РЭА в сыворотке крови иммуноферментным методом. Полученные результаты онкомаркеров были сравнены с аналогичными показателями практически здоровых женщин, представленные T.Chen et.al. (2021).

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с применением стандартных компьютерных программ «Statgraph», предназначенных для параметрических и непараметрических методов расчета средних значений.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате проведенного исследования было установлено, что рецидивирующий НГЭ проявляется наличием эндометриoidных кист яичников (35,7%), эндометриoidных инфильтратов крестцово-маточных связок (24,6%), эндометриоза тазовой брюшины (10,3%), ретроцервикального эндометриoidного инфильтрата (6,3%), эндометриоза крестцово-маточных связок (7,1%), эндометриоза яичников (5,6%) и эндометриoidного инфильтрата, пузырно-маточной складки брюшины (4,8%). В единичных случаях отмечалось наличие эндометриoidного инфильтрата широкой маточной связки (1,6%), эндометриоза

маточных труб (2,4%) и эндометриоза пузырно-маточной складки брюшины (1,6%).

Изучение больных с первичным НГЭ позволили установить, что эндометриoidная киста яичника отмечалась у 33,6%, эндометриoidный инфильтрат крестцово-маточной связки у 25,5%, эндометриоз тазовой брюшины у 13,6%, эндометриоз крестцово-маточной связки у 7,3%, эндометриоз яичников у 6,4%, эндометриoidный инфильтрат пузырно-маточной складки брюшины у 5,5%, ретроцервикальный эндометриoidный инфильтрат у 2,7%, эндометриоз пузырно-маточной складки брюшины у 2,71%, эндометриoidный инфильтрат широкой маточной связки у 1,8% и эндометриоз маточных труб у 0,9%.

- Результаты исследования онкомаркеров СА-125, HE4, индекс ROMA, CA15-3, CA19-9, PЭА представлены в таблице.

Таблица.

Показатели онкомаркеров при рецидивирующем (основная группа) и впервые выявленным (сравнительная группа) НГЭ

Онкомаркеры	Рецидивирующий НГЭ (основная группа)	Впервые выявленный НГЭ (сравнительная группа)	Показатели онкомаркеров у практически здоровых женщин по T.Chen et.al (2021)	P
	P ₁	P ₂		
СА-125, МЕ/мл	31,21±1,36 (4,2-125)	43,42±1,2 (1-139)	15,50 (12,20-21,60)	P ₁₋₂ <0,05
HE-4, пмоль/л	39,71±1,51 (2,1-71,5)	39,92±2,13 (22,8-73,5)	32,50 (28,00-38,70)	P ₁₋₂ >0,05
Индекс ROMA, %	6,23±0,13 (1,18-21,6)	5,92±0,11 (1,34-16,94)	2,80 (1,96-4,36)	P ₁₋₂ >0,05
CA15-3, МЕ/мл	14,1±0,33 (3,5-27,5)	11,92±0,11 (2,6-20,8)	(6,05-11,55)	P ₁₋₂ <0,05
CA19-9, МЕ/мл	15,96±0,23 (5-27,39)	21,31±0,36 (3,2-39)	7,90 (4,08-14,19)	P ₁₋₂ <0,05
CEA (PЭА), нг/мл	0,8±0,03 (0,49-1,1)	0,67±0,07 (0,5-1,1)	-	P ₁₋₂ >0,05

Примечание:

1. P-достоверность признака
2. Аббревиатура: СА, carbohydrate antigen; HE4, human epididymis protein; ROMA, the risk of ovarian malignancy algorithm; CEA, carcinoembryonic antigen.

Как видно из таблицы, показатели онкомаркеров при впервые выявленном и рецидивирующем НГЭ были существенно выше по сравнению с аналогичными показателями практически здоровых женщин представленные T.Chen et.al. [2].

Следует отметить, что у больных с рецидивирующим НГЭ отмечается статистически достоверное снижение онкомаркеров СА-125 и СА 19-9 и увеличение СА 15-3 по сравнению с показателями при впервые выявленном НГЭ (P<0,05). В тоже время показатели всех исследуемых онкомаркеров

при рецидивирующем НГЭ находятся в пределах допустимых физиологических колебаний.

Таким образом, при рецидивирующем НГЭ отмечаются достоверно низкие показатели СА-

125 ($31,21 \pm 1,36$ МЕ/мл), СА 19-9 ($15,96 \pm 0,23$ МЕ/мл) и высокий уровень СА 15-3 ($14,1 \pm 0,33$ МЕ/мл) по сравнению с показателями при первичном НГЭ.

XÜLASƏ

Residivləşən xarici genital endometriozun diaqnostikasında CA-125, HE4, CA 19-9, CA 15-3, XEA-nın informativliyi

Əliyeva Fərah T.¹, prof. D.V. Byunin²,
Əliyeva Fidan T.¹

¹İ.M.Seçenov adına I Moskva Dövlət
Tibb Universiteti

²Sneqiryov V.F. adına Mamalıq və
Ginekologiya klinikası

Açar sözlər: residivləşən xarici genital endometrioz,
CA-125, HE4, ROMA indeksi, CA 15-3, CA 19-9,
XEA onkomarkerləri

Tədqiqatın məqsədi: Residivləşən xarici genital endometriozun diaqnostikasında onkomarkerlərin informativliyinin təyini. Kliniki material və metodları. 48 residivləşən xarici genital endometriozlu xəstəlik müayinə edilmişdir (tədqiqatın əsas qrupu). Xəstələrin yaşı $34,96 \pm 1,1$ yaş olmuşdur. Endometriozla xəstələnmə müddəti $10,0 \pm 1,4$ yaş. Residivləşmənin tezliyi $2,02 \pm 0,44$ yaş. Remissiyanın müddəti $6,1 \pm 0,84$ yaş. Müqayisəli qrupa 40 ilkin xarici endometriozlu xəstə daxil edilmişdir. Xəstələrin orta yaşı $33,56 \pm 1,16$. Bütün xəstələrə CA-125, HE4, ROMA indeksi, CA 15-3, CA 19-9, XEA (xərçəng embrional antigen) qan zərdabında immunoferment metodu ilə təyin edilmişdir. Tədqiqatın nəticələri: Təyin edilmişdir ki, residivləşən endometriozda CA-125-in ($31,21 \pm 1,36$ TV/ml), CA 19-9 ($15,96 \pm 0,25$ TV/ml) ilkin xarici endometriozla müqayisədə statistik dürüst dərəcədə azalması, CA 15-3 isə ($14,1 \pm 0,33$ TV/ml) artması müəhəd edilmişdir.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anastasi E., Granato T., Falzarano R., Storelli P. The use of HE4, CA-125 and CA72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer // Am.J.Ovarian Research., 2013, №6, p.44-51.

SUMMARY

Informative value of CA-125, HE4, CA 19-9, CA 15-3, CEA in the diagnosis of recurrent external genital endometriosis

Aliyeva Farah T.¹, D.V. Bryunin²,
Aliyeva Fidan T.¹

¹First Moscow State University of Medicine named
after I.M. Sechenov, Ministry of Health of Russia,

Department of Obstetrics & Gynecology

²Clinic of Obstetrics and Gynecology named after
V.F. Snegiryov

Key words: recurrent external genital endometriosis,
oncomarkers, CA 125, HE4, CA19-9, CA 15-3,
ROMA index, CEA

The goal of investigation was to study the Informative value of various oncomarkers in the diagnosis of recurrent external genital endometriosis. Material and Methods: 48 patients with recurrent external genital endometriosis were examined. The average age of the patients was $34,96 \pm 1,1$ years. The average duration of the disease was $10,0 \pm 1,4$ years. The frequency of the recurrences was $2,02 \pm 0,44$ years. The duration of the remission was $6,1 \pm 0,84$ years. The comparative group was presented with 40 women with initially diagnosed external genital endometriosis. The average age of the examined was $33,56 \pm 1,16$ years. All patients underwent immune-assay blood serum determination of the following markers: CA-125, HE4, CA 19-9, CA 15-3, CEA and ROMA index. Results: It was confirmed that there was significant decline in the parameters of CA 125 ($31,21 \pm 1,36$ U/ml) and CA 19-9 ($15,96 \pm 0,25$ U/ml) in comparison with initial cases of external genital endometriosis, at the same time there was increase in the parameters of CA 15-3 ($14,1 \pm 0,33$ U/ml)

2. Chen T., Wei J.L., Leng T., Gao F. The diagnostic value of the combination of hemoglobin, CA 199, CA125, and HE4 in endometriosis // *Am.J.Clin.Lab.Anal.*, 2021, p.2347-2354.
3. Зурочка А.В., Тиунова Т.А. Актуальные вопросы диагностики заболеваний молочных желез в крупном промышленном городе Челябинской области // *Ж.Медицинская иммунология*, 2015, т.17, №3, с.281-286.
4. Ceccaroni M., Bounous V.E., Clarizia R., Mautone D. Recurrent endometriosis: a battle against an unknown enemy // *Eur. J. Cont,Reprod.Health Care*, 2019, №24, p.464-474.
5. Kvaskoff M., Mhamat-Saleh Y., Farland L.V. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis // *Am.J.Hum.Reprod Update*, 2021, №27, p.393-420.
6. Chapron C., Marcellin L., Borghese B., Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis // *Nat.Rev.Endocrinol.*, 2019, №15, p.666-682.
7. Dai Y., Zhang J.J., Lang J.H. A convenience sampling questionnaire survey of the current status of diagnosis and treatment of endometriosis in China in 2018 // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2020, №55, p.402-407.
8. Granato T., Midulla C., Longo F., Colaprica B., Frati L. Role of HE4, CA 72-4, and CA-125 in monitoring ovarian cancer // *Am.J.Tumor Biol.*, 2012, vol.33, №5, p.1335-1339.
9. Hamed E.O., Ahmed H., Sedeek O.B. Significance of HE4 estimation in comparison with CA-125 in diagnosis of ovarian cancer and assessment of treatment response // *Am.J.Diagn Pathol.*, 2013, vol.8, №11, p.25-30.
10. McKinnon B., Muller M., Nirgianakis K., Bersinger N. Comparison of ovarian cancer markers in endometriosis favours HE4 over CA-125 // *Am.J.Molecular Medicine Reporst*, 2015, №12, p.5179-5184.
11. McLemore M.R., Aouzerat B.E., Lee K.A., Chen L.M. A comparison of the cyclic variation in serum levels of CA-125 across the menstrual cycle using two commercial assays // *Am.J.Bio.Res.Nurs.*, 2012, №14, p.250-256.
12. Moore G., Miller M.C., Stenhoff M.M., Skates S.J. Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA-125 in women with benign gynecologic disorders // *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 2012, vol.206, №4, p.351.
13. Raffi F., Metwally M., Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis // *Am.J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 2012, vol.97, №9, p.3146-3154.
14. Vasilakaki T., Skafica E., Arkouman E., Grammatoglou X. Borderline clear cell adenofibroma of the ovary associated with ovarian endometriosis: a case report // *Eur.J.Gynaecol.Oncol*, 2012, vol.33, №2, p.230-232