

ДІАГНОСТИЧНА ЗНАЧИМІСТЬ ОВАРІАЛЬНОГО АНТИГЕНУ СА-125 ЯК МАРКЕРА ЕНДОМЕТРІОЇДНОЇ КІСТИ ЯЄЧНИКА ТА АДЕНОМІОЗУ МАТКИ

В.В.Євдокимова

**Військово-медичний клінічний центр Південного регіону
Одеса, Україна**

Підвищення рівня СА-125 в крові корелює зі стадією ендометріозу: при I-II стадії концентрація маркера підвищена у 27% хворих, а при III-IV стадії — у 58%. Як правило, концентрація СА-125 в сироватці крові у таких пацієнток не перевищує 65 МО/мл. Визначення СА-125 доцільно проводити при діагностиці доброякісних пухлиноподібних утворень яєчників і матки. Динамічне визначення концентрації СА-125 у хворих на аденоміоз й ендометріюїдні кісти яєчників виявило його зниження при успішному лікуванні та підвищення при рецидиві захворювання, що дозволяє використовувати визначення СА-125 для оцінки ефективності медикаментозного лікування та ранньої діагностики рецидивів ендометріюїдних кіст яєчників і аденоміозу.

Ключові слова: онкомаркер яєчників СА-125, ендометріоз, аденоміоз.

Вступ

Ендометріоз (ЕМЗ) — генетично обумовлене, хронічне, дисгормональне, імунозалежне захворювання, обумовлене доброякісним розростанням тканини, аналогічної за морфологічною будовою і функцією ендометрію, але за межами слизової оболонки порожнини матки.

У структурі гінекологічної захворюваності ЕМЗ займає третє місце після запальних процесів органів малого таза і міоми матки та є притаманним близько 50% жінок репродуктивного віку. ЕМЗ вва-

жається однією з найбільш актуальних проблем у сучасній гінекології, тому що призводить до функціональних та структурних змін у репродуктивній системі жінки фертильного віку, нерідко негативно впливаючи на психоемоційний стан жінок, що істотно знижує якість життя [1, 8, 9].

Частота зовнішнього генітального ендометріозу (ЗГЕ) становить до 10-15% у загальній популяції, 25-30% — у жінок з безпліддям і 80% — із синдромом тазового хронічного болю [8, 9].

Останнім часом проводиться велика кількість досліджень, присвячених вивченню участі факторів росту патологічних судин і цитокінів у розвитку ЗГЕ (фактор росту ендотелію судин (VEGF — vascular endothelial growth factor), фактор росту фібробластів (TGF- β — fibroblast growth factor) тощо) та інші, які виявляються в ендометріюїдних гетеротопіях, перитонеальній рідині, плазмі крові і є найбільш потужними ангіогенними факторами [3, 4].

Сучасний підхід до лікування хворих на ЕМЗ полягає в комплексній терапії, який складається з двох етапів — хірургічного та медикаментозного. Діагностика ЕМЗ не представляє труднощів, але, незважаючи на використання високоінформативного ультразвукового методу дослідження, навіть досвідчені фахівці припускають у 10-12% випадків гіподіагностику і майже в 29% гіпердіагностику [5, 6]. Ендоскопічна діагностика при всій її цінності має ряд обмежень і протипоказань. У ряді випадків її виконанню може заважати виражений спайковий процес, а малі форми ЕМЗ, візуалізовані оком хірурга під час оперативного втручання, як правило, не дають інформації про активність процесу на ранній стадії. У зв'язку із цим розробка методів діагностики ЕМЗ на ранній стадії його розвитку є однією з найважливіших задач у сучасній гінекології [2]

Велике значення має розробка високоінформативних методів визначення пухлин і пухлиноподібних утворень додатків матки і матки, а також рання діагностика рецидивів захворювання і контроль за перебігом післяопераційного періоду. З метою поліпшення і спрощення діагностики злоякісних пухлин жіночої репродуктивної системи розроблені методи визначення в сироватці крові так званих пухлинних маркерів — антигенів, що виробляються в пухлинних тканинах (CA-125, СЕА, СА-19-9) [8, 10]. Референтними величинами СА-125 у жінок у сироватці периферичної крові можна вважати до 35 МО/мл, при вагітності — до 100 МО/мл, у чоловіків — до 10 МО/мл.

СА-125 — маркер для оцінки ефективності лікування та раннього виявлення рецидивів ЕМЗ, який займає друге місце після раку яєчників за кількістю хворих з підвищеним вмістом СА-125.

СА-125 — глікопротеїн, присутній у серозних оболонках і тканинах. За даними літератури, концентрація СА-125 в крові може підвищуватися при різних доброякісних гінекологічних пухлинах (кісти яєчників), а також при запальних процесах, які залучають придатки матки, при доброякісній гіперплазії ендометрію [7]. Визначення вмісту СА-125 в сироватці застосовують для діагностики ЕМЗ, рецидивів раку яєчника, новоутворень черевної порожнини, плеври, при серозному випоті в черевній порожнині (перитоніт, плеврит), моніторингу лікування і контролю перебігу раку яєчників.

Мета дослідження — визначити доцільність використання онкологічного маркера СА-125 в сироватці крові в діагностиці ендометріодних кіст яєчників (ЕКЯ) й аденоміозу (АМЗ), рівні СА-125 у пацієнтах із цими захворюваннями.

Завдання дослідження:

1. Визначити чутливість та специфічність методу вимірювання концентрації СА-125 в сироватці крові у пацієнок із ЕКЯ і АМЗ.
2. Оцінити можливість ранньої діагностики рецидивів захворювання ЗГЕ та АМЗ на підставі результатів визначення концентрації онкомаркера СА-125.
3. Оцінити можливість використання результатів визначення СА-125 для диференціальної діагностики ЕМЗ, міоми матки, доброякісних пухлин і пухлиноподібних утворень яєчників.
4. Визначити цінність визначення онкомаркера СА-125 при діагностиці гінекологічних захворювань.
5. З'ясувати доцільність визначення СА-125 для оцінки ефективності лікування хворих з доброякісними захворюваннями органів малого таза.

Матеріали та методи дослідження

За період з 2006 до 2011 р. на базі Військово-медичного клінічного центру Південного регіону (табл. 1) було обстежено 180 пацієнок з діагнозом ендометріома/ми яєчника/ів — 1 група; 130 пацієнтів з внутрішнім генітальним ендометріозом/аденоміозом матки — 2 група; 70 здорових жінок склали 3 групу порівняння.

Динаміка чисельності досліджуваних пацієнок з ендометріозом яєчника і аденоміозом матки

Роки спостереження	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Кількість хворих	39	41	44	56	62	68

Середній вік усіх обстежуваних жінок коливався від 24 до 37 років. У всіх жінок збирався анамнез, було проведено клініко-лабораторне обстеження, хірургічне лікування, медикаментозна терапія (імуноткоригуюча і гормональна) з наступним гістологічним підтвердженням діагнозу для визначення ступеня поширення ЕМЗ.

Матеріалом для дослідження служила сироватка крові жінок, які страждають на ЕМЗ, метод визначення — імуноферментний аналіз, тобто кількісне визначення вмісту антигену СА-125 у сироватці крові людини «in vitro» методом «сендвіч» — варіанта твердофазного імуноферментного аналізу.

Аналіз проводився за наступною схемою:

1) інкубація калібрувальних проб, зразків сироватки крові людини і кон'югата з білками Імуносорбент на термостатіруємий шейкерепрі температурі $37 \pm 1^\circ\text{C}$ протягом 1 ч; 2) інкубація з хромогеном при температурі $18-25^\circ\text{C}$ протягом 15-30 хв.; 3) зупинка реакції і облік результатів. Час інкубації — 1 год. 15 хв., діапазон вимірювань — 15-500 Од/мл, чутливість — не більше 3,0 Од/мл. Перші проби контрольної сироватки — усього 96 визначень при використанні всіх стрипів одночасно. Статистична обробка проведена методами частотного аналізу за допомогою програмного забезпечення Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результати дослідження та їх обговорення

У пацієнок з доброякісною патологією було виявлено, що СА-125 зустрічався достовірно рідше, ніж при злоякісних пухлинах (табл. 2).

Таблиця 2

Рівень СА-125 в різних клінічних прикладах

Клінічні групи	Частота визначення у пацієнок (%) СА-125, од/мл		
	0-35	35-65	>65
Група контролю	90	4	-
Аденоміоз матки	45	55	120
Ендометріодні кісти	55	65	22

Під час дослідження нами було виявлено, що у хворих на ЕМЗ рівень СА-125 залежав від локалізації та ступеня розповсюдженості захворювання. Отже, у пацієнток при IV ступені ЕМЗ рівень СА-125 досягав у середньому до 70 Од/мл. Такі високі значення підвищення СА-125 було виявлено тільки у хворих із ЕКЯ (у окремих хворих — до 200 або 300,1 Од/мл). Зміст СА-125 при АМЗ становив 12-35 Од/мл, при ЕМЗ очеревної порожнини показники онкомаркера коливалися від 6 до 121 Од/мл, а при ретроцервікальному ЕМЗ досягали 160 Од/мл (табл. 3).

Таблиця 3

Рівень СА-125 в сироватці крові хворих

Клінічні групи	СА-125 P<0,01
Група контролю	8,9±2,2
Ендометріоз I-II ступеня	88,2±22,1
III-IV ступеню	409,2±30,1
Аденоміоз матки	68,7±19,7

При обстеженні хворих на ЕМЗ (група в цілому) виявлено достовірне зниження після операції рівня СА-125 у сироватці крові у 65% хворих ($p < 0,05$). Так, після оперативного лікування з приводу ЕКЯ достовірно частіше спостерігалось зниження рівнів СА-125 (60,5% випадків), ніж їх підвищення. При оперативних втручаннях з приводу ретроцервікального ендометріозу статистично достовірно частіше спостерігалось зниження СА-125 — 70,1%, ніж підвищення. Операції з приводу АМЗ призодили до зниження СА-125 в 50% випадків. Можна припустити, що збільшення рівня онкомаркера в окремих пацієнток може бути пов'язане з вираженим запальним процесом у післяопераційному періоді. У нашій роботі вдалося показати, що чутливість визначення рівня СА-125 за результатами даного дослідження при ЕКЯ склала $25,1 \pm 4,5\%$, при АМЗ — $18,7 \pm 5,6\%$, а при ЕМЗ в цілому — $26,9 \pm 3,1\%$. Однак з огляду на відносно низьку чутливість і великі індивідуальні коливання цього показника доводиться погодитися з думкою інших дослідників [9] про те, що визначення тільки СА-125 недостатньо інформативно, щоб бути основою для діагностичних висновків щодо однозначного встановлення лише за цим показником діагнозів ЗГЕ та АМЗ.

Висновки

1. Підвищення рівня СА-125 в крові корелює зі стадією ендометріозу: при I-II стадії концентрація маркера підвищена у 27% хворих, а при III-IV стадії — у 58%. Як правило, концентрація СА-125 в сироватці крові у таких пацієнток не перевищує 65 МО/мл. Визначення онкомаркерів СА-125 доцільно проводити при діагностиці доброякісних пухлиноподібних утворень яєчників та матки.

2. Цінність методу визначення рівня СА-125 свідчить про наявність та визначення ендометріозу та злоякісних пухлин малого таза. Середні концентрації цього маркера при злоякісних, доброякісних пухлинах і ендометріозі перевищують такі в групі контролю в 11, 3 і 4 рази відповідно.

3. У післяопераційному періоді (на 12 день) у хворих спостерігалося зниження концентрацій СА-125, що можна розцінювати як ознаку ефективності оперативного лікування. Визначення рівня СА-125 до і на тлі гормональної терапії хворих на ендометріоз може бути використано поряд з клінічними даними в якості критерію оцінки ефективності впливу різних препаратів.

4. Динамічне визначення концентрації СА-125 в сироватці крові хворих на аденоміоз та ендометріодні кісти яєчників виявило зниження рівня цього антигену при успішному лікуванні та його підвищення при рецидиві захворювання, що дозволило використовувати визначення СА-125 для оцінки ефективності медикаментозного лікування та ранньої діагностики рецидивів. При динамічному спостереженні пацієнтів після комбінованого лікування навіть монотонне підвищення концентрації СА-125 в діапазоні 10-35 Од/мл необхідно розцінювати як початок розвитку рецидиву захворювання. За мінімальної величині СА-125 у хворих після проведеного лікування можна прогнозувати тривалість клінічної ремісії: чим нижче концентрація маркера, тим вона триваліша.

5. Визначення СА-125 має практичне значення для діагностики, моніторингу ефективності терапії і раннього виявлення рецидивів ендометріозу. Дослідження показало, що вміст даного маркера в сироватці крові корелює зі стадією цього захворювання. Перевищення дискримінаційного рівня онкомаркера відзначається у 25-30% пацієнтів з I-II стадією ендометріозу і при більш обтяжливих стадіях захворювання статистично значимо зростає.

Література

1. Адамян Л.В. Диагностическая значимость определения антигена СА-125 у гинекологических больных // *Акушерство и гинекология*. — 1990. — №12. — С. 57-58.
2. Баскаков В.П. Эндометриоз и рак. В кн.: *Опухоли яичников / В.П.Баскаков, Я.В.Бохман, А.Е.Колосов*. — Иркутск, 1990. — С. 214-216.
3. Бохман Я.В. Выявление солитарных и первично-множественных опухолей в женской репродуктивной системе на основании селективного скрининга: Новая медицинская технология / Я.В.Бохман, С.Я.Максимов, Е.В.Бахидзе. — СПб.: Н-Л, 2008. — 40 с.
4. Винокуров В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных. — СПб: Фолиант, 2004. — 336 с.
5. Новикова Е.Г. Пограничные опухоли яичников / Е.Г.Новикова, Г.Ю.Баталова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — 152 с.
6. Сосновская И.Ю. [и соавт.]. СА-125 в диагностике и мониторинге рака яичников. Высокие технологии в онкологии: Мат. V Всерос. съезда онкологов. — Ростов-не-Дону, 2000. — Т. 2. — С. 418-419.
7. Harada T., Kubota T. Usefulness of CA 19,9 versus CA 125 for the diagnosis of endometrioma // *Fertility and Sterility*. — 2002. — Vol. 78. — №4. — P. 733-739.
8. Ferrero S., Abbamonte L.H., Parisi M. et al. Dyspareunia and quality of sex life after laparoscopic excision of endometriosis and postoperative administration of triptorelin // *Fertil Steril*. — 2007. — Vol. 87 (1) — P. 227-229.
9. Sekizawa A., Amemiya S. et al. Malignant transformation of endometriosis: application of laser microdissection for analysis of genetic alterations according to pathological changes // *Med. Electron. Microsc.* — 2004. — №37 (2). — P. 97-100.
10. Varma R., Rollason T. et al. Endometriosis and the neoplastic process // *Reproduction*. — 2004. — Vol. 127. — №3. — P. 293-304.

В.В.Евдокимова. Диагностическая значимость овариального антигена СА-125 как маркера эндометриоидных кист яичников и аденомиоза матки. Одесса, Украина.

Ключевые слова: онкомаркер яичников СА-125, эндометриоз, аденомиоз.

Повышение уровня СА-125 в крови коррелирует со стадией эндометриоза: при I-II стадии концентрация маркера повышена у 27% больных, а при III-IV стадии — у 58%. Как правило, концентрация СА-125 в сыворотке крови у таких пациенток не превышает 65 МЕ/мл. Определение СА-125 целесообразно проводить при диагностике

доброкачественных опухолевидных образований яичников и матки. Динамическое определение концентрации СА-125 у больных аденомиозом и эндометриоидными кистами яичников выявило его снижение при успешном лечении, а повышение — при рецидиве заболевания, что позволяет использовать определение СА-125 для оценки эффективности медикаментозного лечения и ранней диагностики рецидивов эндометриоза и аденомиоза.

V.V.Yevdokymova. Diagnostic significance of ovarian antigen CA-125 as a marker of endometrioma cysts and adenomiosis. Odessa, Ukraine.

Key words: *ovarian marker CA-125, endometriosis, adenomiosis.*

Increased CA-125 levels correlate with the stage of endometriosis: the stage I-II concentration of the marker elevated in 27% of patients, and at stage III-IV — 58%. Typically, the concentration of CA-125 serum levels in these patients does not exceed 65 IU / ml. Definition of CA-125, it is advisable to carry out the diagnosis of benign tumor formation of ovarian and uterine cancer. Dynamically determine the concentration of CA-125 in patients with adenomiosis and endometrial ovarian cysts showed its decrease in the successful treatment and improvement — with relapse of the disease, which allows the definition of CA-125 to evaluate the effectiveness of medical treatment and early detection of recurrence of endometriosis and adenomiosis.