

Клинико-диагностические аспекты глубокого инфильтративного эндометриоза (диагностика, лечение, рецидивы)

Ш.К. Муфтайдинова¹, Л.З. Файзуллин¹, В.Д. Чупрынин¹, Н.С. Русейкин², Т.Ю. Смольнова¹,
Н.А. Буралкина^{✉1}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия

Аннотация

Цель. Провести анализ рецидивов эндометриоза после хирургического лечения пациенток с глубоким эндометриозом.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы истории болезни 90 пациенток в возрасте от 19 до 45 лет. Основную группу составили 70 больных эндометриозом: 20 – с перитонеальным эндометриозом и 50 – с глубоким инфильтративным (ГИЭ). В группу сравнения вошли 20 женщин без эндометриоза. Проведено углубленное изучение анамнестических данных у изучаемой когорты пациенток. Обработаны результаты лабораторных методов исследования, приведенные на дооперационном этапе, включая сывороточный уровень онкомаркеров СА-125 и СА 19-9.

Результаты. Анализ полученных данных показал, что практически 1/2 (54%) пациенток основной группы имели оперативные вмешательства в анамнезе по поводу эндометриоза. У больных ГИЭ операций было значимо больше по сравнению с группой с перитонеальным эндометриозом (68% против 20% соответственно; $p=0,0012$). Из группы женщин с ГИЭ сформировали 2 подгруппы: пациентки, которые не имели в анамнезе предшествующего оперативного лечения по поводу эндометриоза, и госпитализированные для повторного хирургического лечения эндометриоза (больные с рецидивами эндометриоза). У пациенток с рецидивами значимо чаще наблюдались обильные менструации, прерывание беременности (аборт) и высокая доля заболеваний желудочно-кишечного тракта. Анализ получаемой гормональной терапии у пациенток с ГИЭ показал, что каждая вторая пациентка с рецидивами (18/53%) после оперативного лечения и каждая третья пациентка без предшествующих операций в анамнезе (5/31%) получали гормональную терапию. При исследовании дооперационного сывороточного уровня онкомаркеров отмечено повышение уровня СА-125 и СА 19-9 в сыровотке крови у пациенток с ГИЭ, также определена его корреляция с частотой рецидивов эндометриоза и размерами очагов ГИЭ.

Заключение. Несмотря на проводимое консервативное и оперативное лечение пациенток с ГИЭ, сохраняется высокая частота рецидивирования заболевания. В настоящее время не существует удовлетворительной терапии для всех пациентов с эндометриозом. В связи с этим разработка терапии для консервативного лечения заболевания остается актуальной задачей.

Ключевые слова: глубокий инфильтративный эндометриоз, рецидивирование, онкомаркеры, гормональная терапия

Для цитирования: Муфтайдинова Ш.К., Файзуллин Л.З., Чупрынин В.Д., Русейкин Н.С., Смольнова Т.Ю., Буралкина Н.А. Клинико-диагностические аспекты глубокого инфильтративного эндометриоза (диагностика, лечение, рецидивы). Гинекология. 2021; 23 (4): 307–313. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201040

ORIGINAL ARTICLE

Clinical and diagnostic aspects of deep infiltrative endometriosis (diagnosis, treatment, recurrence)

Shakhnoza K. Muftaidinova¹, Leonid Z. Faizullin¹, Vladimir D. Chuprynin¹, Nikolai S. Ruseikin², Tatiana Iu. Smolnova¹,
Natalia A. Buralkina^{✉1}

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

Abstract

Aim. To analyze the recurrence of endometriosis after surgical treatment of patients with deep endometriosis.

Materials and methods. The case histories of 90 patients aged 19 to 45 years were retrospectively analyzed. The study group consisted of 70 endometriosis patients: 20 with peritoneal endometriosis and 50 with deep infiltrative endometriosis (DIE). The comparison group included 20 women without endometriosis. There was an in-depth study of anamnestic data in the cohort of patients under study. The results of preoperative laboratory tests, including serum levels of the CA-125 and CA 19-9 oncomarkers, were processed.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Буралкина Наталья Александровна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. хирургического отд-ния отд. оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n_buralkina@oparina4.ru

Муфтайдинова Шахноза Клемидиновна – аспирант ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: shaxnozka_87@mail.ru

Файзуллин Леонид Закиевич – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. отд-ния лаб. молекулярно-генетических методов ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: l_faizullin@oparina4.ru

[✉]Natalia A. Buralkina – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n_buralkina@oparina4.ru

Shakhnoza K. Muftaidinova – Graduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: shaxnozka_87@mail.ru

Leonid Z. Faizullin – Cand. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: l_faizullin@oparina4.ru

Results. Analysis of the obtained data showed that about half of the DIE patients (54%) in the main group had a history of surgical interventions for endometriosis. The number of operations was significantly higher in patients compared to the peritoneal endometriosis group (68% vs 20%, respectively; $p=0.0012$). Two subgroups were formed from the group of women with DIE: patients who had no history of previous surgical treatment for endometriosis and those hospitalized for repeated surgical treatment of endometriosis (patients with recurrent endometriosis). Patients with recurrent endometriosis had a significantly higher incidence of heavy menstruation, pregnancy terminations (abortions), and a high proportion of gastrointestinal diseases. Analysis of the hormonal therapy received in patients with DIE showed that every second patient with relapses (18/53%) after surgical treatment and every third patient without a prior history of surgery (5/31%) received hormonal therapy. Examination of the preoperative serum levels of CA-125 and CA 19-9 serum markers in patients with DIE showed an increase in their serum levels and a correlation with the frequency of endometriosis recurrence and the size of DIE foci.

Conclusion. Despite the conservative and surgical treatment of DIE patients, the recurrence rate is still high. At present, there is no satisfactory therapy for all endometriosis patients. Therefore, the development of therapy for the conservative treatment of the disease remains an urgent task.

Key words: deep infiltrative endometriosis, recurrence, oncomarkers, hormonal therapy

For citation: Muftaidinova SM, Faizullin LZ, Chuprynin VD, Ruseikin NS, Smolnova TИu, Buralkina NA. Clinical and diagnostic aspects of deep infiltrative endometriosis (diagnosis, treatment, recurrence). *Gynecology*. 2021; 23 (4): 307–313. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201040

Эндометриоз признается одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, значительно снижающих качество жизни больных. По данным официальной статистики (Минздрав России, 2018), показатель заболеваемости эндометриозом неуклонно растет. В стране в период с 2014 по 2018 г. его прирост составил 17% (2014 г. – 434,1 на 100 тыс. женского населения, 2018 г. – 521,5) [1]. Несмотря на широкое распространение и непрерывное изучение такого загадочного заболевания, способы диагностики и лечения эндометриоза остаются недостаточно эффективными [2].

Эндометриоз характеризуется ростом и развитием ткани, идентичной по структуре и функции с эндометрием, за пределами полости матки, что приводит к образованию «эндометриотических поражений», как правило, вызывающих боль (дисменорея, диспареуния и тазовая боль) и/или бесплодие [3].

Различают 3 клинических фенотипа (типа): перитонеальный эндометриоз (ПЭ), эндометриоз яичников и глубокий инфильтративный эндометриоз (ГИЭ). ГИЭ составляет 33% общей структуры больных эндометриозом [4].

ГИЭ, особенно колоректальный эндометриоз (КРЭ), наиболее тяжелая форма эндометриоза, при котором наблюдается прорастание эндометриоидных имплантов в подлежащие органы и от поверхности брюшины на глубину более 5 мм, зачастую сопровождается нарушением функции пораженных органов и нередко приводит к их инвалидизации.

Эндометриоз не имеет патогномичных признаков или симптомов, поэтому его трудно диагностировать. В настоящее время не найдено достоверных диагностических биомаркеров заболевания, в клинической практике широко применяется метод определения уровня карбогидратных антигенов СА-125 и СА 19-9. Данный способ имеет уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5) [5]. Повышенный уровень СА-125 может быть ассоциирован с эндометриозом [6].

Для пациентов с эндометриозом, особенно с инфильтративными формами, не существует удовлетворительной терапии. Гистерэктомия с двойной аднексэктомией является единственным действенным хирургическим методом, но он

нежелателен для молодых пациенток репродуктивного возраста [7]. Кроме того, ГИЭ обычно сопровождается формированием спаечного процесса и нарушает анатомическую архитектуру малого таза, в связи с чем хирургическое лечение ГИЭ сопряжено с техническими сложностями и высоким риском повреждения соседних органов [8].

В настоящее время хирургическое лечение и гормональная терапия недостаточно эффективны ввиду высокой частоты рецидивов.

Неудача хирургического лечения может частично объясняться неоднородностью эндометриоза, но она также коррелирует с такими факторами, как хирургический опыт, сложность каждого случая и анатомическое расположение эндометриоидных имплантов. Хирургическое лечение пациенток с эндометриозом часто сочетается с последующим гормональным лечением, что также является спорным.

Согласно Российским клиническим рекомендациям по ведению больных эндометриозом (2020 г.) гормональная терапия может быть использована в качестве эмпирической при лечении пациенток с симптомами, свидетельствующими о высокой вероятности наличия эндометриоза без кистозных (овариальных) форм, а также в качестве противорецидивной терапии после лапароскопического удаления видимых очагов эндометриоза [9].

Цель исследования – проведение анализа частоты рецидивов эндометриоза после хирургического лечения пациенток с глубоким эндометриозом.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы истории болезней 90 пациенток, прошедших оперативное лечение в хирургическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». Первую группу (основная) составили 70 женщин с эндометриозом: 20 – с ПЭ и 50 – с ГИЭ. В зависимости от локализации эндометриоидных инфильтратов больных ГИЭ в свою очередь разделили на 2 подгруппы: 20 пациенток с ретроцервикальным эндометриозом (РЦЭ) без поражения кишки и 30 – КРЭ. Во 2-ю группу (сравнения) вошли 20 женщин без эндометриоза, обратившиеся по поводу трубно-перитонеального фактора бесплодия (ТПФБ), обусловленного спаечным процессом в малом тазу.

Чупрынин Владимир Дмитриевич – канд. мед. наук, зав. хирургическим отд-нием отд. оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Русейкин Николай Сергеевич – зав. каф. нормальной физиологии и патологической физиологии с курсом гигиены ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский МГУ им. Н.П. Огарева»

Смольнова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отд-ния общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: smoltat@list.ru

Vladimir D. Chuprynin – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Nikolai S. Ruseikin – Department Head, Ogarev Mordovia State University

Tatiana Iu. Smolnova – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: smoltat@list.ru

Критерии включения: возраст пациенток 19–45 лет, наличие гистологически подтвержденного эндометриоза, отсутствие тяжелой сопутствующей соматической патологии, наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст женщин моложе 19 и старше 45 лет, наличие тяжелых экстрагенитальных заболеваний и онкопатологии.

Осуществлена оценка предъявляемых жалоб, соматического и гинекологического анамнеза, также проводилось углубленное изучение анамнестических данных (ранее перенесенных хирургических вмешательств по поводу эндометриоза и гормональной терапии в анамнезе) у изучаемой когорты пациенток. Кроме того, обработали результаты лабораторных методов исследования, произведенные на дооперационном этапе, включая сывороточный уровень онкомаркеров СА-125 и СА 19-9.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистических программ GraphPad Prism 9 и MS Office Excel, результаты представляли в виде среднего значения и стандартного отклонения. При ненормальном распределении данных определялись медианы с интерквартильным размахом, для оценки различий в группах применялись методы непараметрической статистики (тест Манна–Уитни). Анализ качественных переменных производился с вычислением частот и долей (в процентах). Различия между статистическими величинами считались статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациенток основной группы составлял $35,38 \pm 1,3$ года (в диапазоне от 23 до 45 лет). При сравнительном анализе с возрастом женщин без эндометриоза не определено различий ($32,4 \pm 1,3$ года против $32,8 \pm 5,35$ года, $p = 0,5744$). Индекс массы тела (ИМТ) последних составил $22,8 \pm 3,28$ кг/м² и колебался от 18 до 30 кг/м². При сопоставлении данного показателя с группой пациенток без эндометриоза не выявили значимых различий.

При анализе перенесенных соматических заболеваний в анамнезе у женщин основной группы наиболее часто встречались детские инфекции. Различий в указанных показателях в группах и подгруппах не обнаружено.

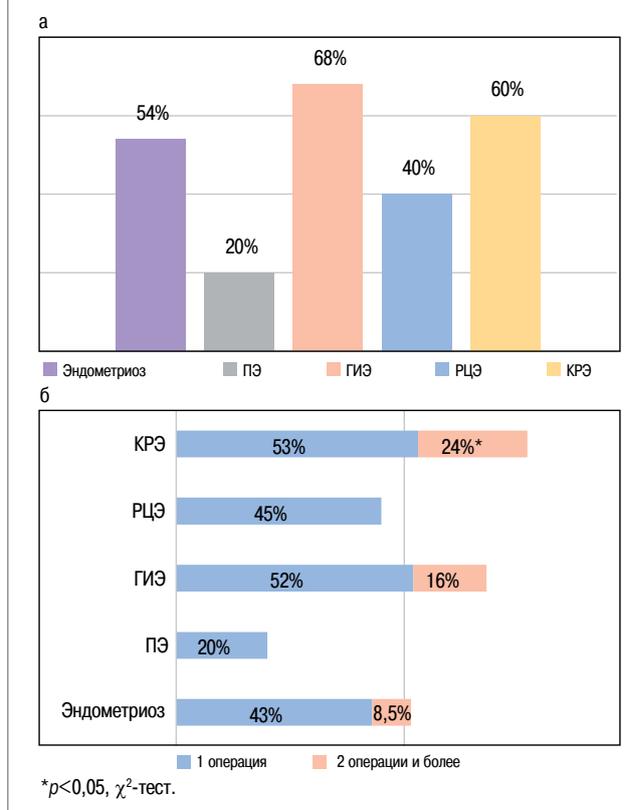
Среди сопутствующей соматической патологии у пациенток с эндометриозом преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): хронический гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит, что встречалось значимо чаще, чем у пациенток без эндометриоза (70% против 45%; $p = 0,0002$). В подгруппах женщин с эндометриозом указанный показатель не различался.

На следующем этапе произведен анализ ранее выполненных оперативных вмешательств по поводу эндометриоза. Итоги показали, что практически 1/2 (46%) пациенток основной группы имели оперативные вмешательства в анамнезе по поводу эндометриоза. У пациенток с ГИЭ операций произошло значимо больше по сравнению с группой с ПЭ – 56% против 20% соответственно; $p = 0,0012$ (рис. 1, а). Притом почти у каждой 4-й (24%) женщины с КРЭ было 2 оперативных вмешательства в анамнезе и более, что значимо чаще по сравнению с другими группами; $p < 0,05$ (рис. 1, б).

Практически все операции выполнили лапароскопическим доступом (97%). Значимых различий в частоте операций лапаротомического доступа в исследуемых группах не выявлено ($p > 0,05$).

Из группы женщин с ГИЭ авторы сформировали 2 подгруппы: 1-я – пациентки, не имевшие в анамнезе предшествующего

Рис. 1. Операции по поводу эндометриоза в анамнезе пациенток основной группы (а) и частота выполненных операций (б).
Fig. 1. Surgery for endometriosis in the anamnesis of the patients in the main group (a) and the frequency of operations performed (b).



оперативного лечения по поводу эндометриоза (без рецидивов), 2-я – женщины, которых госпитализировали для повторного хирургического лечения эндометриоза (с рецидивами).

Анализ полученных данных показал, что больше 1/2 (68%) пациенток с ГИЭ уже имели оперативные вмешательства по поводу эндометриоза – 34 против 16 ($p = 0,0003$). Средний возраст женщин с рецидивами составил $35,56 \pm 4,705$ года и был значимо выше, чем у пациенток без них, – 35,56 года против 32,06 года ($p = 0,0203$); табл. 1. При сравнении ИМТ в подгруппах не выявили значимых различий. Также не отличался средний возраст наступления менархе. Нарушение полового созревания отмечено у 12% пациенток с ГИЭ (раннее менархе наблюдалось у 8%, позднее – 4%). Длительность менструального цикла больных ГИЭ варьировала от 19 до 38 дней, с медианой 28,0 дня без значимых различий в подгруппах. У пациенток с рецидивами значимо чаще наблюдались обильные менструации по сравнению с 1-й группой больных (48% против 19%; $p = 0,0273$). В подгруппе без рецидивов доля болезненных менструаций была значимо выше, чем в подгруппе с рецидивами (94% против 53%; $p = 0,0045$). Значимо низкий процент болезненных менструаций в подгруппе с предшествующими операциями объясняется тем, что клинические симптомы эндометриоза значительно уменьшаются после проведенного хирургического лечения.

Начало половой жизни в обеих подгруппах варьировало от 16 до 20 лет, с медианой 18 лет. Акушерский анамнез существенно не отличался в сравниваемых группах. В анамнезе обследованных женщин у 10 (63%) пациенток без рецидивов и у 21 (62%) с рецидивами отмечены самостоятельно наступившие беременности, которые завершились родами в 50 и 44% случаев соответственно. В подгруппе с рецидивами значимо

Таблица 1. Сравнительный анализ клинико-anamnestических данных пациенток с рецидивами эндометриоза и без них
Table 1. Comparative analysis of clinical and anamnestic data in patients with and without recurrent endometriosis

Параметры	Клинические подгруппы	ГИЭ, n=50	1-я группа (без рецидивов), n=16	2-я группа (рецидив), n=34	P
		1	2	3	2-3
Возраст, лет		35,24±4,71	32,06±4,02	35,56±4,705	0,0203
ИМТ		21,00 (20,00–24,00)	21,00 (20,00–22,00)	20,00 (18,25–24,75)	0,3697
<i>Менструальная функция</i>					
Менархе, лет		12,82±1,47	12,57±1,34	12,97±1,52	0,4354
Раннее менархе, абс. (%)		4 (8)	1 (6)	3 (9)	
Позднее менархе, абс. (%)		2 (4)	–	2 (6)	
Длительность менструального цикла, сут		28,0 (26,0–28,0)	28,0 (27,0–28,0)	28,0 (26,0–28,0)	0,676
Продолжительность, сут		5,0 (5,0–6,2)	5,0 (5,0–5,0)	5,0 (5,0–6,2)	0,864
Обильные менструации, абс. (%)		27 (54)	5 (18,52)	22 (47,83)	0,0268
Болезненные менструации, абс. (%)		33 (66)	15 (93,7)	18 (53)	0,0045
<i>Репродуктивная функция</i>					
Начало половой жизни, лет		18,00 (16,75–20,00)	18,00 (16,75–20,00)	18,00 (17,00–19,00)	0,785
Не было беременностей, абс. (%)		19 (38)	6 (38)	13 (38,2)	0,647
Беременность в анамнезе, абс. (%)		21 (42)	10 (63)	21 (62)	0,656
Роды, абс. (%)		23 (46)	8 (50)	15 (44)	0,573
Неразвивающаяся беременность, абс. (%)		6 (12)	1 (6)	5 (15)	0,3907
Аборт, абс. (%)		4 (8)	–	4 (12)	–
Выкидыш, абс. (%)		4 (8)	1 (6)	3 (9)	0,643
Внематочная беременность, абс. (%)		1 (2)	–	1 (3)	–
<i>Гинекологические заболевания</i>					
Воспалительные заболевания органов малого таза, абс. (%)		8 (16)	4 (25)	4 (12)	0,2337
Патология шейки матки, абс. (%)		9 (18)	5 (31)	4 (12)	0,352
Полип эндометрия, абс. (%)		8 (16)	2 (12)	6 (18)	0,244
Миома матки, абс. (%)		10 (20)	2 (12)	8 (24)	0,3631
<i>Экстрагенитальные заболевания</i>					
Заболевания органов зрения, абс. (%)		6 (12)	2 (12)	4 (12)	0,855
Заболевания ЖКТ, абс. (%)		7 (14)	1 (6)	6 (18)	0,433
Заболевания эндокринной системы, абс. (%)		3 (6)	–	3 (9)	–
Заболевания молочных желез, абс. (%)		4 (8)	–	4 (12)	–
Заболевания мочевыделительной системы, абс. (%)		5 (10)	2 (12)	3 (9)	0,242
Инфекционные заболевания, абс. (%)		9 (18)	6 (38)	3 (9)	0,0138

Примечание. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; абсолютное число пациенток (%); тест Манна-Уитни; χ^2 -тест.

чаще преобладали прервавшиеся беременности (аборты) – 12,0% по сравнению с женщинами без рецидивов эндометриоза.

При анализе перенесенных соматических заболеваний у пациенток без рецидивов эндометриоза значимо часто встречались детские инфекции (корь, краснуха, ветряная оспа) по сравнению со 2-й группой ($p=0,0138$). Известно, что инфекционно-токсические заболевания оказывают опосредованное повреждающее действие на репродуктивную систему, снижая устойчивость организма к различным патогенным факторам и создавая фон для развития стойких метаболических нарушений (см. табл. 1) [10].

Среди хронической соматической патологии, имеющейся у пациенток с рецидивами эндометриоза, отмечена высокая доля заболеваний ЖКТ, что, возможно, тоже играет роль в формировании эндометриоза. Ведь известно, что слизистая желудка и кишечника способна синтезировать биологически активные вещества и гормональные соединения, инактивировать микробные и химические токсины и также принимать участие в обеспечении иммунного ответа. В этой связи хронические заболевания органов ЖКТ сопровождаются замедлением метаболизма, что в свою очередь провоцирует пролиферативные изменения в органах-мишенях, в том числе в экстрагенитальных эндометриозных очагах [10].

Среди сопутствующей гинекологической патологии в анамнезе пациенток с ГИЭ отмечены воспалительные забо-

левания органов малого таза (16%), патология шейки матки (18%), полип эндометрия (16%) и миома матки (20%).

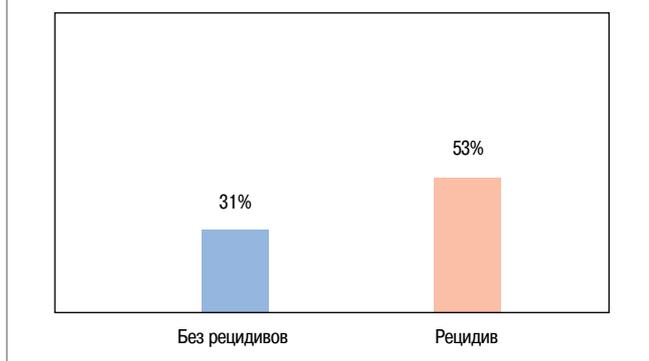
В структуре объема оперативного вмешательства иссечение и коагуляция очагов эндометриоза отмечены у 29% пациенток, резекция яичника – 45%. Особого внимания заслуживает повторная колоректальная хирургия. У 6,67% больных ГИЭ в анамнезе уже произведена резекция пораженной эндометриозом кишки с наложением анастомоза, что указывало на рецидив КРЭ. Временной интервал от последнего оперативного лечения до настоящей госпитализации представлен следующим образом: в 33% случаев – от 1 до 2 лет, 40% – от 3 до 5 лет, 27% – больше 5 лет.

Согласно алгоритму исследования проведен анализ получаемой гормональной терапии у пациенток с ГИЭ. Выявлено, что каждая вторая пациентка с рецидивами (18/53%) после оперативного лечения получала гормональную терапию с целью возможности предотвращения рецидивирования эндометриоза и каждая третья 1-й группы (5/31%) – с целью профилактики прогрессирования заболевания (рис. 2). Значимых различий по частоте гормонотерапии в анамнезе в исследуемых группах не выявили.

Пациентки получали в основном гестагены (диеногест), агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов (Бусерелин, Золадекс) и комбинированные оральные контрацептивы. В 1 и 2-й группе прием гормональных препаратов приходился на

Рис. 2. Прием гормональных препаратов в анамнезе исследуемых подгрупп.

Fig. 2. Hormonal medication intake in the anamnesis of the studied subgroups.



активный репродуктивный период жизни ($35,6 \pm 3,98$ года) на протяжении $2,1 \pm 1,5$ и $2,4 \pm 1,02$ года соответственно ($p > 0,05$).

На следующем этапе авторы проанализировали дооперационные сывороточные уровни СА-125 и СА 19-9 пациенток исследуемых групп. Известно, что уровень онкомаркеров СА-125 и СА 19-9 является индикатором многих злокачественных процессов, в том числе и муцинозного рака яичников, повышается при эндометриозе со значительным снижением во время терапии по сравнению с базовыми уровнями до лечения. Также содержание СА-125 в сыворотке хорошо коррелирует со степенью тяжести эндометриоза.

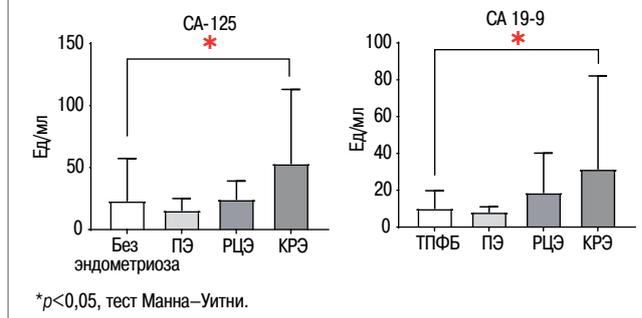
По результатам нашего исследования, отмечалось повышение уровня СА-125 и СА 19-9 в сыворотке крови у пациенток с ГИЭ. При этом в группе с КРЭ отмечено значимое повышение уровня СА-125 по сравнению с группой с ПЭ ($p = 0,0013$), ТПФБ ($p = 0,0002$). В группе с ПЭ уровень СА-125 и СА 19-9 значимо не отличался по сравнению с женщинами без эндометриоза (рис. 3).

Сывороточный уровень СА-125 выше порогового значения (>35 Ед/мл) был почти у 1/2 (43%) пациенток с КРЭ, что значимо больше по сравнению с группой без эндометриоза ($p = 0,0115$); табл. 2. В группах женщин с ПЭ, РЦЭ и без эндометриоза уровень СА-125 находился в пределах порогового значения. Сывороточный СА 19-9 свыше порогового значения отмечался у 10% пациенток с РЦЭ, 16,7% – КРЭ, 20% – РЭ, не выявили статистически значимых различий между ними ($p > 0,05$); см. табл. 2.

Проведен корреляционный анализ уровней СА-125 и СА 19-9 с рецидивированием эндометриоза, клиническими признаками, лапароскопическими данными. По результатам данного анализа, выявлено, что повышенный уровень

Рис. 3. Сывороточные уровни СА-125 (а) и СА 19-9 (б) у пациенток исследуемых групп.

Fig. 3. Serum CA-125 (a) and CA 19-9 (b) levels in the patients of the study groups.



СА-125 и СА 19-9 хорошо коррелировал с более высокой частотой рецидивов эндометриоидных кист яичников и наружно-генитального эндометриоза – НГЭ ($p < 0,05$). Увеличенный уровень СА-125 статистически значимо коррелировал с размерами очагов ГИЭ ($p = 0,022$, $p = 0,0172$). Не наблюдалось значительной корреляции между уровнем СА 19-9 в сыворотке и размерами эндометриоидных поражений ($p > 0,05$); табл. 3.

Оценку диагностической ценности СА-125 и СА 19-9 у пациенток с ГИЭ провели на основании ROC-анализа. По его результатам для определения уровня лучшая точка отсечения составила 22 Ед/мл (чувствительность – 79,2%, специфичность – 63,2%; 95% ДИ 0,6796–0,9302).

ROC-анализ показал, что площадь под кривой ROC (AUC) у больных ГИЭ для СА-125 составила 79,2% ($p = 0,0013$), СА 19-9 – 72,1% (рис. 4).

По результатам ROC-анализа, чувствительность метода определения уровня СА-125 при ГИЭ достигает 79 и 72% соответственно. Сывороточный уровень СА 19-9 при эндометриозе остается в пределах референсных значений, но при этом статистически значимо выше по сравнению с уровнем у женщин без эндометриоза.

Обсуждение

Наиболее тяжелой формой эндометриоза является ГИЭ, при котором наблюдается прорастание эндометриоидных очагов в подлежащие органы и ткани, зачастую сопровождающееся нарушением функции пораженных смежных органов. Разными авторами отмечается, что среди всевозможных форм эндометриоза наблюдается наиболее агрессивное течение ГИЭ [11].

Значимым фактором, свидетельствующим о тяжести течения эндометриоза и оказывающим влияние на качество жизни пациенток с инфильтративными формами, является

Таблица 2. Уровень СА-125 и СА 19-9 в сыворотке крови исследуемых пациенток и процент пациентов с аномально повышенными значениями

Table 2. Serum CA-125 and CA 19-9 levels in the patients studied and percentage of patients with abnormally elevated levels

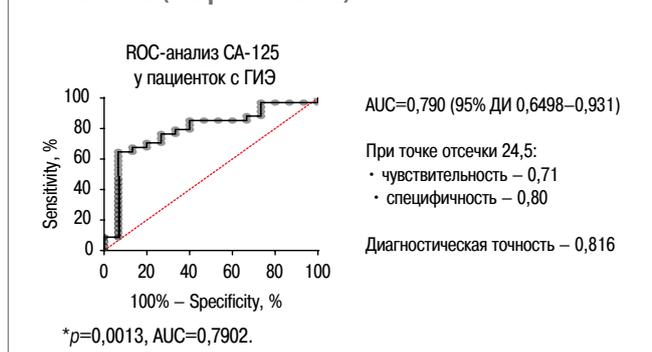
Показатели	Клинические группы	ГИЭ			Без эндометриоза, ТПФБ (n=20)	p
		ПЭ (n=20)	РЦЭ (n=20)	КРЭ (n=30)		
		1	2	3	4	
СА-125, Ед/мл (0–35)		11,09 (8,240–28,69)	25,92 (10,30 32,74)	36,04 (22,66–47,16)	12,75 (9,580–23,26)	$p_{1,3}=0,0013$ $p_{3,4}=0,0002$
Процент пациентов с СА-125>35,0 Ед/мл		0	0	43,0	0	$p_{3,5}=0,0115$
СА 19-9, Ед/мл (0–37)		7,680 (5,740–11,05)	12,00 (7,875–18,13)	14,33 (9,005–23,09)	6,950 (4,900–12,44)	$p_{1,3}=0,0162$ $p_{3,4}=0,0120$
Процент пациентов с СА 19-9>37,0 Ед/мл		0	0	0	0	

Примечание. Данные представлены как медиана, 25–75-й перцентиль; тест Манна–Уитни; χ^2 -тест.

Таблица 3. Распределение средних уровней СА-125 и СА19-9 в сыворотке крови в зависимости от наличия рецидива, клинических признаков эндометриоза и лапароскопических данных пациенток с эндометриозом**Table 3. Distribution of mean serum CA-125 and CA19-9 levels according to the presence of recurrence, clinical signs of endometriosis and laparoscopic findings in patients with endometriosis**

Пациентки с эндометриозом (n=70)	Пациенты, абс. (%)	Уровень СА-125, Ед/мл	p	Уровень СА 19-9, Ед/мл	p
<i>Рецидивы в анамнезе</i>					
Рецидив НГЭ	17 (21,25)	40,8±23,8	0,7458	8,47±9,24	0,6291
Рецидив эндометриомы яичников	11 (15,7)	65,4±13,2	0,0217	14,52±2,75	0,0737
Рецидив ГИЭ	6 (8,6)	85,6±21,3	0,0136	13,21±1,34	0,0236
<i>Интраоперационные данные</i>					
Отсутствие спаек	28 (40)	32,1±25,17	0,7295	6,921±2,82	0,6348
Спаечный процесс 1–2-й степени	24 (34,2)	36,8±29,2	0,5731	7,483±3,23	0,8274
Спаечный процесс 3–4-й степени	18 (25,7)	46,3±17,5	0,3820	8,824±2,45	0,9573
<i>Размер очага</i>					
Менее 3 см	43 (61,4)	45,24±23,47	0,8356	8,264±3,24	0,3744
3–5 см	13 (18,6)	65,96±23,45	0,02175	9,28±1,393	0,2843
Более 5 см	22 (31,4)	89,56±45,35	0,0172	9,937±3,23	0,2484

Примечание. Данные представлены как абсолютное число пациенток (%); χ^2 -тест; медиана, 25–75-й процентиль; тест Манна–Уитни.

Рис. 4. ROC-анализ уровня СА-125 у пациенток с КРЭ (полная оценка).**Fig. 4. ROC analysis of CA-125 levels in patients with colorectal endometriosis (complete estimate).**

кратность ранее перенесенных хирургических вмешательств по поводу эндометриоза. По данным I. Selçuk и соавт. (2013 г.) отмечается, что общая частота рецидивов эндометриоза после проведенного оперативного лечения достигает до 67% [12]. По нашим данным, 45,7% пациенток с эндометриозом имели в анамнезе оперативные вмешательства по поводу эндометриоза. В группе с ГИЭ доля рецидива эндометриоза составила больше 1/2 (68%) пациенток. Рецидив эндометриоза кишки наблюдается и после предшествующей колоректальной хирургии. Так, С. Meuleman и соавт. (2011 г.) отмечают рецидив эндометриоза после резекции кишки в 4,7–25% случаев [13]. В нашем исследовании у 7% пациенток с ГИЭ в анамнезе уже произведена резекция пораженной эндометриозом кишки с наложением анастомоза, что сопоставимо с данными литературы.

S. Guo (2009 г.) в своем исследовании продемонстрировал, что риск рецидива эндометриоза увеличивается, если поражения не удалили полностью во время предыдущей операции, и что рецидив имеет тенденцию возникать в том же месте [14]. Неудача хирургического лечения может частично объясняться неоднородностью эндометриоза, но она также коррелирует с такими факторами, как хирургический опыт, сложность каждого случая и анатомическое расположение эндометриоидных имплантов. Хирургическое лечение пациенток с эндометриозом часто сочетается с последующим гормональным лечением, что также является спорным.

Анализ ряда исследований показал, что частота рецидивов эндометриоза после хирургического лечения составляет 15–21% – через 1–2 года, 36–47% – через 5 лет и 50–55% – через 5–7 лет [10]. По результатам данных нашего исследования, временной интервал от последнего оперативного лечения до настоящей госпитализации в основном (40%) составил от 3 до 5 лет.

А.В. Борисова и соавт. (2018 г.) в своем когортном исследовании отмечают, что своевременное назначение гормональных препаратов (агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов или диеногеста 2 мг) на послеоперационном этапе ассоциировано с минимальным количеством или полным отсутствием рецидивов НГЭ [15]. А. Yamanaka и соавт. (2017 г.) в своей работе выявили низкий процент (5,0%) рецидивирования эндометриоза у пациенток с ГИЭ, получавших послеоперационное гормональное лечение [16]. В нашем исследовании при анализе приема гормональных препаратов большинство пациенток с эндометриозом (56%) после предыдущих оперативных вмешательств получали гормональную терапию, но даже комбинация хирургического лечения с последующей медикаментозной терапией недостаточно влияет на рост резидуальных (остаточных) эндометриоидных имплантов. Кроме этого, 54% пациенток с ГИЭ без предшествующих операций в анамнезе получали гормональную терапию с целью профилактики прогрессирования заболевания (эмпирическая терапия).

Диагностическим критерием эндометриоза является определение молекулярных маркеров, среди которых наиболее распространенными в клинической практике является повышение уровня онкомаркеров СА-125 и СА 19-9. М. Hirsch и соавт. (2016 г.) утверждают, что уровень СА-125, составляющий больше 30 Ед/мл, является высокопрогнозирующим фактором эндометриоза у пациентов с симптомами боли и/или бесплодием [17]. По результатам проведенного авторами статьи ROC-анализа, чувствительность и специфичность метода составила 71 и 80% соответственно. Полученные итоги наиболее согласуются с данными G. Dunselman и соавт. (2014 г.), которые в своем метаанализе пришли к выводу, что эндометриоз может присутствовать, несмотря на нормальный уровень СА-125 (менее 35 МЕ/мл) [18].

Также провели оценку предоперационного уровня СА 19-9 являющегося индикатором степени тяжести эндометриоза. Как утверждают L. Fiala и соавт. (2018 г.), признаки, симптомы и маркеры эндометриоза плохо коррелируют со степенью тя-

жести заболевания [19]. В отличие от этого в нашем исследовании предоперационный уровень предоперационный уровень СА-125 и СА 19-9 повышался по мере степени поражений эндометриозом. Кроме того, у 50% пациенток с поражением кишки отмечен уровень свыше 35 Ед/мл, тогда как данный показатель отсутствовал у женщин с ПЭ и РЦЭ. Точно такая же динамика повышения наблюдалась и в уровнях СА 19-9, где медиана СА 19-9 у пациенток с КРЭ составила 12,0 Ед/мл, что значимо выше по сравнению с уровнем у женщин с ПЭ (12,0 Ед/мл против 7,7 Ед/мл; $p=0,0162$). Полученные данные согласуются с результатами исследования E. Somigliana и соавт. (2004 г.), которые утверждают, что уровень СА 19-9 является полезным маркером для определения степени тяжести эндометриоза [20].

Заключение

Все изложенное доказывает немалое клиническое значение онкомаркеров при эндометриозе, однако при этом сохраняется потребность в разработке неинвазивного теста для пациентов с эндометриозом. Также в настоящее время не существует удовлетворительной терапии для всех пациентов с эндометриозом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственного задания №12-А21.

Funding. The study was carried out as a part of the state assignment №12-А21.

Литература/References

1. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в РФ в 2018 г. М.: Департамент медицинской помощи детям и службы родовспоможения. Минздрав РФ, 2019 [Key performance indicators of the obstetric and gynecological service in the Russian Federation in 2018. Moscow: Department of medical care for children and obstetric services. Ministry of Health of the Russian Federation, 2019 (in Russian)].
2. Acien P, Velasco I. Endometriosis: A Disease That Remains Enigmatic. *ISRN Obstet Gynecol.* 2013;2013:242149. DOI:10.1155/2013/242149
3. Адамян Л.В. Эндометриозы. Под ред. Л.В. Адамян, В.И. Кулакова. М.: Медицина, 1998 [Adamyan LV. Endometriosis. Ed. LV Adamyan, VI Kulakova. Moscow: Meditsina, 1998 (in Russian)].
4. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(5):261-75.
5. Эндометриоз. Клинические рекомендации Минздрава РФ. 2020; с. 14 [Endometriosis. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2020; p. 14 (in Russian)].
6. Адамян Л.В. Генитальный эндометриоз: дискуссионные вопросы и альтернативные подходы к диагностике и лечению. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2002;3:103-11 (in Russian)].
7. Protopapas A, Grigoriadis T, Athanasiou S. Total Laparoscopic Hysterectomy in Patients with Deep Infiltrative Endometriosis: How Different is it, or should be, from the Standard Procedure? *Clinics in Surgery.* 2018;3:1-7.
8. Ceccaroni M, Roviglione G, Mautone D, Clarizia R. Anatomical landmarks in deep endometriosis surgery. In: *Minimally Invasive Gynecology.* Springer. 2018: p. 45-59.
9. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Дурнова А.О., и др. Комбинированная терапия распространенных форм генитального эндометриоза с применением ингибиторов ароматазы. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013;62(1):64-70 [Iarmolinskaia MI, Molotkov AS, Durnova AO, et al. Kombinirovannaiia terapiia rasprostranennykh form genital'nogo endometrioza s primeneniem ingibitorov aromatazy. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2013;62(1):64-70 (in Russian)]. DOI:10.17816/JOWD62164-70
10. Качалина Т.С., Зиновьев А.Н., Зяблова М.Е. Рецидивы эндометриозных кист: факторы риска и профилактика. Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и гинекология.* 2016;1(14):18-22 [Kachalina TS, Zinovev AN, Ziablova ME. Retsidivy endometrioidnykh kist: faktory riska i profilaktika. *Effektivnaia farmakoterapiia. Akusherstvo i ginekologiya.* 2016;1(14):18-22 (in Russian)].
11. Acien P, Velasco I. Endometriosis: A Disease That Remains Enigmatic. *ISRN Obstet Gynecol.* 2013;2013:242149.
12. Selçuk I, Bozdağ G. Recurrence of endometriosis; risk factors, mechanisms and biomarkers; review of the literature. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2013;14(2):98-103.
13. Meuleman C, Tomassetti C, D'Hoore A, et al. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. *Hum Reprod Update.* 2011;17(3):311-26.
14. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update.* 2009;15(4):441-61.
15. Борисова А.В., Козаченко А.В., Франкевич В.Е., и др. Факторы риска развития рецидива наружного генитального эндометриоза после оперативного лечения: проспективное когортное исследование. *Медицинский совет.* 2018;7:32-8 [Borisova AV, Kozachenko AV, Frankevich VE, et al. Faktory riska razvitiia retsidiva naruzhnogo genital'nogo endometrioza posle operativnogo lecheniia: prospektivnoe kogortnoe issledovanie. *Meditsinskii sovet.* 2018;7:32-8 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-7-32-38
16. Yamanaka A, Hada T, Matsumoto T, et al. Effect of dienogest on pain and ovarian endometrioma occurrence after laparoscopic resection of uterosacral ligaments with deep infiltrating endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;216:51-5. DOI:10.1016/j.ejogrb.2017.07.014
17. Hirsch M, Duffy JMN, Deguarda CS, et al. Diagnostic accuracy of Cancer Antigen 125 (CA125) for endometriosis in symptomatic women: A multi-center study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;210:102-7. DOI:10.1016/j.ejogrb.2016.12.002
18. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400-12. DOI:10.1093/humrep/det457
19. Fiala L, Bob P, Raboch J. Oncological markers CA-125, CA 19-9 and endometriosis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(51):e13759.
20. Somigliana E, Viganò P, Tirelli AS, et al. Use of the concomitant serum dosage of CA 125, CA 19-9 and interleukin-6 to detect the presence of endometriosis. Results from a series of reproductive age women undergoing laparoscopic surgery for benign gynaecological conditions. *Hum Reprod.* 2004;19(8):1871-6.

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.08.2021



OMNIDOCTOR.RU