

АНАЛИЗ БИОМАРКЕРОВ У ЖЕНЩИН С «МАЛЫМИ ФОРМАМИ» НАРУЖНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА

BIOMARKER ANALYSIS IN WOMEN WITH "SMALL FORMS" OF EXTERNAL ENDOMETRIOSIS

**L. Tselkovich
R. Balter
A. Ibragimova
T. Ivanova
E. Blazhnova
A. Ohanisyan**

Summary. The informativeness of pro-inflammatory cytokines 1β (IL- 1β), interleukin 6 (IL-6) and tumor markers CA-125, HE-4, ROMA index in the dynamics of the menstrual cycle in women with stages I–II (according to rAFS) of external endometriosis was evaluated. The results of examinations of 208 patients were processed in accordance with medical statistics. It has been established that in the presence of clinical symptoms and dubious sonographic markers of external endometriosis, on days 3–5 and 21–23 of the menstrual cycle, an examination for biochemical markers IL- 1β and IL-6 is necessary, since their increase allows differentiating the presence of pathology.

Keywords: endometriosis, biomarkers, interleukin- 1β , interleukin-6, CA-125, HE-4, ROMA index.

Целкович Людмила Савельевна

Д. м. н., Самарский государственный медицинский университет, г. Самара
sataraoobs gyn2@yandex.ru

Балтер Регина Борисовна

К. м. н., профессор, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара
sataraoobs gyn2@yandex.ru

Ибрагимова Алина Ришатовна

К. м. н., Самарский государственный медицинский университет, г. Самара
a.r.ibragimova@samsmu.ru

Иванова Татьяна Владимировна

К. м. н., Самарский государственный медицинский университет, г. Самара
t.v.ivanova@samsmu.ru

Блажнова Елена Михайловна

Соискатель, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара
sataraoobs gyn2@yandex.ru

Оганисян Анна Тиграновна

Соискатель, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара
sataraoobs gyn2@yandex.ru

Аннотация. Произведена оценка информативности провоспалительных цитокинов 1β (IL- 1β), интерлейкина 6 (IL-6) и опухолевых маркеров CA-125, HE-4, индекс ROMA в динамике менструального цикла у женщин с I–II стадиями (по rAFS) наружного эндометриоза. Результаты обследований 208 пациенток обработаны в соответствии с медицинской статистикой. Установлено, что при наличии клинических симптомов и сомнительных сонографических маркеров наружного эндометриоза, на 3–5 и 21–23 дни менструального цикла необходимо обследование на биохимические маркеры IL- 1β и IL-6, так как их повышение позволяет дифференцировать наличие патологии.

Ключевые слова: эндометриоз, биомаркеры, интерлейкин- 1β , интерлейкин-6, CA-125, HE-4, индекс ROMA.

В современной гинекологии одним из наиболее сложно диагностируемых заболеваний является **наружный эндометриоз**. Его так называемые «малые формы», вызывающие серьезные нарушения репродуктивной функции, в большинстве случаев диагностируются по косвенным признакам, сочетающим как сонографические, так и клинические маркеры [1].

Отметим, что распространение эндометриоза среди бесплодных женщин, по данным ряда исследований достигает 75%, причем у половины из них эндометриоз является источником хронической тазовой боли [2, 3]. Отсутствие четких диагностических критериев вызывает необходимость дополнительных исследований и существенно затягивает диагностику, приводя к отсрочке назначения лечения [4].

В настоящее время имеются отдельные работы, в которых предприняты попытки улучшения ультразвуковой диагностики (УЗД) «малых форм» эндометриоза.

Анализируя имеющийся современный опыт, произведена классификация ультразвуковых признаков (УЗ-признаки) стадий эндометриоза (по rAFS). Выделяются следующие **УЗ-признаки**:

- ◆ симптом складчатости;
- ◆ очаги поражения (до 5 мм) в проекции крестцово-маточных связок [5–7].

Помимо УЗД, предлагается использовать лабораторные критерии, обусловленные патогенетическими особенностями распространения эндометриозных гетеротопий, в частности, признаки развития адгезивного воспаления, которым сопровождается этот процесс [8].

По данным Кокрановской библиотеки в настоящее время предложено несколько действующих моделей биомаркеров. Их чувствительность и специфичность колеблется от 50–60 / 72–80 до 90 / 84,3%. Лучшие показатели по данным анализов крови получены в результате комбинации гидроксифингомиелина С16:1 и соотношением между фосфатидилхолином С36:2 и эфиром-фосфолипидом С34:2 [9, 10].

Вместе с тем предлагаемые биомаркеры сложно использовать в рутинной практике гинеколога, что увеличивает необходимость проведения дополнительных диагностических мероприятий и существенно отодвигает время оказания специализированной медицинской помощи женщинам с начальными формами наружного эндометриоза [11].

В ходе работы, в случаях с «малыми формами» наружного эндометриоза, проведено определение доступных биомаркеров, оценена их диагностическая ценность. Целью исследования стала оценка информативности провоспалительных цитокинов 1β (IL- 1β), интерлейкина 6 (IL-6) и опухолевых маркеров СА-125, HE-4, индекса ROMA в динамике менструального цикла у женщин с I–II стадией (по rAFS) наружного эндометриоза.

У 208 женщин, бесплодие которых ассоциировано с «малыми формами» эндометриоза [12] и которые составили основную группу, были определены биомаркеры в динамике менструального цикла (на 3–5 и 21–23 дни). Контрольную группу представили 195 фертильных женщин аналогичного возраста. У всех пациенток, вошедших в основную группу, распространенность и характер эндометриозных гетеротопий соответствовали 15 баллам (I–II стадия) соответственно классифи-

кации американского общества фертильности (rAFS). *Клинические проявления*, помимо бесплодия, включали диспареунию, дисменорею, синдром хронической тазовой боли. Интенсивность клинических проявлений определялась расположением эндометриозных гетеротопий. Группы были сопоставимы по основным медико-социальным параметрам. Полученные результаты обрабатывались в соответствии с рекомендациями медицинской статистики. Для систематизации полученных результатов использовались приложения Statistica12.6 (разработчик Dell) в системе Microsoft Windows 7.

Для выбора метода расчета определялась нормальность распределения признака в выбранных группах женщин (распределение по критерию Шапиро-Уилка в группах было нормальным).

Описание полученных результатов проводилось по ГОСТ Р 50779.10–2000 «Статистические методы. Вероятность и основы статистики. Термины и определения». Полученные показатели описывались с использованием среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD). Стандарт описания — $M(SD)$. Для проведения сравнения и значимости различий полученных данных, в группах использовался t -критерий Стьюдента для независимых выборок, а также критерий согласия χ^2 Пирсона (критический уровень значимости различий $p < 0,05$).

Результаты проведения исследований содержания интерлейкинов в периферической крови указывали на то, что у пациенток с «малыми формами» эндометриоза имелись статистически значимые различия с контрольной группой в начале менструального цикла (табл. 1).

Результаты исследования биомаркеров в сравниваемых группах свидетельствуют о том, что по таким показателям, как содержание IL- 1β , IL-6, СА-125 (как в начале менструального цикла, так и на 21–23 дни) имелись статистически значимые различия.

Среднее содержание СА-125 в основной группе на 3–5 день менструального цикла составило 42,6 (2,1) Ед/мл, на 21–23 день — 39,6 (2,2) Ед/мл ($p = 0,32$); в контрольной группе — 5,1 (0,4) и 4,8 (0,7) Ед/мл, соответственно ($p = 0,71$).

Укажем, что повышение СА-125 в основной группе также было выше, чем в контрольной, почти в восемь раз. Однако по показателям HE4 и индексу ROMA статистически значимых различий в группах получено не было, что свидетельствовало об отсутствии процессов малигнизации в эндометриозных очагах.

Таблица 1. Среднее содержание биохимических маркеров у женщин сравниваемых групп — формат M (SD)

Показатель	Основная группа (n = 208)	Контрольная группа (n = 195)	p ₁₋₂
3–5 день цикла			
IL-6 (пг/мл)	12,74 (0,32)	6,6 (0,6)	< 0,001
IL-1β (пг/мл)	15,1 (0,9)	4,7 (0,8)	< 0,001
СА-125(Ед/мл)	42,6 (2,1)	5,1 (0,4)	< 0,001
HE 4 (пмоль/л)	22,8 (2,5)	20,1 (2,8)	0,47
ROMA (%)	1,31 (0,2)	0,85 (0,2)	0,10
21–23 день цикла			
IL-6 (пг/мл)	7,4 (0,4)	2,1 (0,7)	< 0,001
IL-1β (пг/мл)	8,2 (0,3)	2,8 (0,4)	< 0,001
СА-125(Ед/мл)	39,6 (2,2)	4,8 (0,7)	< 0,001
HE 4 (пмоль/л)	21,5 (1,9)	18,4 (1,5)	0,2
ROMA (%)	1,13 (0,1)	0,69 (0,3)	0,16

Примечание. p₁₋₂ — показатель статистической значимости различий показателей в группах

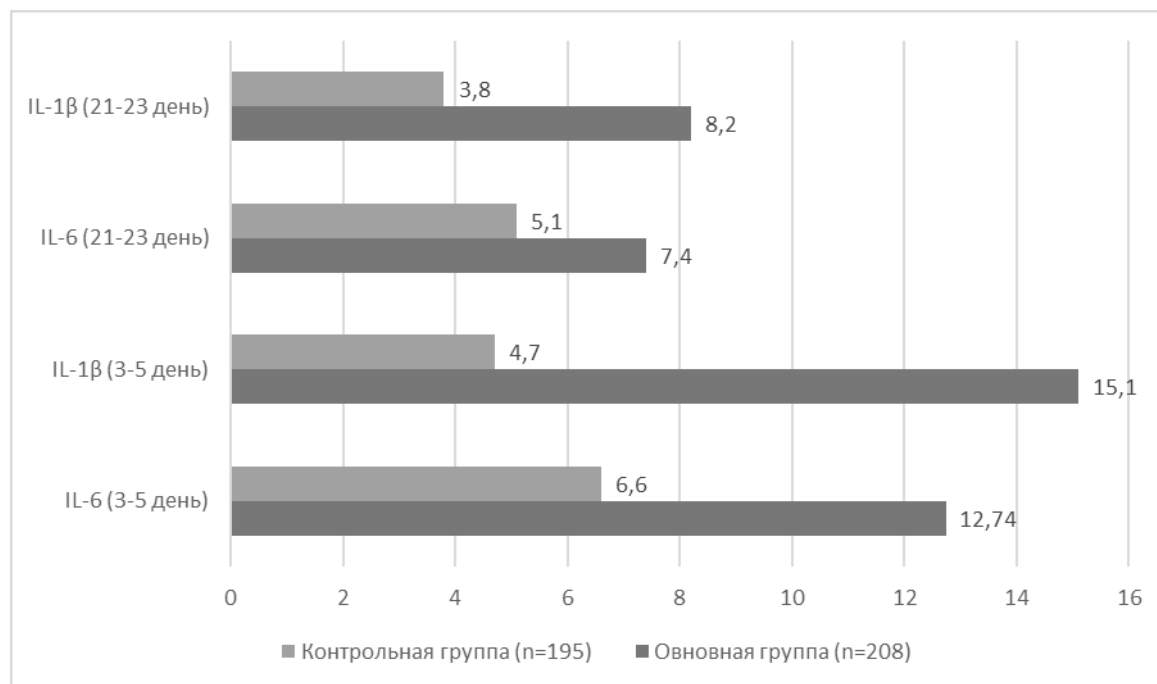


Рис. 1. Изменения динамики содержания интерлейкинов в периферической крови у женщин сравниваемых групп (пг/мл)

В контрольной группе таких резких колебаний уровней перечисленных биомаркеров не наблюдалось.

Среднее содержание HE-4 в основной группе на 3–5 день цикла составило 22,8 (2,5) пмоль/л, в контрольной группе — 20,1 (2,8) пмоль/л (p=0,47). На 21–23 день цикла — 21,5 (1,9) и 18,4 (1,5) пмоль/л, соответственно (p=0,2). Укажем, что статистически значимых различий между основной и контрольной группами по содержа-

нию HE-4 не выявлено. Динамических изменений в менструальном цикле также не наблюдалось.

Отметим, что по значениям индекса ROMA у всех пациенток в обеих группах риск малигнизации был минимальным.

Рассматривая приведенные выше показатели в динамике менструального цикла, установлено, что содер-

жание интерлейкинов в основной группе к 21–23 дню цикла статистически значимо снижалось, в то время как содержание СА-125 и HE-4 оставалось практически неизменным.

В контрольной группе таких резких колебаний рассматриваемых биомаркеров выявлено не было. Однако даже на 21–23 дни цикла среднее содержание интерлейкинов и СА-125 у женщин основной группы оставалось статистически достоверно выше, чем в контрольной группе (рис. 1).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у женщин основной группы на 3–5 день менструального цикла среднее содержание IL-6 составило 12,74 (0,32) пг/мл, IL-1 β — 15,1 (0,9) пг/мл. В контрольной группе данные показатели были 6,6 (0,6) и 4,7 (0,8) пг/мл, соответственно ($p < 0,001$).

На 21–23 дни менструального цикла уровень интерлейкинов в основной группе существенно снизился и составил IL-6—7,4 (0,4) пг/мл и IL-1 β — 8,2 (0,3) пг/мл; в контрольной группе — 2,1 (0,7) и 2,8 (0,4) пг/мл, соот-

ветственно ($p < 0,001$). Определено, что разница в содержании интерлейкинов в начале и во второй фазе менструального цикла (как в основной, так и в контрольной группе) была пропорциональна — снижение содержания интерлейкинов в динамике цикла в обоих вариантах было в 1,7–1,8 раза. В тоже время абсолютные значения в основной и контрольной группах различались в 1,9–3,2 раза, как в начале цикла, так и во второй фазе.

Указанные изменения параметров интерлейкинов связаны с биологическим воспалительным ответом иммунной системы на заброс менструальной крови в начале менструального цикла в брюшную полость.

Таким образом, сделан вывод, что женщинам с клиническими симптомами (бесплодие, диспареуния, синдром тазовых болей) и сомнительными сонографическими маркерами наружного эндометриоза на 3–5 и 21–23 дни менструального цикла необходимо обследование на биохимические маркеры — IL-1 β и IL-6. Их повышение и изменения в динамике менструального цикла позволяют дифференцировать наличие патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барто Р.А. Клиническое значение ультразвуковой диагностики в стадировании генитального эндометриоза // автореф. ... дис. ... канд. мед наук. — М.: «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области. — 2019. — 25 с.
2. Коган Е.А. Морфологический субстрат и патогенетические механизмы синдрома тазовой боли при эндометриозе. Часть II. Ремоделирование периферической нервной ткани в очагах эндометриоза / Е.А. Коган, А.С. Овакимян, Н.Б. Парамонова // Архив патологии. — 2016. — Т. 78 (3). — С. 20–25.
3. Коган Е.А., Аколова Е.О., Унанян А.Л. Бесплодие при эндометриозе: краткий очерк современных представлений // Пространство и Время. — 2017. — № 1. — С. 251–259.
4. Ившин А.А., Погодин О.О., Гусев А.В. Предикторы эндометриоза при бесплодии // Акушерство и гинекология. — 2021. — № 12. — С. 5–15.
5. Барто Р.А., Чечнева М.А. Ультразвуковая диагностика ретроцервикального эндометриоза / Альманах клинической медицины // 2015. — № 37. — С. 93–99.
6. Хачкузов С.Г. УЗИ в гинекологии. Симптоматика. Диагностические трудности. Руководство для врачей / СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2016. — 672 с.
7. Bazot M., Daraï E. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques // Fertil. Steril. — 2017. — Т. 108 (6). — P. 886–894.
8. Ahn S.H., Singh V., Tayade C. Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities // Fertil. Steril. — 2017. — Т. 107 (3). — P. 523–532.
9. May K.E., Conduit-Hulbert S.A., Villar J. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review // Hum Reprod Update. — 2010. — Т. 16 (6). — P. 651–674.
10. Young V.J., Brown J.K., Maybin J. Transforming growth factor- β induced Warburg-like metabolic reprogramming may underpin the development of peritoneal endometriosis // J Clin Endocrinol Metab. — 2014. — Т. 99 (9). — P. 3450–3459.
11. Адамян Л.В., Азнаурова Я.Б. Биомаркеры эндометриоза — современные тенденции / Проблемы репродукции. — 2018. — Т. 1. — С. 57–62.
12. Влияние перенесенного лечения миомы матки на рецепторный аппарат эндометрия / Л.С. Целкович, Р.Б. Балтер, А.Р. Ибрагимова, Т.В. Иванова [и др.] // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия «Естественные и технические науки». — 2022. — № 9. С. 232–237.

© Целкович Людмила Савельевна (samaraobsgyn2@yandex.ru), Балтер Регина Борисовна (samaraobsgyn2@yandex.ru), Ибрагимова Алина Ришатовна (a.i.ibragimova@samsmu.ru), Иванова Татьяна Владимировна (t.v.ivanova@samsmu.ru), Блажнова Елена Михайловна (samaraobsgyn2@yandex.ru), Оганисян Анна Тиграновна (samaraobsgyn2@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»