

Научная статья

УДК 618

<https://elibrary.ru/MFGGUR>

Изменение уровня половых гормонов и экспрессии онкомаркеров у женщин с эндометриомами и другими доброкачественными опухолями яичников

Анна Вадимовна Чижова^{1,2}, Анастасия Николаевна Троицкая^{1✉},
Елена Владимировна Кудрявцева¹

¹ Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

² Городская клиническая больница № 14, Екатеринбург, Россия

✉ stusya27@gmail.com

Аннотация. Проблема репродуктивного здоровья женщин в настоящее время стоит особенно остро. Необходимо в ускоренном темпе диагностировать гинекологические заболевания, чтобы предупреждать риск возникновения бесплодия у пациенток; одним из способов такой диагностики является анализ крови на основные половые гормоны и онкомаркеры. При эндометриозе необходимо использовать все возможные методы выявления заболевания, т.к. начало его течения происходит задолго до манифестации симптомов, заподозрить его трудно (кроме как по анализу клинических проявлений). *Цель исследования* — сравнение уровня женских половых гормонов и онкомаркеров у женщин с эндометриомами и другими доброкачественными объемными образованиями яичников. В ретроспективном исследовании данных карт 100 пациенток выделены две группы исследования: 1 — женщины с эндометриомами ($n = 60$); 2 — пациентки с другими объемными образованиями яичников (зрелыми тератомами, кистами желтого тела, цистаденомами яичника) ($n = 40$). Диагноз подтверждался по результатам прижизненной биопсии. В ходе обследования у пациенток обеих групп проведен забор крови на 2 день цикла на половые гормоны, онкомаркеры СА 125 и СА 19-9. В результате исследования установлено, что у женщин с эндометриомами в среднем выше уровень гормонов ФСГ, Е2 и пролактина по сравнению с пациентками с другими доброкачественными новообразованиями яичников. Показатели СА 125 и СА 19-9 у большинства пациенток с эндометриомами превышают референсные значения, а также статистически значимо выше при сопоставлении с группой сравнения, следовательно, могут использоваться для комплексной дифференциальной диагностики эндометриом с другими опухолями яичников.

© Чижова А. В., Троицкая А. Н., Кудрявцева Е. В., 2024

© Chizhova A. V., Troitskaya A. N., Kudryavtseva E. V., 2024

Ключевые слова: эндометриоз, дисменорея, менструация, кисты яичников, эндометриома

Для цитирования: Чижова А. В., Троицкая А. Н., Кудрявцева Е. В. Изменение уровня половых гормонов и экспрессии онкомаркеров у женщин с эндометриомами и другими доброкачественными опухолями яичников // Вестник УГМУ. 2024. № 3. С. 48–56. EDN: <https://elibrary.ru/MFGGUR>.

Original article

Changes in the Level of Sex Hormones and the Expression of Tumor Markers in Women with Endometriomas and Other Benign Ovarian Tumors

Anna V. Chizhova^{1,2}, Anastasia N. Troitskaya¹✉, Elena V. Kudryavtseva¹

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

² City Clinical Hospital No. 14, Ekaterinburg, Russia

✉ stusya27@gmail.com

Abstract. The problem of women's reproductive health is particularly acute today. It is necessary to quickly diagnose gynecological diseases in order to prevent the risk of infertility in patients. One of the ways to diagnose gynecological diseases is a blood test for the main sex hormones and tumor markers. With such a dangerous disease as endometriosis, it is necessary to use all possible methods for identifying this disease, since the onset of its course occurs long before the manifestation of symptoms and it is quite difficult to suspect it except by analyzing the clinical manifestations. The purpose of the study was to compare the levels of female sex hormones and tumor markers in women with endometriomas and other benign ovarian tumors. In a retrospective study of chart data from 100 patients, two study groups were identified: 1 — women with endometriomas ($n = 60$); 2 — patients with other ovarian space-occupying formations (mature teratomas, corpus luteum cysts, ovarian cystadenomas) ($n = 40$). The diagnosis was confirmed by the results of an intravital biopsy. During the examination, blood was taken from patients in both groups on day 2 of the cycle for sex hormones, tumor markers CA 125 and CA 19-9. The study found that women with endometriomas have, on average, higher levels of the hormones FSH, E2 and prolactin compared to patients with other benign ovarian tumors. The values of CA 125 and CA 19-9 in most patients with endometriomas exceed the reference values, and are also statistically significantly higher when compared with the comparison group, therefore, they can be used for a comprehensive differential diagnosis of endometriomas with other ovarian tumors.

Keywords: endometriosis, dysmenorrhea, menstruation, ovarian cysts, endometrioma

For citation: Chizhova AV, Troitskaya AN, Kudryavtseva EV. Changes in the level of sex hormones and the expression of tumor markers in women with endometriomas and other benign ovarian tumors. *USMU Medical Bulletin*. 2024;(3):48–56. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/MFGGUR>.

Актуальность

Проблема репродуктивного здоровья населения крайне актуальна в наше время. По данным Росстата, снижается репродуктивный потенциал страны: число родившихся в 2010 г. составило 1 263 893, в 2022 г. — 323 371 [1]. За последние годы возросло число обращений пациентов с подозрением на наличие патологии репродуктивной системы. Это можно объяснить ростом осведомленности среди населения о необходимости профилактики болезней, а также активным развитием чувствительных методов диагностики [2]. Ранняя постановка диагноза приносит несомненную пользу не только для пациента, но и клинициста, позволяя наблюдать динамику изменения результатов лабораторных исследований на всем протяжении болезни. Косвенно о состоянии женских половых органов и сохранности репродуктивной функции можно судить по количественному содержанию в крови биологически активных веществ: гормонов, онкомаркеров и факторов иммунной системы [3, 4]. К настоящему времени уже по уровню половых гормонов возможно диагностировать некоторые гинекологические заболевания.

Эндометриоз — наиболее часто встречающееся гинекологическое заболевание, характеризующееся разрастанием за пределы полости матки ткани, подобной эндометрию, и ассоциированное с нарушением женской репродуктивной функции [5–7]. Одной из форм эндометриоза является эндометриома — доброкачественное полостное образование с жидкостным либо оформленным содержимым. Нередко эндометриоз яичников осложняется развитием спаек, а также может снижать овариальный резерв [8]. Патогенез эндометриоза до конца не определен. Есть множество теорий о развитии этой патологии, к которым относится и теория об эндометриозе как иммунозависимом дисгормональном заболевании репродуктивной системы [7, 9, 10]. Существуют данные о нарушении метаболизма эстрогенов в эндометриоидной ткани [11].

Сложность постановки диагноза «эндометриоз» заключается в отсутствии патогномичных симптомов у этого заболевания. Часто патология может имитировать клинику различных болезней, например, опухоли мочевого пузыря, придатков, кровотечения из геморроидальных узлов и т. д. Точный диагноз может дать только микроскопическая диагностика биопсийного материала [6, 7]. В связи с этим поиск лабораторных маркеров, позволяющих проводить дифференциальную диагностику между эндометриомами и други-

ми доброкачественными новообразованиями яичников, представляет большой интерес для исследователей.

Цель исследования — сравнение уровня женских половых гормонов и онкомаркеров у женщин с эндометриомами и другими доброкачественными объемными образованиями яичников.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование данных медицинских карт 100 пациенток, сопоставимых по возрасту, антропометрическим данным и соматической патологии. Выделено две группы: 1 — женщины с эндометриомами ($n = 60$); 2 — пациентки с другими объемными образованиями яичников (зрелыми тератомами, кистами желтого тела, цистаденомами яичника) ($n = 40$). Диагноз подтверждался по результатам прижизненной биопсии. В ходе обследования у пациенток обеих групп проведен забор крови на 2 день цикла на половые гормоны, онкомаркеры СА 125 и СА 19-9.

Статистическая обработка проводилась в программе Jamovi 2.3.28. Для количественных показателей рассчитывалась медиана (*англ.* Median, Me), а также указывались 1 и 3 квартили (*англ.* First and Third Quartiles, Q_1 ; Q_3). Для оценки статистической значимости различий использовался W -критерий Уилкоксона, нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст участниц обеих групп составил 30,2 (25,7; 35,0) и 29,5 (26,1; 33,7) лет соответственно ($p = 0,485$). Пациентки обследованы на основные половые гормоны (табл. 1).

Таблица 1

Уровень гормонов в исследуемых группах

Гормон	Референсные значения	1 группа, Me (Q_1 ; Q_3)	2 группа, Me (Q_1 ; Q_3)	$W(p)$
ФСГ, мЕД/л	2,8–11,3	6,100 (4,750; 7,400)	5,300 (4,175; 6,125)	1 480,0 (0,049*)
ЛГ, мЕД/мл	2,4–6,6	5,850 (4,175; 7,900)	5,100 (4,200; 6,750)	1 391,5 (0,178)
Пролактин, мЕД/мл	109,0–557,0	496,000 (432,000; 616,000)	327,000 (254,800; 377,500)	2 138,0 (<0,01*)
E2, пг/мл	57,0–226,0	198,000 (164,000; 235,000)	120,000 (93,750; 138,000)	2 105,0 (<0,01*)

Примечания: ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; E2 — эстрадиол; * статистически значимые различия.

По данным, представленным в табл. 1, у пациенток с эндометриозом (1 группа) уровень ФСГ определяется статистически значимо выше

($p = 0,049$), чем у пациенток с другими объемными образованиями яичников. При этом статистически значимой разницы уровня ЛГ между группами не отмечено ($p = 0,178$). Информативным также оказался анализ на пролактин, отмечается статистически значимое увеличение его уровня в 1 группе ($p < 0,01$). В этой же группе также обнаружено статистически значимое повышение Е2 в сравнении со 2 группой ($p < 0,01$).

Разница уровня гормонов у пациенток в обеих группах отражена схематично на рисунке.

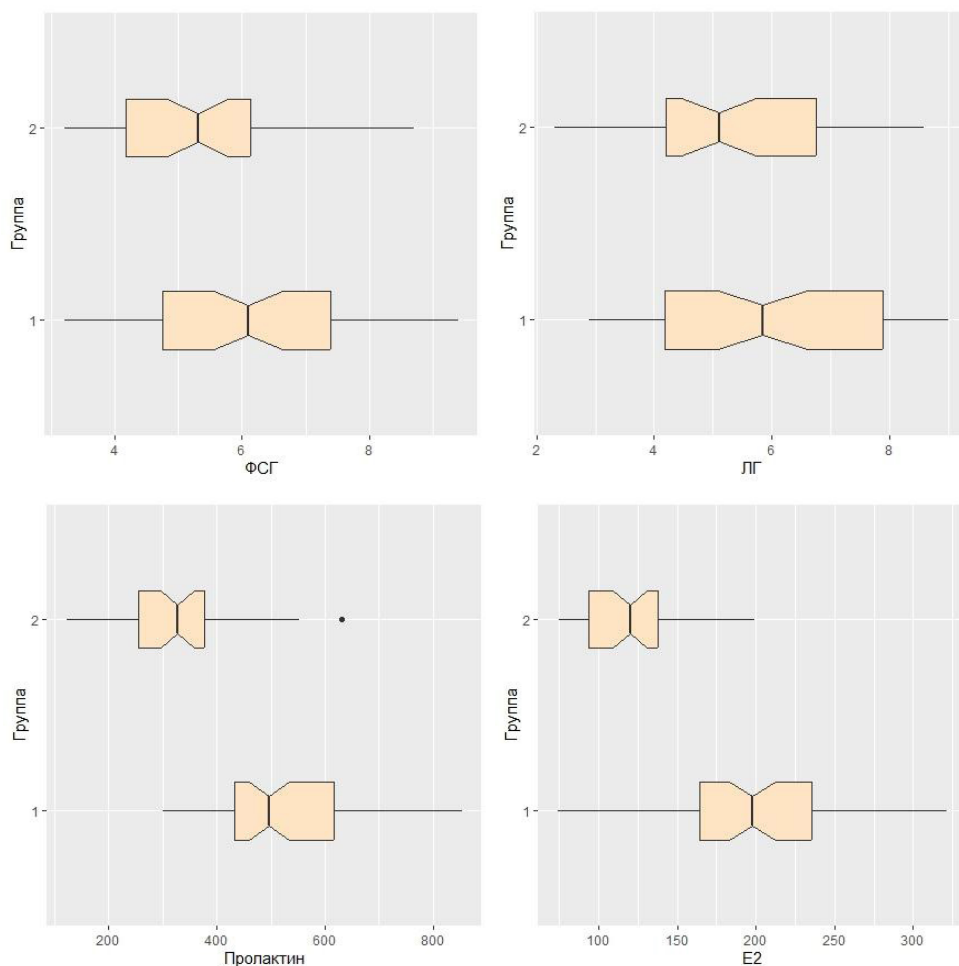


Рис. Уровень гормонов в исследуемых группах

На следующем этапе исследования определен уровень содержания в крови онкомаркеров СА 125 и СА 19-9 (табл. 2).

Таблица 2

Уровень онкомаркеров в исследуемых группах

Онкомаркер	Референсные значения	1 группа, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	2 группа, Ме (Q ₁ ; Q ₃)	W (p)
СА 125, мЕД/мл	До 30	39,45 (36,80; 49,23)	19,35 (11,43; 29,3)	2368,5 (<0,01*)
СА 19-9, ЕД/мл	0–34	37,20 (32,10; 42,15)	21,30 (15,75; 29,95)	2317,0 (<0,01*)

Примечание: * статистически значимые различия.

В результате исследования установлено статистически значимое увеличение уровня СА 125 в 1 группе ($p < 0,01$) в сравнении со 2 группой. У большинства пациенток 1 группы СА 125 превышал референсные значения. По уровню онкомаркера СА 19-9 выявлены аналогичные закономерности ($p < 0,01$).

Обсуждение

Выработка ФСГ регулируются по принципу обратной отрицательной связи в ответ на повышение уровня эстрогена. Чаше всего постоянно высокие уровни ФСГ, независимо от цикла, обусловлены невосприимчивостью гонад или гормонпродуцирующими аденомами гипофиза [12, 13], постоянно низкие уровни — дисфункцией гипоталамуса либо передней доли гипофиза [13]. ФСГ может превышать допустимые значения при наступлении менопаузы или первичной недостаточности яичников [11, 14]. В запущенных случаях эндометриоза, когда киста поражает яичниковую ткань в большом объеме, ФСГ также будет повышенным.

Гораздо более информативен в плане диагностики эндометриоза уровень Е2. В 1 группе (пациентки с эндометриозом) уровень гормона оказался значительно выше, чем во 2 группе. Полученные данные соответствуют результатам других аналогичных исследований, в которых также отмечено значимое превышение уровня Е2 в группе с эндометриозом в сравнении с контрольной. Этот факт также укладывается в гормональную теорию возникновения эндометриоза [9–11].

Основная функция ЛГ — стимуляция выработки стероидных гормонов в яичниках, в основном прогестерона. Как известно, этот гормон обладает антипролиферативным действием — логично предположить, что при наличии объемных образований яичников он синтезируется у пациенток в недостаточном количестве, а отсюда следует, что ЛГ растет по принципу обратной отрицательной связи. Ввиду того что эндометриоз вносит большие коррективы в регуляцию продукции гормонов и обусловлен гиперпродукцией эстрогена, ЛГ при таком заболевании также может быть повышен. При этом в нашем исследовании уровень ЛГ в обеих группах оказался сопоставимым.

Процесс выработки пролактина осуществляется передней долей гипофиза и регулируется по принципу обратной отрицательной связи с дофамином [13]. Избыточное содержание пролактина в крови может привести к репродуктивным проблемам, например ановуляторному бесплодию. Его повышение в 1 группе, в сравнении со 2 группой, вероятно, обусловлено гормональными сдвигами, которые вызывает эндометриоз на уровне центрального звена регуляции.

В исследовании проведен анализ уровня в крови онкомаркеров СА 125 и СА 19-9. Результаты нашей работы согласуются с предшествующими исследованиями, в которых отмечено повышение онкомаркеров при эндометриозе [15–17]. Так, повышение СА 125 как одна из типичных черт эндометриоидных кист отмечено в заявлении международного консенсуса по предоперационной диагностике опухолей яичников [18].

Заключение

У женщин с эндометриомами в среднем выше уровень гормонов ФСГ, Е2 и пролактина по сравнению с пациентками с другими доброкачественными новообразованиями яичников. Показатели СА 125 и СА 19-9 у большинства пациенток с эндометриомами превышают референсные значения, а также статистически значимо выше при сопоставлении с группой сравнения, следовательно, могут использоваться для комплексной дифференциальной диагностики эндометриом с другими опухолями яичников.

Список источников

1. Российский статистический ежегодник. 2023 : статистический сборник / Росстат. М., 2023. 701 с. URL: <https://goo.su/GEdMb> (дата обращения: 14.09.2024).
2. Заболевания репродуктивной системы женщин как причина бесплодия / О. Э. Анисимова, А. А. Найдено, А. В. Макеева, Ю. М. Тумановский // Научное обозрение. Педагогические науки. 2019. № 5–4. С. 19–23. EDN: <https://elibrary.ru/iwuudv>.
3. Jennings L. K., Krywko D. M. Pelvic Inflammatory Disease // StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing. PMID: <https://pubmed.gov/29763134>.
4. The Diagnostic Performance of CA125 for the Detection of Ovarian and Non-ovarian Cancer in Primary Care: A Population-Based Cohort Study / G. Funston, W. Hamilton, G. Abel [et al.] // PLoS Med. 2020. Vol. 17, Iss. 10, Art. No. e1003295. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003295>.
5. Lane D. E. Polycystic Ovary Syndrome and Its Differential Diagnosis // Obstetrical & Gynecological Survey. 2006. Vol. 61, Iss. 2. P. 125–135. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000197817.93201.04>.

6. Extragenital Endometriosis in the Differential Diagnosis of Non-gynecological Diseases / S. Lukac, M. Schmid, K. Pfister [et al.] // *Deutsches Ärzteblatt International*. 2022. Vol. 119, Iss. 20. P. 361–367. DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0176>.
7. Падруль М. М., Ширинкина Е. В., Махмудова С. Э. Проблема диагностики эндометриоза в рамках системного заболевания // *Пермский медицинский журнал*. 2018. Т. 35, № 1. С. 21–26. DOI: <https://doi.org/10.17816/pmj35121-26>.
8. Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом яичников: современный взгляд на проблему / М. Б. Хамошина, М. Р. Оразов, М. З. Абитова [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021. Т. 20, № 1. С. 98–104. DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-1-98-104>.
9. Role of Aromatase in Endometrial Disease / S. E. Bulun, S. Yang, Z. Fang [et al.] // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2001. Vol. 79, Iss. 1–5. P. 19–25. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0960-0760\(01\)00134-0](https://doi.org/10.1016/s0960-0760(01)00134-0).
10. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие: патогенез и возможности гормональной терапии в подготовке к ЭКО / М. Р. Оразов, В. Е. Радзинский, Р. Е. Орехов, М. Б. Таирова // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022. Т. 21, № 2. С. 90–99. EDN: <https://elibrary.ru/bavaik>.
11. Clinical, Morphological and Immunohistochemical Survey in Different Types of Endometriosis / A. M. Istrate-Ofițeru, D. Pirici, M. Niculescu [et al.] // *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2018. Vol. 59, Iss. 4. P. 1133–1153. PMID: <https://pubmed.gov/30845295>.
12. Репродуктивная эндокринология: руководство / Г. М. Кроненберг, Ш. Мелмед, К. С. Полонски, П. Р. Ларсен ; пер. с англ. под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. М. : Рид Элсивер, 2011. 416 с.
13. Endocrine Disorders and Fertility and Pregnancy: An Update / A. Bendarska-Czerwińska, N. Zmarzły, E. Morawiec [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. 2023. Vol. 13, Art. No. 970439. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.970439>.
14. Дубровина С. О., Александрина А. Д. Преждевременная недостаточность яичников: арсенал подходов // *Акушерство и гинекология*. 2022. № 3. С. 13–20. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2022.3.13-20>.
15. Аскеров А. А., Сатыбалдиева А. Ж., Жумабекова А. Ж. Неинвазивная ранняя диагностика эндометриоза яичников посредством онкомаркера СА-125 и оценка овариального резерва после лечения через антимюллеров гормон // *Вестник Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева*. 2018. № 2. С. 102–105. EDN: <https://elibrary.ru/xznzvb>.
16. Serum CA 19-9, CA-125 and CEA as Tumor Markers for Mucinous Ovarian Tumors / A.-a. Lertkhachonsuk, S. Buranawongtrakoon, N. Lekskul

- [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2020. Vol. 46, Iss. 11. P. 2287–2291. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.14427>.
17. Факторы риска развития рецидива эндометриомы яичника после оперативного лечения в условиях мегаполиса / А. В. Чижова, Я. А. Мангилева, Е. В. Кудрявцева, Т. А. Обоскалова // Российский вестник акушера-гинеколога. 2022. Т. 22, № 6. С. 6–12. DOI: <https://doi.org/10.17116/rosakush2022220616>.
 18. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on Pre-operative Diagnosis of Ovarian Tumors / D. Timmerman, F. Planchamp, T. Bourne [et al.] // International Journal of Gynecologic Cancer. 2021. Vol. 31, Iss. 7. P. 961–982. DOI: <https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-002565>.

Информация об авторах

Анна Вадимовна Чижова — аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом медицинской генетики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; акушер-гинеколог, Городская клиническая больница № 14, Екатеринбург, Россия. E-mail: annabobina17@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5693-0264>.

Анастасия Николаевна Троицкая  — студент лечебно-профилактического факультета, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: stusya27@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6200-4026>.

Елена Владимировна Кудрявцева — доктор медицинских наук, доцент, заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия. E-mail: elenavladpopova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>.

Information about the authors

Anna V. Chizhova — Postgraduate Student of the Department of Obstetrics and Gynecology with Medical Genetics Course, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia; Obstetrician-Gynecologist, City Clinical Hospital No. 14, Ekaterinburg, Russia. E-mail: annabobina17@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5693-0264>.

Anastasia N. Troitskaya  — Specialist's Degree Student of the Faculty of General Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: stusya27@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6200-4026>.

Elena V. Kudryavtseva — Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head of the Central Research Laboratory, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia. E-mail: elenavladpopova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2797-1926>.