

*На правах рукописи*

**ОРЛОВА Светлана Анатольевна**

**РОЛЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ  
ЭНДОМЕТРИОЗА И КОНТРОЛЕ ЕГО МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ  
ТЕРАПИИ**

**14.01.01—Акушерство и гинекология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Москва – 2019 год**



## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Эндометриоз – одно из самых сложных и загадочных гинекологических заболеваний. Согласно определению, эндометриоз – это гормонозависимое, генетически детерминированное заболевание, развивающееся на фоне нарушений иммунных взаимодействий. Сущность эндометриоза заключается в разрастании ткани, идентичной по структуре и функции с эндометрием, но находящейся за пределами границ нормальной локализации слизистой оболочки тела матки. В структуре гинекологических заболеваний генитальный эндометриоз занимает третье место, но его частота имеет тенденцию к увеличению. Эндометриозом страдают 10% женщин репродуктивного возраста, что составляет около 5 млн. женщин в России и 176 млн. женщин в возрасте от 15 до 49 лет в мире (World Population Projection Tables by Country and Group, 2010). Каждая десятая женщина в репродуктивном возрасте заболевает эндометриозом, 2/3 из них в возрасте до 30 лет, 1/5 – до 19 лет. Необходимо отметить и факт, что задержка с постановкой диагноза и началом лечения составляет от 5 до 10 лет (в среднем 6–7 лет). Эндометриоз встречается в любом возрасте не зависимо от этнической принадлежности и социально-экономических особенностей и, к сожалению, диагностируется не только у пациенток репродуктивного возраста, но у подростков, и даже у девочек младше 8 лет и в постменопаузе.

Эндометриоз имеет хроническое, прогрессирующее и рецидивирующее течение. Совершенствуется техника оперативного лечения эндометриоза, внедряются в практику новые методы медикаментозной терапии, однако число тяжелых форм заболевания и рецидивов не снижается.

Общепризнано, что эндометриоз – гормонально-зависимое заболевание, характеризующееся наличием эктопических участков эндометрия за пределами матки, однако патофизиология данного заболевания остается невыясненной.

Существует множество методов диагностики, большинство из которых связаны с различной неоперативной визуализацией (УЗИ, КТ, МРТ и т.д.) или лапароскопическими методиками. Все большую необходимость для диагностики эндометриоза, контроля эффективности его терапии и выявления рецидива заболевания приобретает определение различных неинвазивных маркеров. Однако до настоящего времени определенных биомаркеров в крови, слюне или моче, по которым можно было бы уверенно поставить данный диагноз, не найдено. К сожалению, пока диагностировать эндометриоз можно лишь с использованием инвазивных манипуляций и морфологического подтверждения. Изучение генетических и молекулярных аспектов развития эндометриоза является одним из перспективных направлений последнего времени. Множество проводимых исследований, направленных на выявление высокоинформативных биомаркеров, определяет актуальность изучения возможностей неинвазивных методов диагностики эндометриоза. Подобные исследования дают надежду на поиск новых молекулярных мишеней для эффективной терапии пациенток с эндометриозом.

### **Степень разработанности темы исследования**

Необходимость изыскания дополнительных методов диагностики эндометриоза является неоспоримым. Колоссальное значение в дифференциальной диагностике эндометриоза, определении эффективности проводимой терапии, обнаружении риска рецидивирования заболевания приобретает поиск неинвазивных маркеров эндометриоза в сыворотке крови. В ряде исследований показана корреляция некоторых иммунологических маркеров с наличием очагов эндометриоза. Однако до настоящего времени не выделены маркеры или панели маркеров, применимые для неинвазивной диагностики эндометриоза. Продолжается поиск и изучение возможных биомаркеров, которые обладали бы достаточной информативностью для неинвазивной диагностики заболевания.

### **Цель исследования**

Улучшить неинвазивную диагностику и медикаментозную терапию различных форм эндометриоза.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить доминирующие виды терапии, частоту рецидивов после оперативного лечения эндометриоза (ретроспективное исследование).
2. Показать эффективность терапии диеногестом и комбинированной терапии в течение года у пациенток с различными формами эндометриоза.
3. Уточнить динамику УЗ-показателей объема матки и эндометриоидных кист, эстрадиола и АМГ у больных с различными формами эндометриоза на фоне эмпирической терапии.
4. Изучить показатели биологических маркеров неинвазивной диагностики эндометриоза в крови и определить зависимость от его форм.
5. Показать динамику биологических маркеров эндометриоза на фоне лечения агонистами ГнРГ и диеногестом в течение 6 месяцев.
6. Изучить фертильность пациенток в течение 1 года после отмены терапии диеногестом и комбинированной терапии.

### **Научная новизна исследования**

Определены показания, длительность и эффективность эмпирической гормональной терапии при различных формах эндометриоза. Впервые в России показана возможность применения для терапии различных форм эндометриоза последовательного назначения агонистов ГнРГ и диеногеста, что позволяет длительно, в зависимости от репродуктивных планов пациентки, проводить терапию эндометриоза.

Впервые в России разработаны показатели ряда неинвазивных биологических маркеров для диагностики эндометриоза (аннексин V, сосудистый эндотелиальный фактор роста А, СА-125, гликоделин А и растворимые внутриклеточные адгезивные молекулы-1), показана возможность их приме-

нения не только для диагностики, но и для контроля эффективности терапии, что имеет особо важное значение при ведении пациенток с эндометриозом.

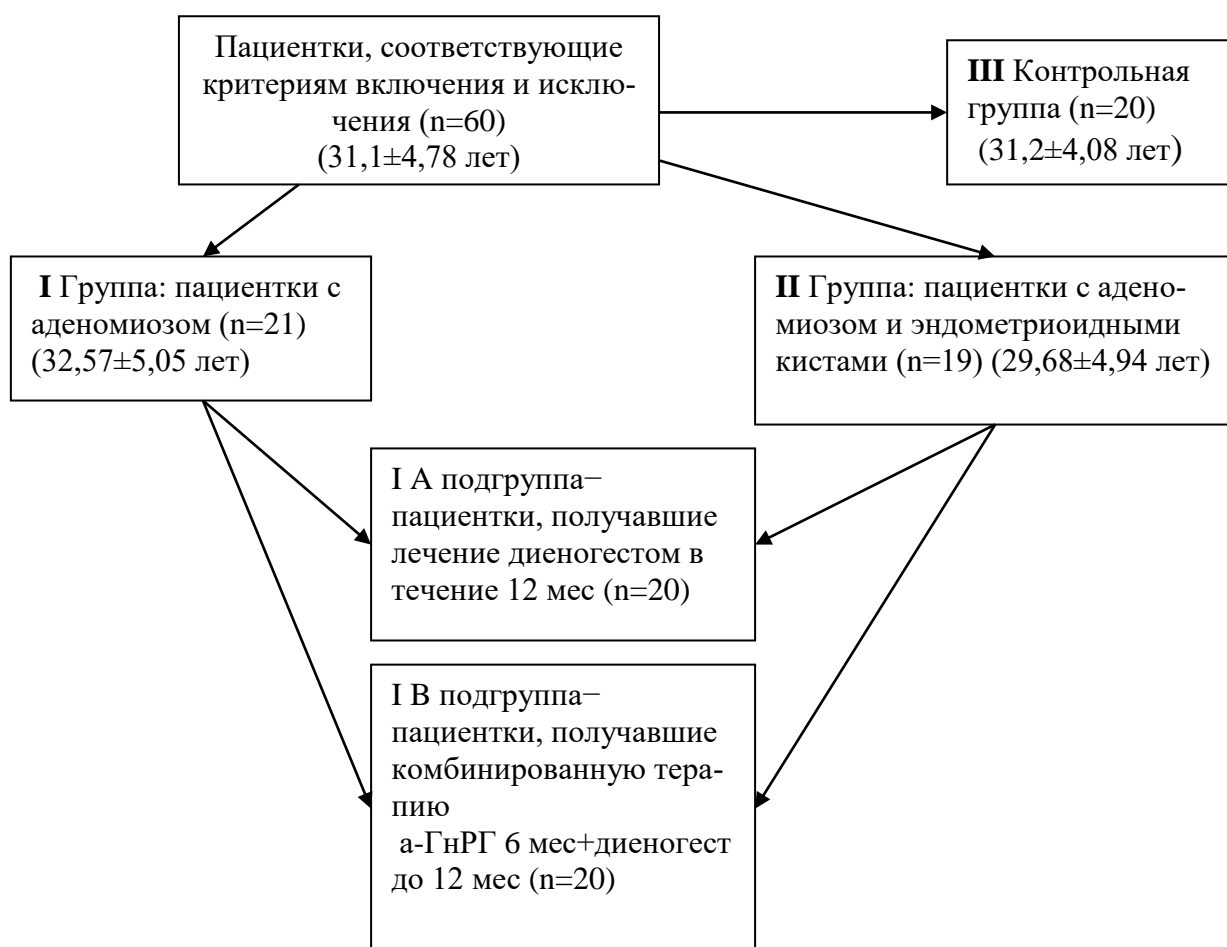
### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Несмотря на достижения современных технологий, в настоящее время продолжают споры об оптимальных диагностических алгоритмах лечения различных форм эндометриоза. Необходимость внедрения и применения неинвазивных диагностических тестов в настоящее время не вызывает сомнения. Результаты нашего исследования показали, что терапия эндометриоза, проводимая короткими курсами, приводит к развитию рецидивов у 22% больных в течение года после операции, что не отличается от числа рецидивов у пациенток без лечения. Лечение эндометриоза в течение года диеногестом, агонистами ГнРГ или их последовательным применением достоверно снижает частоту прогрессирования эндометриоза. Определение неинвазивных маркеров (аннексина V, сосудистого эндотелиального фактора роста А, СА-125, гликоделина А и растворимых внутриклеточных адгезивных молекул-1) может использоваться в диагностике эндометриоза и, что особенно важно, в контроле эффективности гормональной терапии, что является новым методом диагностики, важным для практического здравоохранения.

### **Методология и методы исследования**

Для реализации поставленной цели и задач проведено ретроспективное и проспективное исследование. Нами проведен ретроспективный анализ 150 историй болезни пациенток, впервые оперированных в 2013–2014 гг. в ГБУЗ МО МОНИИАГ по поводу различной степени распространения наружного генитального эндометриоза. Изучен объем оперативного вмешательства, доминирующие виды и длительность назначаемой терапии, отдаленные последствия и частота рецидивов после оперативного лечения эндометриоза. В проспективное исследование были включены 60 пациенток. Основную

группу составили 40 больных с аденомиозом и наружным генитальным эндометриозом различной степени распространения. В контрольную группу включены 20 пациенток без признаков эндометриоза. Отсутствие эндометриоза у пациенток в контрольной группе подтверждено путем проведения лапароскопии по поводу не эндометриоз-ассоциированной патологии. Дизайн проспективного исследования представлен на рисунке 1.



**Рисунок 1 – Дизайн исследования**

Объем обследования включал стандартные клиничко-анамнестические, лабораторные, ультразвуковые методы исследования. Определение неинвазивных биомаркеров эндометриоза, АМГ и эстрадиола проводилось методом ИФА до лечения и через 6 месяцев от начала приема диеногеста и агонистов

ГнРГ. В дальнейшем проведен анализ наступления беременности у пациенток с эндометриозом после отмены гормональной терапии, продолжавшейся в течение 1 года.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. Частота рецидивов различных форм эндометриоза в послеоперационном периоде достоверно не различается как при отсутствии терапии, так и при традиционном ее назначении на 6 месяцев, и составляет 25% и 22% соответственно.

При всех видах эмпирической терапии в течение года частота прогрессирования эндометриоза не превышает 5%. Эффективность терапии диеногестом составляет 90%, комбинированной терапии – 100%.

2. Терапия диеногестом и агонистами ГнРГ одинаково влияла на интенсивность болевого синдрома, оцениваемого по шкале ВАШ, который нивелировал к 3-му месяцу лечения.

Уровни эстрадиола в крови достоверно снижались к 6 месяцу всех видов терапии. Значения АМГ практически не менялись, а на фоне терапии агонистами ГнРГ отмечена тенденция к его повышению.

По данным УЗИ установлено достоверное уменьшение объема матки и объема эндометриоидных кист.

3. Для диагностики всех форм эндометриоза, помимо общепринятого уровня СА-125, могут быть использованы совокупные значения СЭФР-А, sICAM-1, гликоделина А и аннексина V. Особую диагностическую ценность при наличии эндометриоидных кист имеет уровень гликоделина А и СА-125 в крови.

На фоне всех видов терапии вне зависимости от формы эндометриоза к 6 месяцу лечения достоверно снижались уровни СЭФР-А, гликоделина А, аннексина V и СА-125, что позволяет использовать их значения в контроле эффективности терапии.



4. При продолжительности эмпирической терапии диеногестом и комбинированной терапии не менее года частота прогрессирования эндометриоза не превысила 5%, эффективность терапии составила 95%, а частота наступления беременности – 75%. У 91,6% беременность закончилась своевременными самопроизвольными родами. Из них только у 8,4% (одной пациентки) родоразрешение произошло путем кесарева сечения.

### **Степень достоверности полученных результатов, апробация работы**

Степень достоверности полученных результатов достигнута за счет объема исследования, использования современных методов диагностики, а также многочисленных статистических методов. В основу математической обработки материала были положены различные методы прикладной статистики. Использовался критерий Стьюдента в различных вариантах. Применялся однофакторный дисперсионный анализ. В случае обнаружения различия средних для определения различающихся пар использовался критерий Стьюдента. Если анализировалось множество показателей в различных группах, то для обеспечения группового уровня значимости  $p < 0,05$  применялась поправка Бонферрони, т.е. уровень  $p = 0,05 / \text{на количество гипотез}$ . Проводился анализ нормальных распределений по критерию Колмагорова – Смирнова.

Апробация диссертации проведена на заседании Ученого Совета Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» 27 марта 2018 года.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Личный вклад автора состоит в выбранном направлении исследования, постановке цели и задач. Самостоятельно проводилось включение пациенток в исследование, сбор анамнестических данных и обследование пациенток. Личный вклад автора также состоит в назначении и проведении терапии,

определении ее эффективности, участии в проведении исследований, статистической обработки результатов исследования.

### **Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение**

Результаты диссертации внедрены в практику поликлинического, гинекологического и эндоскопического отделений ГБУЗ МО МОНИИАГ и планируется внедрение в практику родовспомогательных и гинекологических учреждений Московской области.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них в изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК Минобрнауки РФ – 6.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы (1 глава), собственных исследований (2, 3, 4, 5 главы), заключения (6 глава), выводов, практических рекомендаций. Работа содержит таблицы (31), иллюстрирована рисунками (21). Список литературы включает 143 источника, из них отечественных – 30 и зарубежных – 113.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Для реализации поставленной цели и задач проведено ретроспективное и проспективное исследование. Был проведен ретроспективный анализ 150 историй болезни пациенток, оперированных впервые в 2013–2014 гг. в ГБУЗ МО МОНИИАГ по поводу наружного генитального эндометриоза различной степени распространения. В проспективное исследование были включены 60 пациенток в возрасте  $31,1 \pm 4,78$  лет. Основную группу составили 40 больных в возрасте  $31,2 \pm 5,15$  лет с аденомиозом и наружным генитальным эндомет-

риозом различной степени распространения. В контрольную группу вошли 20 пациенток (31,2±4,08 лет) без признаков эндометриоза. Отсутствие эндометриоза у пациенток в контрольной группе подтверждено путем проведения лапароскопии по поводу не эндометриоз-ассоциированной патологии.

Для оценки показателей биомаркеров эндометриоза в зависимости от формы заболевания все пациентки были разделены на 2 группы:

- в I группу вошла 21 пациентка с диффузной формой аденомиоза;
- во II группу включены 19 больных с аденомиозом и эндометриоидными кистами.

Группа пациенток с эндометриозом в зависимости от проводимого лечения методом случайной выборки разделена на 2 подгруппы:

– I А подгруппа состояла из 20 пациенток, в качестве лечения получавших терапию диеногестом в течение 12 месяцев;

– I В подгруппу составили 20 больных, в качестве лечения получавших комбинированную терапию агонистами ГнРГ с add-back терапией в течение 6 месяцев с последующим назначением диеногеста до 12 месяцев.

III группа (контрольная) представлена 20 пациентками без признаков эндометриоза.

### **Методы исследования**

Для выполнения поставленных в работе задач при обследовании женщин были использованы следующие методы:

- I. Клинико-анамнестические;
- II. Лабораторно-инструментальные;
- III. Статистический метод.

**Клинико-анамнестические методы** включали в себя тщательный сбор анамнеза: возраст менархе и характер менструальной функции (длительность менструального цикла, болезненность и обильность менструаций), наличие беременностей, их течение и исходы. Особое внимание уделялось времени появления жалоб, длительности заболевания и проявлениям симптомов. Проводилась оценка групп гормональных препаратов, назначаемых ранее для ле-

чения эндометриоза (длительность приема, наличие побочных эффектов). Также оценивалось наличие рецидива эндометриоза после проведения какого-либо лечения (консервативного, хирургического, комбинированного).

При гинекологическом обследовании производились осмотр наружных половых органов, визуальное обследование влагалища и шейки матки в зеркалах.

Большое значение придавалось оценке развития болевого синдрома до лечения и на фоне терапии. Проводилась оценка степени выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале ВАШ (Visual Analogue Scale) (рисунок 2).



**Рисунок 2 – Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)**

### **Лабораторно-инструментальные методы исследования**

**Ультразвуковое обследование.** Перед назначением гормональных препаратов, а также на фоне лечения через 6 месяцев терапии всем пациенткам проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза. Перед лечением ультразвуковое исследование проводилось на 5–7 день менструального цикла. На фоне приема гормональных препаратов через 6 месяцев терапии. Исследование проводилось на аппарате Medison accuvix V20 с использованием трансабдоминального сканирования с частотой 2–6 МГц и трансвагинального исследования с частотой датчика 4–9 МГц. Были обследованы все органы малого таза, в том числе смежные, с обязательным исследованием мочевого пузыря и нижних мочевых путей. Проводились измерения всех очагов поражения в трех плоскостях, что позволило определить размеры матки и яичников, толщину эндометрия, толщину и симметричность стенок матки, структуру миометрия. В нашем исследовании у пациенток при

ультразвуковом обследовании диагностирован аденомиоз и эндометриоидные кисты яичников.

**Иммуноферментный метод.** Материалом для определения неинвазивных биомаркеров эндометриоза, АМГ и эстрадиола служит сыворотка крови.

Забор биологического материала у пациенток до лечения проводился во время менструации и через 6 месяцев от начала приема диеногеста и агонистов ГнРГ. Периферическую кровь получали из локтевой вены стерильным шприцом в объеме 5 мл в асептических условиях в пробирки, не содержащие антикоагулянт. Полученные образцы сыворотки крови центрифугировали в течение 10 минут при 1500 оборотах в минуту и до проведения анализа замораживали при температуре  $-30^{\circ}$ .

Уровень биомаркеров эндометриоза, АМГ, эстрадиола определялся методом ИФА с использованием иммуноферментного анализатора SUNRISE фирмы TECAN (Austria) с помощью наборов Гликоделин А (PP14) – ELISA (BIOSERV Diagnostics, Germany), Человеческий VEGF-A Platinum ELISA (Bender MedSystems, Austria), Человеческий Аннексин V (Bender MedSystems, Austria), молекулы межклеточной адгезии – 1 (sICAM-1) (Bender MedSystems, Austria), АМГ – Gen II ELISA ( Beckman Coulter), эстрадиол – Immulite, CA-125 – Immulite.

### **Статистические методы обработки полученных данных**

Все данные о пациентках, включая паспортную часть, возраст, менструальную и репродуктивную функцию, диагноз, сведения о течении основного заболевания, группы лекарственных препаратов для лечения, данные лабораторных и ультразвуковых методов исследования, были закодированы и введены в базу данных, созданную с помощью программы Microsoft Excel. Проводилось введение количественных и качественных параметров. Количественные параметры были представлены в числовом значении. Качественные показатели были закодированы условными символами (числовыми обозначениями). Использовались методы описательной статистики. В основу матема-

тической обработки материала были положены различные методы прикладной математической статистики. Использовался критерий Стьюдента в различных вариантах: для связанных и независимых выборок, в зависимости от поставленной задачи. Применялся однофакторный дисперсионный анализ. В случае обнаружения различия средних для определения различающихся пар использовался критерий Стьюдента. Если анализировалось множество показателей в различных группах, то для обеспечения группового уровня значимости  $p < 0,05$  применялась поправка Бонферрони, т.е. уровень  $p = 0,05/n$  на количество гипотез. Проводился анализ нормальных распределений по критерию Колмагорова–Смирнова. Поскольку взятые показатели имели нормальные распределения, то использовались параметрический метод по критерию Стьюдента и дисперсионный анализ.

Все количественные характеристики изученных показателей были обработаны указанными методами статистического анализа на персональном компьютере с использованием программ Statistica 13 и Microsoft Excel.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Проведен ретроспективный анализ 150 историй болезни больных, оперированных впервые в 2013–2014 г.г. в ГБУЗ МО МОНИИАГ по поводу различной степени распространения наружного генитального эндометриоза. Результатом ретроспективного анализа явилось отсутствие достоверных различий в количестве рецидивов как при полном отсутствии послеоперационной терапии, так и при традиционном назначении ее на 6 месяцев. При проведении терапии доминировало назначение диеногеста (39%), агонистов ГнРГ – (19%) и ОК (17%) не более 6 месяцев. В течение года рецидивы эндометриоза возникли у 25% больных, не получавших лечения, и у 22% пациенток после отмены 6-месячного курса лечения.

Средний возраст проспективно исследуемых пациенток составил  $31,2 \pm 5,15$  лет (29–32 года). Возраст менархе во всех группах составил

13,08±1,01 лет и достоверно не различался. Дебют половой жизни у пациенток всех групп произошел в 18,5 лет.

Ведущим симптомом эндометриоза у 2/3 пациенток I группы явилась меноррагия (71,43%), что почти в 2 раза чаще, чем у пациенток II группы (47,37 %). Вероятно, это можно объяснить наличием аденомиоза.

Наибольшее число родов отмечено у пациенток с аденомиозом (52,38%, из них самопроизвольные роды – у 81,81%). По числу аборт, выкидышей, неразвивающихся и эктопических беременностей достоверных различий по группам не выявлено.

После проведенного анализа жалоб пациенток I и II группы установлено, что дисменорея встречалась почти у всех пациенток с аденомиозом (19 пациенток – 90,48%). Диспареуния чаще проявлялась у пациенток II группы (36,84%).

Наше исследование предполагало терапию эндометриоза в течение года по двум схемам: только диеногестом в течение 12 месяцев и агонистами ГнРГ 6 месяцев с add-back терапией с последующим продолжением терапии диеногестом до года, после чего нами проводилась оценка прогрессирования эндометриоза в обеих группах. При всех видах эмпирической терапии в течение года частота прогрессирования эндометриоза не превышает 5%. Эффективность терапии диеногестом составила 90%, комбинированной терапии – 100%. Большое количество исследований сосредоточено на поиске неинвазивных диагностических тестов (биомаркеров), а также на выявлении потенциальных мишеней для воздействия лекарственными препаратами. В последнее время в качестве биомаркеров активно изучаются сосудистый эндотелиальный фактор роста А (СЭФР-А), гликоделин А, различные биомаркеры апоптоза, включая семейство аннексина V, водорастворимые внутриклеточные молекулы адгезии-1 и СА-125.

При сравнении уровней аннексина V, сосудистого эндотелиального фактора роста А (СЭФР-А), СА-125, гликоделина А и молекул межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) у больных эндометриозом с группой контроля уста-

новлено, что содержание всех 5 изучаемых неинвазивных биохимических маркеров в периферической крови у пациенток со всеми формами эндометриоза достоверно выше, чем у пациенток контрольной группы (таблица 1).

**Таблица 1 – Показатели биомаркеров до лечения у пациенток с эндометриозом и в контрольной группе**

Биомаркер	Пациентки с эндометриозом, n=40	III группа (контрольная), n=20	Значение p
СЭФР-А (нг/мл)	532,58±30,02*	334,96±19,99	0,000047
Slcam-1 (нг/мл)	599,48±28,25*	395,61±23,10	0,000016
Гликоделин А (нг/мл)	42,57±5,32*	4,4±0,91	0,000005
СА-125 (ЕД/мл)	40,01±6,35*	11,92±1,38	0,002
Аннексин V (нг/мл)	1,86±0,05*	1,56±0,08	0,0015

Примечание. \* – статистически значимые различия ( $p < 0,01$ ).

Одним из ведущих процессов в патогенезе эндометриоза считается ангиогенез. СЭФР-А является наиболее специфичным ростовым фактором для эндотелия сосудов.

В результате исследования установлено, что уровень СЭФР-А в периферической крови пациенток с эндометриозом был достоверно выше, чем у пациенток контрольной группы ( $p=0,000047$ ) (таблица 1). При дисперсионном анализе в значениях СЭФР-А между группами больных с аденомиозом и аденомиозом с эндометриоидными кистами статистически значимых различий не выявлено (рисунок 3).

Определен уровень растворимой молекулы межклеточной адгезии-1 (sICAM-1) в крови, являющейся одним из основных регуляторов адгезии и процесса имплантации при эндометриозе. Показано достоверное повышение уровня маркера эндометриоза sICAM-1 у больных с эндометриозом, в отличие от контрольной группы ( $p=0,000016$ ) (таблица 1). В значениях sICAM-1 между группами больных с аденомиозом и аденомиозом с эндометриоидными кистами статистически значимых различий не выявлено (рисунок 3).

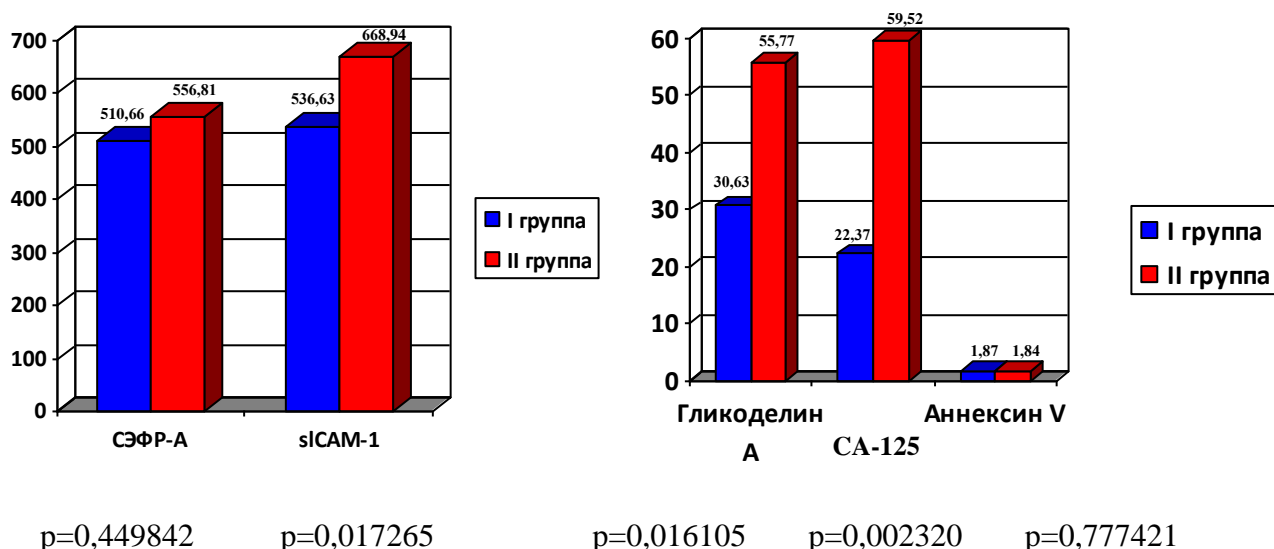
Содержание биомаркера гликоделина А в периферической крови у пациенток с эндометриозом достоверно ( $p=0,000005$ ) отличалось от контрольной



ной группы (таблица 1). В свою очередь, в группе с аденомиозом и эндометриодными кистами уровень гликоделина А достоверно выше в сравнении с группой пациенток с аденомиозом ( $p < 0,017$ ) (рисунок 3).

Раковый антиген 125 (СА-125) – наиболее широко изученный и используемый периферический биомаркер эндометриоза. Выявлено, что уровень СА-125 был достоверно выше в группе пациенток с эндометриозом ( $p = 0,002$ ) (таблица 1). Также уровень СА-125 оказался достоверно выше у пациенток с эндометриодными кистами по сравнению с пациентками с аденомиозом ( $p < 0,017$ ) (рисунок 3). При сравнении содержания СА-125 в группе пациенток с аденомиозом и контрольной группы разница оказалась статистически не значимой ( $p = 0,022613$ ). Таким образом, можно сделать вывод, что у пациенток с аденомиозом этот маркер может рассматриваться как вспомогательный.

Уровень биомаркера Аннексина V также оказался выше у пациенток с эндометриозом, чем в группе сравнения ( $p = 0,0015$ ) (таблица 1). В значениях Аннексина V между группами больных с аденомиозом и аденомиозом с эндометриодными кистами статистически значимых различий не выявлено (рисунок 3).



**Рисунок 3 – Уровни биомаркеров у пациенток до лечения в зависимости от формы эндометриоза**

Следующим этапом исследования явилось определение динамики биомаркеров эндометриоза при назначении эмпирической гормональной терапии – диеногеста в течение 12 месяцев и комбинированной терапии а-ГнРГ в течение 6 месяцев с последующим назначением диеногеста до 12 месяцев. Значения биомаркеров эндометриоза на фоне лечения определялись через 6 месяцев от начала терапии. Проведено сравнение уровней 5 биомаркеров эндометриоза у больных до лечения и на фоне гормональной терапии (таблица 2).

Уровень 5 неинвазивных маркеров эндометриоза на фоне лечения (вне зависимости от вида гормональной терапии) достоверно снижается по сравнению с уровнем маркеров до лечения, за исключением sICAM-1 (таблица 2). Уровень молекул межклеточной адгезии-1 на фоне лечения выше уровня данного биомаркера до лечения, что является статистически достоверным значением ( $p=0,003$ ).

**Таблица 2 – Уровень 5 неинвазивных маркеров эндометриоза у пациенток с эндометриозом обеих групп до лечения и на фоне терапии**

Биомаркеры	Пациентки с эндометриозом до лечения, n=40	Пациентки с эндометриозом на фоне лечения, n=40	Значение p
СЭФР-А (нг/мл)	532,58±30,02	410,37±24,73*	0,000178
SICAM-1(нг/мл)	599,48±28,25	636,12±27,58*	0,003
Гликоделин А (нг/мл)	42,57±5,32	3,34±0,83*	0,0000001
СА-125 (ЕД/мл)	40,01±6,35	14,51±1,95*	0,000092
Аннексин V (нг/мл)	1,86±0,05	1,68±0,05*	0,009

Примечание. \* – статистически значимые различия ( $p<0,01$ ).

Также проведен анализ уровня биомаркеров у пациенток с эндометриозом на фоне лечения (в зависимости от вида гормональной терапии) и в контрольной группе (таблица 3).

На фоне гормонального лечения (диеногестом и агонистами ГнРГ) средние значения всех маркеров эндометриоза, кроме sICAM-1, приблизи-

лись к значениям контрольной группы (таблица 3). Уровень sICAM-1 на фоне двух видов гормональной терапии оказался достоверно выше уровня sICAM-1 в контрольной группе. При дисперсионном анализе значения sICAM-1 на фоне приема диеногеста и агонистов ГнРГ статистических различий не имеют.

**Таблица 3 – Уровень неинвазивных маркеров эндометриоза на фоне лечения у пациенток I A и I B подгруппы в сравнении с контрольной группой**

Биомаркер	Пациентки I A подгруппы, n=20	Пациентки I B подгруппы, n=20	III группа, n=20	Значение p
СЭФР-А (нг/мл)	433,60±30,93	387,14±38,69	334,96±19,99	0,08612
SICAM-1 (нг/мл)	621,15±40,65*	651,09±38,03*	395,61±23,10	0,000001
Гликоделин А (нг/мл)	5,01±1,07	5,68±1,28	4,4±0,91	0,71275
СА-125 (ЕД/мл)	12,53±2,04	16,49±3,33	11,92±1,38	0,34719
Аннексин V (нг/мл)	1,80±0,04	1,56±0,09	1,56±0,08	0,03602

Примечание. \* – статистически значимые различия ( $p < 0,01$ ).

Большое значение придавалось оценке развития болевого синдрома у пациенток с эндометриозом до лечения и на фоне терапии диеногестом и агонистами ГнРГ. На основании анализа изменений балльной оценки ВАШ установлено, что у пациенток с аденомиозом средний балл по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составлял  $6,33 \pm 1,68$ , что свидетельствует о выраженной степени болевого синдрома. В группе у пациенток с аденомиозом и эндометриоидными кистами средний балл по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составлял  $6,68 \pm 2,42$ , что также свидетельствует о достаточно выраженной степени болевого синдрома. Согласно проведенному исследованию через 6 месяцев на фоне лечения болевой синдром уменьшился до  $1,0 \pm 0,17$  в группе у пациенток с аденомиозом и до  $1,1 \pm 0,17$  в группе у пациенток с

аденомиозом и эндометриоидными кистами, то есть почти нивелировался. Причем показатели ВАШ на фоне лечения не зависели от вида гормональной терапии.

Изучена динамика объема матки у пациенток с эндометриозом до и на фоне гормонального лечения, а также объем эндометриоидных кист яичников. Установлено, что у всех пациенток с эндометриозом выявляется статистически значимое снижение объема матки при применении двух видов эмпирической терапии ( диеногеста  $p=0,029951$  и а-ГнРГ  $p=0,001409$ ). Объем эндометриоидных кист яичников на фоне гормонального лечения достоверно уменьшился ( $p=0,01235$ ). Также отмечено достоверное уменьшение размеров эндометриоидных кист яичников на фоне 2-х видов гормональной терапии (диеногеста  $p=0,008356$  и а-ГнРГ  $p=0,04788$ ).

Современный взгляд на консервативную терапию эндометриоза основан на теории терапевтического окна Barbieri и заключается в создании эстрогенного дефицита с уровнями эстрадиола не ниже 30 пг/мл и не выше 40 пг/мл, при которых не стимулируется рост эндометриоидных очагов. Выявлено достоверное снижение эстрадиола у пациенток с эндометриозом на фоне лечения гормональными препаратами в течение 6 месяцев. Оба гормональных препарата показали умеренное снижение синтеза эстрадиола в яичниках пациенток, уровни эстрадиола соответствовали «терапевтическому окну» действия эстрогенов и составили  $28,65 \pm 1,18 - 37,95 \pm 2,16$  пг/мл.

Проводилось исследование уровня АМГ у пациенток с эндометриозом до лечения и через 6 месяцев приема гормональных препаратов (диеногеста и а-ГнРГ).

У пациенток с эндометриозом на фоне лечения не обнаружено достоверного изменения уровня АМГ ( $p=0,756659$ ). У пациенток с эндометриозом, получавших лечение а-ГнРГ, через 6 месяцев гормональной терапии отмечалась тенденция к повышению уровня АМГ, однако этот результат статистически не достоверен ( $p=0,228098$ ).

По нашим данным из 16 (40%) пациенток с эндометриозом, планировавших беременность, у 12 (75%) наступила беременность. 11 (91,6%) пациенток забеременели самостоятельно, одна (8,4%) – путем проведения ЭКО. 12 пациенток родоразрешены без акушерских осложнений: 11 самопроизвольных родов и одно кесарево сечение. У четырех пациенток (25%) беременность не наступила и женщины были направлены на оперативное лечение. К важнейшим характеристикам информативности диагностических методов относятся: чувствительность, специфичность и точность. В нашем исследовании при наличии соответствующей динамики 2 – х и более маркеров чувствительность метода составила 82,5%, а специфичность 100%.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Учитывая полученные результаты, можно утверждать, что назначение гормональной терапии в течение года и более, максимально снижает риск рецидивирования и прогрессирования эндометриоза. Для подтверждения наличия эндометриоза, помимо визуальных методик, можно рекомендовать совокупное определение уровня СЭФР-А, гликоделина А, аннексина V и СА-125. Снижение показателей этих биомаркеров на фоне проводимого гормонального лечения по сравнению с исходными данными позволяет оценивать эффективность терапии.

### **ВЫВОДЫ**

1. При ретроспективном анализе 150 историй болезни больных, оперированных впервые по поводу наружного генитального эндометриоза I–IV степеней распространения, установлено, что в послеоперационном периоде доминировало назначение диеногеста (39%), агонистов ГНРГ – (19%) и ОК (17%) не более 6 месяцев. В течение года рецидивы эндометриоза возникли у 18 больных, не получавших лечение (25%) и 12 больных (22%) после отмены всех видов терапии. Достоверных различий в количестве рецидивов при отсутствии терапии или традиционном назначении на 6 месяцев нет.

2. Пациенткам проспективной группы проводилась эмпирическая терапия эндометриоза диеногестом и комбинированная терапия (агонистами ГнРГ и диеногестом последовательно) в течение года. При всех видах эмпирической терапии в течение года частота прогрессирования эндометриоза не превышала 5%. Эффективность терапии диеногестом составила 90%, комбинированной терапии – 100%. У женщин, не планирующих беременность, продолжалось лечение диеногестом.

3. Вне зависимости от вида проводимой терапии интенсивность болевого синдрома по ВАШ нивелировалась к 3 - му месяцу лечения.

При общей оценке влияния терапии на объем матки и эндометриоидных кист, по результатам УЗИ, отмечено достоверное их уменьшение. На фоне терапии диеногестом и агонистами ГнРГ уровни эстрадиола в крови достоверно снижались и находились в пределах «терапевтического окна» к 6 месяцу терапии.

Значения АМГ практически не менялись, а на уровне терапии агонистами ГнРГ отмечена тенденция к его повышению.

4. Помимо визуальных методик и общепринятого уровня СА-125 для диагностики эндометриоза может быть использовано совокупное определение СЭФР-А, sICAM-1, гликоделина А, аннексина V. Вне зависимости от формы эндометриоза их уровни достоверно превышали аналогичные в контрольной группе. Особую диагностическую ценность при наличии эндометриоидных кист имеют значения содержания гликоделина А и СА-125.

5. Вне зависимости от формы эндометриоза на фоне всех видов терапии к 6 месяцу лечения достоверно снижались уровни СЭФР-А, гликоделина А, аннексина V и СА-125, что позволяет рекомендовать их использование в контроле эффективности терапии.

Показатель sICAM-1 на фоне терапии достоверно повышался и для контроля терапии не был достаточно информативен.

6. Среди больных с различными формами эндометриоза 40% планировали беременность. После отмены лечения в течение года беременность

наступила у 75% больных, из них в программу ВРТ была включена только одна пациентка. У 91,6% беременность закончилась своевременными самопроизвольными родами. Состояние всех детей удовлетворительное. Из них только у 8,4% (одной пациентки) родоразрешение путем операции кесарево сечение.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При первичном обращении пациенток, не оперированных ранее по поводу эндометриоза, лечение следует начинать с назначения эмпирической терапии при размере эндометриоидных кист не более 30 мм, диффузной форме аденомиоза, размерах матки не более 6–7 недельного срока беременности, средней степени выраженности болевого синдрома по ВАШ. При этих условиях практически одинаково эффективными является применение диеногеста и агонистов люлиберина с последующим продолжением лечения диеногестом в течение 1 года. Для больных, не планирующих беременность, необходима более длительная терапия.

2. Для диагностики эндометриоза, его формы и степени распространенности обязательными являются визуальные методики – ультразвуковое исследование, позволяющее уточнить размеры матки, эндометриоидных кист, наличие или отсутствие ретроцервикального эндометриоза, вовлеченности соседних органов.

3. Для подтверждения диагноза «эндометриоз» возможно определение уровня СЭФР-А, гликоделина А, аннексина V и СА-125. Достоверное снижение показателей этих биомаркеров на фоне лечения по сравнению с исходными данными позволяет судить об эффективности терапии.

В случае диагностики изолированных эндометриоидных кист исследование достаточно ограничить только определением уровня гликоделина А и СА-125.

Для определения эффективности терапии эндометриоидных кист помимо визуальных методик, через 6 месяцев целесообразно определение гликоделина А и СА-125.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Орлова С.А. Современные тенденции медикаментозного лечения эндометриоза / С.А. Орлова, В.Е. Балан, Е.А. Левкович // Медицинский совет. – 2015. – №20. – С. 28–32 **(перечень ВАК РФ)**.

2. Балан В.Е. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов (ГнРГ) и их применение в лечении эндометриоза / В.Е. Балан, С.А. Орлова, Ю.П. Титченко, В.А. Ананьев // Медицинский алфавит. – 2016. – Т. 3. – №27(290). – С. 6–9 **(перечень ВАК РФ)**.

3. Балан В.Е. От истории изучения эндометриоза к современным методам лечения / В.Е. Балан, С.А. Орлова, А.С. Журавель, В.В. Овчинникова, Ю.П. Титченко, Е.В. Тихомирова, Ю.П. Злотникова, З.В. Торшина, Е.А. Левкович, В.А. Ананьев, И.Д. Рижинашвили, И.Н. Лазарева, Ю.М. Белая // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16. – №4. – С. 102–106 **(перечень ВАК РФ)**.

4. Попов А.А. Комбинированное лечение (лапароскопия+диеногест) эндометриоз-ассоциированного бесплодия / А.А. Попов, А.А. Федоров, Т.Н. Мананникова, К.Н. Абрамян, С.А. Орлова, Ш. Зинган // Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22. – №4. – С. 76–80 **(перечень ВАК РФ)**.

5. Балан В.Е. Безопасность длительного применения диеногеста (Визанна) при эндометриозе / В.Е. Балан, С.А. Орлова, Ю.П. Титченко, Ю.М. Белая, Т.С. Будыкина // Медицинский алфавит. – 2017. – Т.1. – №3(300). – С. 12–15 **(перечень ВАК РФ)**.

6. Балан В.Е. Влияние лечения эндометриоза диеногестом в течение года на минеральную плотность костной ткани / В.Е. Балан, С.А. Орлова, С.Ю. Кузнецов, Д.В. Григорьева, И.Н. Лазарева // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23. – №6. – С. 66–70 **(перечень ВАК РФ)**.