

УДК 618.145-006.03-089.819-036.65

© А. В. Бойчук, О. Ю. Курило, О. М. Корман, О. І. Хлібовська

*ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського
МОЗ України»*

ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧЕ ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ТА ЧАСТОТА РЕЦИДИВІВ ЕНДОМЕТРІОЗУ

ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧЕ ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ТА ЧАСТОТА РЕЦИДИВІВ ЕНДОМЕТРІОЗУ. Метою нашого дослідження було визначення динаміки СА-125 у хворих на ендометріоз (ЕМ) до та після хірургічного лікування й у процесі прегравідарної підготовки. Під нашим спостереженням перебували 186 пацієток, які лікувались з приводу зовнішнього генітального ендометріозу. Контрольну групу склали 20 здорових невагітних жінок. Усім обстеженим хворим на першому етапі було проведено оперативне втручання. Лапароскопію виконували з використанням ендоскопічної апаратури з комплектом інструментарію за загальноприйнятою методикою. Пацієнтам, що ввійшли в дослідження, проводилося анкетування, що включало в себе ретельний збір анамнезу, огляд, стадіювання процесу під час лапароскопічного втручання та визначення СА-125, HE4 та індексу ROMA в динаміці до лікування, після лікування (кожних 3 місяці). Якісним маркером активності ендометріювального процесу є показник СА-125. Особливо актуальним є визначення цього показника в динаміці для прогнозування рецидивів захворювання та оцінки ефективності лікування як оперативного, так і медикаментозного.

ОРГАНСОХРАНЯЮЩЕЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ЧАСТОТА РЕЦИДИВОВ ЭНДОМЕТРИОЗА. Целью нашего исследования было определение динамики СА-125 у больных ЭМ до и после хирургического лечения и в процессе прегравидарной подготовки. Под нашим наблюдением находилось 186 пациенток, лечившихся по поводу внешнего генитального эндометриоза. Контрольную группу составили 20 здоровых небеременных женщин. Всем обследованным больным на первом этапе было проведено оперативное вмешательство. Лапароскопию выполняли с использованием эндоскопической аппаратуры с комплектом инструментария по общепринятой методике. Пациентам, вошедшим в исследование, проводилось анкетирование, включающее в себя тщательный сбор анамнеза, осмотр, стадирования процесса во время лапароскопического вмешательства и определения СА-125, HE4 и индекса ROMA в динамике до лечения, после лечения (каждые 3 месяца). Качественным маркером активности эндометриального процесса является показатель СА-125. Особенно актуальным является определение этого показателя в динамике для прогнозирования рецидивов заболевания и оценки эффективности лечения как оперативного, так и медикаментозного.

ORGAN-PRESERVING SURGICAL TREATMENT AND FREQUENCY RECURRENCE OF ENDOMETRIOSIS. The aim of our study was to determine the dynamics of CA-125 UM patients before and after surgical treatment and in the process of pregravid preparation. Under our supervision there were 186 patients treated for external genital endometriosis. The control group consisted of 20 healthy non-pregnant women. The age of patients ranged from 22 to 42 years. Primary infertility was 70.8 %, secondary – 29.2 %. All patients surveyed in the first stage underwent surgery. Laparoscopy was performed using endoscopic equipment with a set of tools according to the standard technique. Overview when laparoscopy was found the magnitude of endometrioid heterotopias, their amount, maturity (color and shape), the presence of endometrial cysts and adhesions. At the approach to the selection of the intervention adhered to the principles sparing surgery, which is important for female patients of reproductive age who are interested in preserving or restoring fertility. We used the method of endometrioma cysts within healthy tissue with minimal coagulation in the wound. Patients included in this study, the surveys were conducted, which included a thorough history, physical examination, staging process during laparoscopic interventions and determination of CA-125, HE4 and index ROMA in the dynamics before treatment, after treatment (every 3 months). Quality marker activity endometrioma process is an indicator of CA-125. Particularly relevant is the definition of this indicator in dynamics to predict recurrence of the disease and evaluating the effectiveness of treatment, both surgical and medical.

Ключові слова: ендометріоз, лапароскопічний метод, онкомаркер СА 125.

Ключевые слова: эндометриоз, лапароскопический метод, онкомаркер СА 125.

Key words: endometriosis, laparoscopic method, oncomarker CA 125.

ВСТУП. Проблема рецидивуючого ендометріозу турбує не лише пацієнтів викликаючи у них тривалі болі, значні матеріальні витрати на медикаментозне лікування, повторні хірургічні втручання, втрату репродуктивної функції, але й лікарів, що курують таких хворих. Чисельний огляд літератури показав, що щорічно виходять десятки клінічних досліджень, присвячених лікуванню ендометріозу та проблемі рецидивів цього захворювання. Точних даних про поши-

рення ендометріозу в загальній популяції немає, адже це захворювання складно діагностувати і тривалий час воно перебігає безсимптомно. На думку ряду авторів [13], його поширеність спостерігається від 2 до 20 % у жінок репродуктивного віку, а у жінок з альгодисменореєю – від 40 до 60 %. Кожна третя жінка з непліддям при прицільному дослідженні має вірогідність діагнозу ендометріозу. У світі є близько 300 млн жінок з діагнозом ендометріозу [14]. Існуючі

на сьогодні види хірургічного та медикаментозного лікування цього захворювання ефективні далеко не у всіх випадках та супроводжуються високою частотою рецидивів.

Так, у структурі гінекологічної захворюваності ендометріоз займає третє місце після запальних захворювань жіночих статевих органів і міом матки [1, 2]. Багаторічні тривалі дослідження залишили не до кінця вивченим патогенез захворювання, який представлений багаточисленними теоріями [1–3]. Важливість проблеми зумовлена і тим, що ендометріоз призводить до порушення якості життя жінок. Разом з тим, клінічна картина не завжди відповідає тяжкості захворювання [1–3, 11]. Наукові розробки останніх років вказують, що у жінок, хворих на ендометріоз, частота настання вагітності значно нижча, ніж у здорових [1–3]. Встановлено, що в популяції у фертильних жінок під час лапароскопії ендометріоз виявляють у 10–15 %, тоді як у пацієток з безпліддям – у 15–80 % [2–4, 6, 8, 9]. Вченими різних країн постійно проводиться пошук причин та шляхів розвитку цього захворювання з метою розробки оптимальних методів лікування [1–3, 12]. Питання ранньої діагностики, пошук нових методів лікування ендометріозу та підвищення ефективності терапії, а особливо в поєднанні з непліддям потребують подальшого вивчення [1–4]. Асоціація між ендометріозом і непліддістю добре відома, та механізми порушення фертильності при даній патології остаточно не вивчені (Marcus S. F., 2001). «Золотим» стандартом діагностики ЕМ залишається лапароскопічне та гістероскопічне дослідження, що дозволяє проводити пряму візуалізацію вогнищ ендометріальної тканини. Досить інформативним методом діагностики ендометріозу є також метод МРТ.

Існує думка ряду вчених, яка зафіксована у Рекомендаціях Канадського керівництва з ендометріозу (2010), що рутинне тестування на СА-125, як частина діагностичного дослідження ЕМ, виконуватися не повинно, хоча рівень СА-125 у сироватці крові може бути дещо підвищений при помірних і важких формах ЕМ [16].

Все більшого значення в діагностиці ендометріозу і диференційній діагностиці його зі злоякісними пухлинами набирає визначення в крові різних пухлинних маркерів. Найбільш доступним є визначення онкоантигенів С А (Cancer antigen) 19-9, СЕА (Cancer Embryonic antigen), С А 125 та С А 72-41. Встановлено, що в сироватці крові у здорових осіб концентрація онкомаркера СА 19-9 в середньому 19,3 Од/мл, у хворих з ендометріозом – в середньому 29,5 Од/мл і перевищує поріг (37,4 Од/мл) у хворих з аденокарциномою підшлункової залози, раком шлунка, прямої кишки, раком легень і молочної залози, при метастазах в печінку. Концентрація онкогена С А 125 в крові здорових жінок у середньому складає 8,3 Од/мл, при ендометріозі – в середньому 27,2 Од/мл і в 99 % випадків не перевищує 35 Од/мл. Вміст СЕА (раково-ембріонального антигену) в сироватці крові здорової жінки складає в середньому 1,3 нг/мл і не повинен перевищувати 2,5 нг/мл. Рівень цього онкомаркера підвищується при ендометріозі, у хворих на

рак шийки матки, рак ендометрія, яєчників і вульви. Для хворих на ендометріоз середнє значення цього онкомаркера складає 4,3 нг/мл.

Метааналіз 23 досліджень, в яких вивчалися рівні СА-125 в сироватці крові у жінок з хірургічно підтвердженим діагнозом ЕМ, чутливість цього аналізу складала тільки 28 %, а специфічність – 90 % [17]. Проте при виявленні будь-якого утворення яєчника, в тому числі ендометріюїдних кіст (ЕМК), для виключення раку яєчників, рівень СА-125 все ж таки визначають. За наявності ЕМК він, як правило, вище за норму, але на багато нижче, ніж при раку яєчників.

Але для визначення можливих рецидивів ендометріозу та показань до повторних оперативних втручань динаміка значень СА-125, на нашу думку, є перспективним маркером.

Тому метою нашого дослідження було визначення динаміки СА-125 у хворих на ЕМ до та після хірургічного лікування та в процесі прегравідарної підготовки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Під нашим спостереженням перебували 186 пацієток, які лікувались з приводу зовнішнього генітального ендометріозу, що знаходились на обстеженні та лікуванні в гінекологічному відділенні міської лікарні № 2 м. Тернополя з 2008 по 2015 рік. Контрольну групу склали 20 здорових невагітних жінок. Тривалість захворювання становила (8,6±0,7) року. Вік хворих коливався від 22 до 42 років. Первинне непліддя було у 70,8 %, вторинне – у 29,2 %.

Пацієнтам, що ввійшли в дослідження, проводилося анкетування, що включало в себе ретельний збір анамнезу (вік менархе, характеристику менструального циклу, попередні вагітності та їх результати, використання гормональної терапії, хірургічний анамнез, сімейний анамнез, що стосується ЕМ або гінекологічних раків), гінекологічний огляд (бімануальний або ректовагінальний) і методи візуалізації дослідження: трансвагінальне УЗД, при необхідності МРТ, цистоскопія при наявності відповідних скарг.

Основні симптоми ендометріозу: больовий синдром, диспареунія, порушення функції суміжних органів (дизурія), психоневрологічні розлади, порушення репродуктивної функції (непліддя та невиношування).

Проводився аналіз анамнестичних даних, клініко-лабораторне обстеження, гінекологічне дослідження, УЗД, визначали рівень СА 125. УЗД проводили до оперативного втручання, в післяопераційному періоді та для динамічного спостереження при призначенні гормональної терапії.

Усім обстеженим хворим на першому етапі було проведено оперативне втручання. Лапароскопію виконували з використанням ендоскопічної апаратури з комплектом інструментарію за загальноприйнятими методикою. При оглядовій лапароскопії виявляли величини ендометріюїдних гетеротопій, їх кількість, зрілість (за кольором і формою), наявність ендометріюїдних кіст та злукового процесу. Оцінка стадії захворювання проводилася в балах. За ступенем розповсюдження процесу хворих поділили таким чином: I стадія (1–5 балів) спостерігалась у 46

жінок, II (6–15 балів) – 80, III (16–40 балів) – 56, IV (більше 40 балів) – 4 (за системою r-AFS). При підході до вибору обсягу втручання дотримувалися принципів щадної хірургії, що є важливим для пацієнок репродуктивного віку, зацікавлених у збереженні або відновленні дітородної функції. Нами використано метод вилущування ендометріюїдної кісти в межах здорової тканини з мінімальною коагуляцією по ходу рани. Хірургічне лікування ендометріозу було направлено на максимальне видалення ендометріюїдних гетеротопій – кіст яєчників, імплантатів на очеревині, крижово-маткових зв'язках та в інших локалізаціях і відновлення нормальних анатомічних взаємовідносин у порожнині таза.

Проводили динамічне спостереження за ефективністю призначеної терапії (УЗД (1 раз в 3 міс.) та визначення динаміки рівня онкомаркерів СА 125 в сироватці крові з метою ранньої діагностики рецидивів ендометріозу).

Статистичну обробку проводили на персональному комп'ютері за допомогою пакета статистичних програм, а саме з допомогою критерію Стюдента (t). Різницю між порівняльними середніми величинами вважали вірогідною при $t > 3,85$ та $p < 0,001$. Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» в програмному пакеті StatSoft STATISTICA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Набір контрольної групи спостереження, що включала в себе 20 здорових віком 22–42 років, проводився в умовах жіночої консультації при проходженні профілактичних оглядів. Тоді ж проводився забір крові на визначення рівня HE-4, індекс ROMA та СА-125, середні показники яких відповідали наступним значенням: рівень СА-125 відповідав $(24,68 \pm 2,1)$ Од/мл, HE-4 становив $(73,7 \pm 2,6)$ пмоль/л, а рівень індексу ROMA відповідав $(10,4 \pm 0,5)$ % (табл. 1).

Відбір жінок із діагностованим зовнішнім ендометріозом проводився в умовах гінекологічного відділення Тернопільської комунальної міської лікарні № 2 і складав 20 одиниць спостереження. Вік хворих коливався від 22 до 42 років. Тривалість захворювання даних жінок становила $(7,6 \pm 0,9)$ року. При зборі анамнестичних даних виявлено, що первинне непліддя було у 71,8 % жінок, тоді як вторинне – у 28,2 %.

Аналіз клініко-анамнестичних даних показав, що основними скаргами у хворих з ендометріозом були: хронічний тазовий біль, який загострювався перед менструацією, – у 65,1 % при GE і у 12,0 % у контрольній групі, диспареунія – у 61,6 % і 8,0 %. Дані симптоми захворювання частіше всього поєднувались у різній комбінації і зустрічались з однаковою частотою у жінок із ЗГЕ при різних ступенях ушкодження. Значний біль діагностований у всіх жінок з III ступенем прояву ендометріозу, а незначний і помірний – з I і II ступенем. Первинне непліддя спостерігалось у 71,8 % обстежених, вторинне непліддя – 28,2 %. Малі форми ендометріозу при лапароскопії виявлялися у вигляді «зіниць», які піднімалися над поверхню очеревини і мали червоний, коричневий, чорний або зелений колір. У 14 % хворих відмічались множинні гетеротопії в ділянці сечового міхура.

Під час поступлення жінок у гінекологічний стаціонар хворим проводився забір венозної крові для визначення рівня HE-4, індексу ROMA та СА-125, середні показники яких відповідали наступним значенням: рівень СА-125 відповідав $(66,1 \pm 2,9)$ Од/мл, HE-4 становив $(80,43 \pm 3,5)$ пмоль/л, а рівень індексу ROMA відповідав $(6,4 \pm 0,4)$ % (табл. 1).

З лікувальною метою проводилось оперативне втручання шляхом лапароскопії, де враховувалися як розміри гетеротопій ендометріозу, так і ступінь спайкового процесу. З усіх випадків ендометріозу, виявленого нами при лапароскопії, у 79,1 % підтверджено раніше поставлений діагноз, а у 20,9 %, діагноз було встановлено вперше. Частіше зустрічався ендометріоз яєчників (43,9 %), ендометріоз маткових труб та малі форми ендометріозу (23,4 %). Ретроцервікальний ендометріоз виявлено у 14,2 % пацієнок. В решті випадків мав місце ендометріоз маткових зв'язок та міхурово-маткової очеревини. В 65,0 % випадків мав місце спайковий процес різного ступеня вираженості. Малі форми ендометріозу при лапароскопії виявлялися у вигляді «зіниць», які піднімалися над поверхню очеревини і мали червоний, коричневий, чорний або зелений колір.

Вважаємо за необхідне відмітити наявність аномально фіксованої товстої кишки до лівої круглої маткової зв'язки, що змінювало архітекtonіку геніталій. Такого роду злукові процеси спостерігали майже у 90 % оперованих хворих. Втягування в злуковий процес поперечної ободової кишки спостерігалось лише в окремих випадках (1,2 %), але складність техніки втручання при цьому поглиблювалась.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика показників рівня HE4, індексу ROMA та СА-125 у хворих до та після оперативного лікування

Показник	Здорові жінки (n=20)	До лікування (n=20)	Після лікування (n=20)
СА-125 (Од/мл)	24,68±2,1	66,1±2,9 t1=51,7 (p<0,001)	34,36±1,8 t1=15,2 (p<0,001)
HE4 (пмоль/л)	73,7±2,6	80,43±3,5 t1=6,8 (p<0,001)	82,98±1,6 t1=13,2 (p<0,001)
Індекс ROMA (%)	10,4±0,5	6,4±0,4 t1=24,2 (p<0,001)	8,4±0,5 t1=11,2 (p<0,001)

Примітка. P – достовірність показників між різними групами хворих.

Таким чином, лапароскопія дає змогу не тільки виявити ендометріоз, його локалізацію, ступінь розповсюдження, стан матки, маткових труб та яєчників, але й надає можливість виконати ендокоегуляцію ендометріюїдних гетеротопій, взяти біопсію. Зовнішній ГЕ був верифікований під час лапароскопії і підтверджений патогістологічними дослідженнями.

Всім післяопераційним жінкам для контролю ефективності терапії проводилось УЗД 1 раз в 3 міс., та визначення динаміки рівня онкомаркерів HE4, індексу ROMA та СА-125 в сироватці крові з метою ранньої діагностики рецидивів ендометріозу.

Аналізуючи дані таблиці 1, можна вважати, що у жінок із діагностованим зовнішнім ендометріозом рівень онкомаркера СА-125 відповідав ($66,1 \pm 2,9$) Од/мл, що збільшений у 2,7 раза ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою, в той же час показник HE4 становив ($80,43 \pm 3,5$) пмоль/л, що підвищений лише на 10 % відносно контрольної групи ($p < 0,001$), а рівень індексу ROMA відповідав значенню ($6,4 \pm 0,4$) %, тобто підвищений на 6 % ($p < 0,001$).

При динамічному спостереженні, через 3 міс. з дня оперативного лікування показник рівня СА-125 в крові жінок відповідав ($34,36 \pm 1,8$) Од/мл, що у 2 рази зменшився порівняно з доопераційною діагностикою, і свідчить про ефективність хірургічного лікування та може бути якісним маркером активності ендометріюїдного процесу, тоді як рівень HE4 та індексу ROMA зна-

ходились близько одного рівня відносно доопераційного періоду, відповідно HE4 – ($82,98 \pm 1,6$) пмоль/л, різниця 3 % ($p > 0,05$), а рівень індексу ROMA відповідав ($8,4 \pm 0,5$) %, різниця 5 % ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таким чином, показник онкомаркера СА-125 можемо вважати якісним маркером активності ендометріюїдного процесу.

ВИСНОВКИ. Отже, лапароскопія є необхідною лікувально-діагностичною процедурою першого вибору, оскільки вона дає змогу оглянути всю черевну порожнину від дугласового простору до діафрагми. Лапароскопія дає змогу не тільки виявити ендометріоз, його локалізацію, ступінь розповсюдження, стан матки, маткових труб та яєчників, але й надає можливість виконати ендокоегуляцію ендометріюїдних гетеротопій, взяти біопсію і призначити адекватну терапію.

Якісним маркером активності ендометріюїдного процесу є показник СА-125. Особливо актуальним є визначення цього показника в динаміці для прогнозування рецидивів захворювання та оцінки ефективності лікування як оперативного, так і медикаментозного.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Широке використання у практичній охороні здоров'я маркерів ЕМ дозволить раніше виявляти приховані та стерті форми ендометріозу і профілакувати рецидиви даного захворювання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Ищенко А. И. Эффективность комбинированного лечения наружного эндометриоза с синдромом хронических тазовых болей с использованием агониста гонадотропин-рилизинг гормона Декапептил-депо / А. И. Ищенко, Е. А. Кудрина, У. А. Абдуллаева // Жіночий лікар. – К., 2006. – № 6 (8). – С. 8–11.
- Старцева Н. В. Современные аспекты болевого синдрома при эндометриозе / Н. В. Старцева, М. В. Швецов, Ю. В. Беда // Журнал акушерства и женских болезней. – 2002. – Т. LI. – С. 94–97.
- Леонов Б. В. Применение а-ГнРГ при бесплодии / Б. В. Леонов, В. И. Кулаков, В. Ю. Смольникова // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 4. – С. 1–4.
- Адамян Л. В. Эндометриозы : руководство для врачей / Л. В. Адамян, В. И. Кулаков. – М. : Медицина, 1998. – С. 320.
- Vinatier D. Is endometriosis an endometrial disease? / D. Vinatier, M. Cosson, P. Dufour // Eur J Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2000. – No 91(2). – P. 113–125.
- Ulcova Galova Z. Endometriosis in reproductive immunology / Ulcova Galova Z. // Am. J. Reprod. Immunol. – 2002. – Vol. 47, No. 5. – P. 269–274.
- Гормональная и иммуноориентированная терапия генитального эндометриоза : пособие для врачей / [В. С. Корсак, М. А. Тарасова, С. А. Сельков и др.]. – СПб. : Издательство Н-Л., 2002. – С. 12.
- Denny E. Women's experience of endometriosis / E. Denny // J. Adv. Nurs. – 2004. – Vol. 46(6). – P. 641–648. [PubMed]
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Diagnostik und Therapie der Endometriose. – August 2013 (AWMF Guidelines; Volume 015/045).
- Fernande I. Living with endometriosis: The perspective of male partners / I. Fernandez, C. Reid, S. Dziurawiec // J. Psychosom. Res. – 2006. – Vol. 61(4). – P. 433–438. [PubMed]
- Hickey M. Endometriosis / M. Hickey, K. Ballard, C. Farquhar // BMJ. – 2014. – Vol. 348. – P. 1752.
- Ovulation suppression for endometriosis / E. Hughes, J. Brown, J. J. Collins [et al.] // Cochrane Database Sys. Rev. – 2007. – Vol. (3). CD000155. [PubMed]
- Seleh A. Reoperation after laparoscopic resectomy of ovarian endometriomas by excision and by fenestration / A. Seleh, T. Tulandi // Fertil. Steril. – 1999. – Vol. 72 (2). – P. 322–324.

14. Stratton P. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications / P. Stratton, K. J. Berkley // *Hum. Reprod. Update.* – 2011. – Vol. 17(3). – P. 327–324.

15. Interleukin-6 secretion in vitro is up-regulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis / J. F. Tseng, I. P. Ryan, T. D. Milam [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – Vol. 81. – P. 1118–1122.

16. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. Practice Committee of the American

Society for Reproductive Medicine // *Fertil Steril.* – 2008. – Vol. 90. – P. 260–269.

17. Vercellini P. Progestogens for endometriosis: forward to the past / P. Vercellini // *Hum. Reprod. Update.* – 2003. – Vol. 4, №9. – P. 387–396.

18. Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis / Q. Xue, Z. Lin, Y. H. Cheng [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2007. – Vol. 77. – P. 681–687.

19. Ultrasound-guided aspiration of endometriomas: possible applications and limitations / G. Zanetta, A. Lissoni, C. Dalla Valle [et al.] // *Fertil. Steril.* – 1995. – Vol. 64(4). – P. 709–713.

Отримано 08.04.15