

**УРОВЕНЬ ОПУХОЛЬАССОЦИИРОВАННЫХ АНТИГЕНОВ
В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ДИСГОРМОНАЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У ЖЕНЩИН С РАЗЛИЧНЫМИ
ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДО- И МИОМЕТРИЯ**

Р.П.Мириманова, И.Г.Персоян, А.Х.Авагян

*Отделение оперативной репродуктологии Института хирургии им.А.Л.Микаеляна;
медицинский центр "Малатия"
375052, Ереван, ул.Асратяна, 9*

Ключевые слова: молочная железа, мастопатия, онкомаркер

В последнее время повысился интерес к изучению различных аспектов физиологии и патологии молочных желез (МЖ), обусловленный ростом частоты развития доброкачественных и злокачественных заболеваний у женщин различных возрастных групп [1].

Высокий процент сочетания гиперпластических заболеваний матки и МЖ подтверждает теорию о единстве генеза патологических изменений и о синхронном развитии доброкачественных гиперпластических процессов в них [2-4].

В последнее десятилетие благодаря успехам в области иммунохимии возрос интерес исследователей к методам иммуноанализа, позволяющим определить специфические белки, синтезируемые опухолями различного генеза, так называемыми онкомаркерами (ОМ), содержание которых в крови, моче и других тканях организма может увеличиваться как при некоторых злокачественных, так и доброкачественных заболеваниях [5].

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня опухолюассоциированных антигенов (СА 125, СА 15-3, СА 19-9) у женщин с различными дисгормональными заболеваниями МЖ (ДЗМЖ) в зависимости от формы гиперпластического процесса эндо- и миометрия (ГПЭМ).

Материал и методы

Исследовались данные 178 больных женщин в возрасте 17 – 42 года, страдающих различными гиперпластическими процессами мио- и эндометрия (различные формы миомы матки, генитального эндометриоза и их сочетания с изменениями эндометрия, начиная от железисто-кистозной гиперплазии до атипической).

Контрольную группу составили практически здоровые женщины (31).

После верификации диагноза согласно алгоритму обследования женщин, страдающих гинекологическими эндокринопатиями (клинико-лабораторные, гистоморфологические, эндоскопические, рентгенологические, ультразвуковые и др. методы исследования) больные были распределены по 4 группам:

- I. ДЗМЖ на фоне различных изолированных форм гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) (25).
- II. ДЗМЖ на фоне миоматоза и ГПЭ (43).
- III. ДЗМЖ на фоне генитального эндометриоза и ГПЭ (62).
- IV. ДЗМЖ на фоне сочетания миоматоза, эндометриоза и ГПЭ (48).

Оценка состояния МЖ проводилась в соответствии с классификацией, изложенной в методических рекомендациях МЗ РСФСР о «Тактике комплексного обследования женщин с синдромом диффузных изменений в МЖ» (1985 г.).

Обследование состояния МЖ у больных с ГПЭМ включало следующее:

- A. Анамнестические данные, осмотр, пальпация МЖ и региональных лимфатических узлов с акцентом на степень развития желез, размеры, состояние их кожных покровов, выделений из сосков и их консистенцию, однородность, наличие и характер уплотнений, а также их локализацию.
- B. Маммография.
- C. УЗИ МЖ.
- D. Термография МЖ.

Учитывая циклические изменения в МЖ, исследования проводились в основном на 5–7-й день менструального цикла или в эти же дни после менструалоподобного кровотечения.

Помимо жалоб, обусловленных гиперплазией эндометрия, миомой матки и генитальным эндометриозом (нарушение менструальной функции, ДМК, гиперполименорея, бесплодие, самопроизвольные выкидыши и др.), обследованные отмечали чувство тяжести и дискомфорта, болезненные ощущения различной выраженности в области МЖ (особенно в верхненаружных квадрантах), увеличение объема и плотности желез за счет кровенаполнения и отека в предменструальный период.

В комплекс специальных методов исследования включалось определение количественных показателей ОМ СА 125, СА 15-3, СА 19-9 на 5–7-й день менструального цикла. Количественные показатели ОМ в сыворотке крови определялись иммуноферментным методом на приборах фирмы «Awemes» (США) с использованием реагентов фирмы DRG International (США).

Углеводный антиген СА 125 – гликопротеин с молекулярной массой 200 000 дальтон в основном используется для оценки эффективности лечения и диагностики рецидивов при раке яичников, матки, поджелудочной железы, печени, толстой кишки, МЖ, легкого. Среди нераковых заболеваний следует отметить и эндометриоз [6].

Углеводный антиген СА 19-9 – гликопротеин с молекулярной массой 1000 дальтон, концентрация которого в крови повышается при раке поджелудочной железы, желудка и желчных протоков, при желчекаменной болезни, панкреатитах, циррозах печени, холестиците, колоректальном раке, эндометриозе [6].

СА 15-3 – считается одним из маркеров рака МЖ. Наибольшее применение он нашел в оценке лечебного эффекта при этой патологии. Из незлокачественных заболеваний, при которых повышается уровень СА 15-3, отмечаются доброкачественные заболевания МЖ, яичников, эндометриоз, гепатит [6].

Результаты и обсуждение

При изучении состояния МЖ у женщин с различным ГПЭМ было выявлено, что общее количество ДЗМЖ зависит от тяжести генитальной патологии и увеличивается, начиная от клинических групп с изолированными ГПЭ (I гр.) до сочетанных форм миоматоза и эндометриоза (IV гр.).

Таблица 1

Патология МЖ у больных с различными формами ГПЭМ

Патология молочных желез (клинико-рентгенологическая характеристика)	Клинические группы			
	I n=25	II n=43	III n=62	IV n=48
Общее количество патологических состояний молочных желез	53,2%	71,6%	87,3%	92,3%
Диффузные формы фиброзно-кистозной мастопатии	88% (22)	65,1% (28)	70,96% (44)	68,7% (33)
Узловые формы фиброзно-кистозной мастопатии	8% (2)	23,2% (10)	17,74% (11)	18,75% (9)
Фиброаденома молочных желез	---	4,6% (2)	3,2% (2)	4,1% (2)
Кисты молочных желез	4% (1)	6,9% (3)	8,06% (5)	8,3% (4)

Как видно из таблицы, во всех клинических группах преобладают диффузные процессы МЖ. Узловые же формы не превышают 20% барьер, и только при миоме матки составляют 23,2%, что достоверно выше по сравнению с другими группами ($p < 0,001$). Фиброаденомы были выявлены лишь в трех клинических группах (II, III, IV) с одинаковой частотой (не более 4%).

Такая же картина наблюдается с кистами МЖ, однако количественные показатели несколько выше (макс. 8,3% в IV гр.).

Молочные железы 127 пациенток обследовались ультразвуковым методом на аппаратах «Аюка- 500» и «Ultramark 4» с использованием линейного датчика 7,5 МГц также на 5–7-й день менструального цикла. В зависимости от типа пролиферативных процессов картина диффузно измененных МЖ была следующей.

Таблица 2

Тип пролиферативного процесса диффузных изменений МЖ у больных с различными формами ГПЭМ

Тип пролиферативного процесса	Клинические группы			
	I n=22	II n=28	III n=44	IV n=33
Преобладание фиброзного компонента	4,5% (1)	25% (7)	18,3% (8)	21,5% (7)
Преобладание кистозного компонента	36,4% (8)	17,8% (5)	18,3% (8)	18% (6)
Преобладание железистого компонента	40,9% (9)	17,8% (5)	25% (11)	21,5% (7)
Сочетание всех видов пролиферации	18,2% (4)	39,2% (11)	38,4% (15)	39,0% (13)

Как видно из табл. 2, во всех клинических группах, за исключением первой, преобладают сочетанные виды пролиферации почти в равной степени. При изолированной форме (I гр.) преобладают кистозный и железистый компоненты. При миоме матки (II гр.) у каждой четвертой выявлено преобладание фиброзного компонента. При генитальном эндометриозе (III гр.) также преобладает железистый компонент. При сочетанных формах миоматоза и эндометриоза (IV гр.) фиброзный и железистый компоненты встречаются с одинаковой частотой.

Фиброзный компонент достоверно ($P < 0,001$) преобладал по отношению к показателям I группы и недостоверно ($P < 0,05$ и $P < 0,02$) ко II и III группам. Кистозный компонент в I группе преобладает достоверно ($P < 0,05$; $P < 0,02$; $P < 0,05$) по отношению ко II, III, IV группам. Железистый компонент в I группе высоко достоверно ($P < 0,001$; $P < 0,05$; $P < 0,05$) преобладает по отношению ко II, III, IV группам.

Концентрация опухолюассоциированных антигенов СА-125, СА 19-9, СА 15-3 у здоровых женщин не достигала верхней границы доверительного интервала нормы – 34,9 ЕД/мл по Е.Н.Андреевой [7].

Уровень опухоляссоциированных антигенов СА 125,
СА 19-9, СА 15-3 во всех клинических группах

Клин. группа	СА 125	СА 19-9	СА 15-3
Контроль	4,23±0,85 (n=16)	6,44±1,67 (n=8)	3,11±0,88 (n=7)
I	8,83±0,41 (n=13) P<0,001	12,47±1,45 (n=12) P<0,025	6,61±0,66 (n=18) P<0,01
II	22,16±2,12 (n=19) P<0,001 P ₁ <0,001	18,51±1,85 (n=15) P<0,001 P ₁ <0,025	15,05±1,17 (n=15) P<0,001 P ₁ <0,001
III	46,94±3,51 (n=15) P<0,001 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	37,5±3,69 (n=13) P<0,001 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	115,45±11,25 (n=16) P<0,001 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001
IV	67,76±6,32 (n=11)	71,69±9,81 (n=11)	182,53±23,42 (n=13)

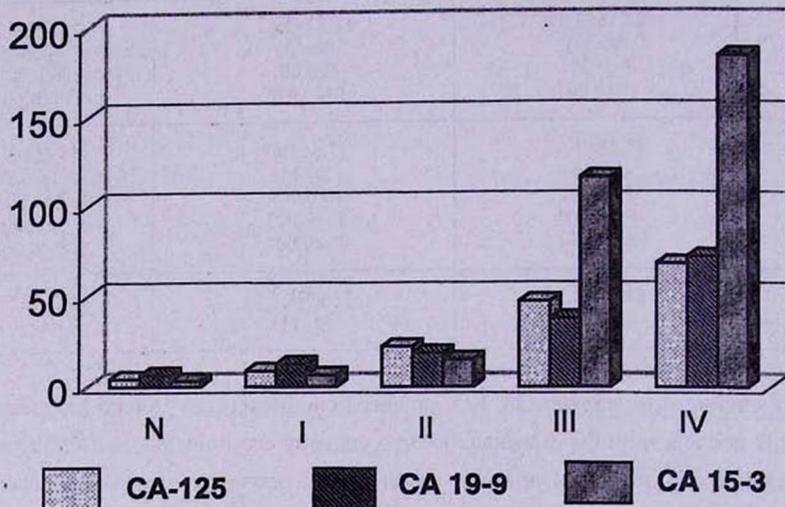
Существовало мнение, что маркер СА 125 является специфичным только для овариальной малигнизации. В последствии было выявлено, что уровень его повышается и при различных доброкачественных образованиях органов малого таза, воспалительных заболеваниях, туберкулезе, тубоовариальных абсцессах, эндометриозе, синдроме гиперстимуляции яичников, внематочной беременности и др. Следовательно СА 125 является неспецифическим маркером. Наши же исследования показали, что этот онкомаркер является специфичным и для гиперпластических заболеваний эндо- и миометрия и уровень его зависит от степени развития процесса.

Как видно из табл. 3, количество ОМ СА 125 у больных меняется по мере утяжеления патологического процесса, начиная от I до IV клинической группы. При сравнительной оценке количественных показателей СА 125 с нормой оказалось, что увеличение онкомаркера в 5,2; 11,0; 16,0 раза выявлено во II, III, IV группах соответственно. Однако количество СА 125, превышающее верхнюю границу нормы, отмечается только в III и IV группах, что подтверждает вышесказанное.

Количественные показатели СА 19-9 (табл. 3) также возрастают по мере утяжеления процесса. Наибольшие его показатели были зафиксированы в III и IV клинических группах что в 5,8 и 11,1 раза выше нормы. СА 19-9 обычно редко используется для диагностики гинекологических заболеваний в связи с малоспецифичностью [6], однако наши исследования показали, что его можно использовать в комплексе с другим ОМ для диагностики гинеколо-

гических заболеваний (в частности эндометриоза), оценки результатов лечения, а также для установления рецидива заболевания.

Значительно отличалась динамика изменений уровня СА 15-3 (табл.3). Уровень специфичного для МЖ онкомаркера был значительно увеличен только в III и IV клинических группах. И хотя количество узловых форм преобладало во II группе, увеличение СА 15-3 у этой категории женщин отмечено только в пять раз. Объяснение этому факту найти довольно трудно, однако само увеличение уровня СА 15-3 более чем в 37 – 58 раз (по сравнению с нормой) указывает на высокую специфичность этого онкомаркера.



Сравнительная оценка онкомаркеров
СА 125, СА 19-9, СА 15-3

Проведенная сравнительная оценка всех трех онкомаркеров (рисунок) показала, что в I группе все три онкомаркера находятся в пределах верхней границы нормы. Во II группе наиболее чувствительным оказался СА 125. В III и IV группах выраженное увеличение показателей ОМ выходит за верхнюю границу доверительного интервала, особенно СА 15-3, который превышает норму в 37,1 и 58,7 раз.

В наших исследованиях во всех клинических группах у женщин выявлены ДЗМЖ. Однако в I и II группах показатели всех трех ОМ находились в пределах нормы. Следовательно, значительное их увеличение в III и IV группах можно объяснить, по всей вероятности, наличием эндометриоза.

Учитывая специфичность СА 15-3 к МЖ, а также тот факт, что с утяжелением патологического процесса в гениталиях (от I до IV групп) происходит изменение форм ДЗМЖ от

диффузных до узловых, мы не вправе игнорировать вклад ДЗМЖ в резкий подъем количественных показателей СА 15-3. Следовательно, мы считаем необходимым использование СА 15-3 для определения групп высокого риска по возникновению ДЗМЖ у женщин с ГПЭМ. Причем, нужно учитывать, что чем выше уровень данного ОМ, тем тяжелее форма ДЗМЖ. Желательно определять уровни всех трех ОМ в комплексе для уточнения глубины тканевых нарушений при гиперпластических процессах репродуктивной системы женщины.

Таким образом, полученные результаты показали, что процент выявляемой патологии МЖ при различных ГПЭМ довольно высок, что подтверждает необходимость рассматривать гиперпластические заболевания как генерализованный процесс в репродуктивной системе. Женщины с таким видом генитальной патологии должны быть отнесены к группе риска развития ДЗМЖ.

В скрининговую программу по диагностике гиперпластических процессов репродуктивной системы женщины (включающую физикальные исследования органов малого таза и молочных желез, маммографию, трансабдоминальную и трансвагинальную сонографию с доплерометрией кровотока и др.) необходимо включить определение онкомаркеров.

Поступила 23.07.01

ՈՒՌՈՒԹՅՈՒՆ ԿԱՊԿԱԾ ԱՆՏԻԳԵՆՆԵՐԻ ՄԱԿԱՐԳԱԿՆ ԷՆՂ- ԵՎ ՍԻՈՍԵՐԻՆՈՒՄԻ ՀԻՊԵՐՊԼԱՍՏԻԿ ՊՐՈԹԵՍՆԵՐՈՎ ԿԱՆԱՆՅ ՄՈՏ ԿՐԾՔԱԳԵՂՁԻ ԳԻՍՀՈՐՄՈՆՍԱԼ ՀԻՎԱՆԳՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ր.Պ. Միրիմանովա, Ի.Գ. Գերսոյան, Ա.Խ. Ավագյան

Էնդո- և միոմետրիումի հիպերպլաստիկ պրոպեաներով (ԷՄՀՊ) տառապող 178 հիվանդների մոտ հետազոտվել է կրծքագեղջերի վիճակը տարբեր մեթոդներով, ներառյալ ֆիզիկալ քննությունը, մամոգրաֆիան, սոնոգրաֆիան, թերմոգրաֆիան: Հետազոտության հատուկ մեթոդների համալիրի մեջ ընդգրկվել են նաև ուռուցքային մարկերների՝ СА-125, СА 19-9, СА 15-3 մակարդաի որոշումը: Ստացված արդյունքները թույլ են տալիս դիտել հիպերպլաստիկ հիվանդությունները որպես վերարտադրողական համակարգի տարածուն պրոպես, այդպիսի պաթոլոգիայով կանանց դասելով կրծքագեղջերի դիսհորմոնալ հիվանդությունների (ԿԳԴՀ) պարզապնան ռիսկի խումբն:

Առաջարկվում է ԷՄՀՊ-ով կանանց ախտորոշման սկրինինգային ծրագրում ներառել ուռուցքային մարկերների որոշումը, օգտագործելով СА 15-3 մարկերը, որպես ԷՄՀՊ-ի և ԿԳԴՀ-ի հայտնաբերման առավել ինֆորմատիվ ուռուցքային մարկեր:

Քուր երեք ուռուցքային մարկերների համալիր որոշումը հնարավորություն կտա որոշել կնոջ վերարտադրողական համակարգի հիպերպլաստիկ խանգարումների խորությունը:

LEVEL OF TUMOUR-ASSOCIATED ANTIGENES IN PERIPHERAL BLOOD AT DYSHORMONAL BREAST DISEASES IN WOMEN WITH HYPERPLASTIC PROCESSES OF ENDO- AND MYOMETRIUM

R.P. Mirimanova, I.G. Persoyan, A.Kh. Avagyan

In 178 patients with different forms of hyperplastic processes of endo- and myometrium (HPEM) the state of mammary glands was studied by diagnostic methods: physical examination, mammography, sonography, thermography. The complex of specific methods included determination of CA-125, CA 19-9, CA 15-3 tumor markers' levels. The results obtained allowed us to consider the hyperplastic diseases as a generalized process of the reproductive system and classify the women with such genital pathologies to the risk group for the development of dyshormonal breast diseases (DBD).

It is recommended to include tumor marker levels determination into the screening program for diagnosis of hyperplastic processes of female reproductive system, to apply CA 15-3 as the most informative tumor marker in order to reveal women with HPEM and DBD.

The complex determination of the 3 tumor markers will allow to estimate the depth of hyperplastic processes of female reproductive system.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мамыгин Е.Н., Бутина М.Н. Consilium-medicum /Гинекология, 1999, 2.
2. Габуня М.С., Братик А.В., Мишиева О.И. Вестник Российской ассоциации акушер-гинекологов, 1999, 3, с. 23.
3. Сурдина Л.М. Автореф. дис. докт. М., 1993.
4. Пиддубный М.И. Автореф. дис. канд. М., 1993.
5. Кулаков В.И., Тохиян А.А. Consilium-medicum /Гинекология, 1999, 2.
6. Независимый маммологический Интернет-центр, <http://www.breast-care.narod.ru/diagn/marker.html> Андреева Е.Н. Автореф. дис. канд. М., 1992.