

Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволило установить влияние вегетативной нервной системы на течение беременности, родов и состояние новорожденного. Полученные данные могут служить основанием для разработки дифференцированной тактики ведения беременности и наблюдения за новорожденным в зависимости от психовегетативного статуса женщины.

Литература

1. Eglston KA, McMabon C, Austin MP. Stress in pregnancy and infant HPA axis function: Conceptual and methodological issues relating to the use of

salivary Cortisol as an outcome measure. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32: 1–13.

2. Козина О.В. Влияние нейроциркуляторной дистонии на течение беременности и исход родов. *Гинекология*. 2002; 3 (2): 61–2.

3. Ниязчиева Д.О. Морфофункциональные особенности плацентарного комплекса у беременных с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.

4. Вегетативные расстройства. Под ред. А.М.Вейна. М., 2003.

5. DiPietro JA, Hilton SC, Hawkins M et al. Maternal stress and affect influence fetal neurobehavioral development. *Dev Psychol* 2002; 38 (5): 659–68.

Современные онкомаркеры в дифференциальной диагностике опухолей яичников вне и во время беременности (обзор литературы)

С.А.Мартынов

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России, Москва

Резюме

Обзор литературы посвящен оценке информативности современных онкомаркеров и их комбинаций в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований яичников вне и во время беременности.

Ключевые слова: онкомаркеры, опухоли и опухолевидные образования яичников, доброкачественные опухоли яичников, рак яичников, пограничные опухоли яичников, дифференциальная диагностика, беременность.

Serum biomarkers for differential diagnosis of adnexal masses in pregnant and nonpregnant women

S.A.Martynov

Summary

The literature review is devoted to evaluation of possibilities of serum biomarkers and their combinations in differential diagnosis of benign and malignant adnexal masses in pregnant and nonpregnant women.

Key words: serum biomarkers, differential diagnosis, adnexal masses, benign ovarian masses, borderline ovarian tumors, ovarian carcinoma, pregnancy.

Сведения об авторе

Мартынов Сергей Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. гинекологического отделения ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова.

E-mail: samartynov@mail.ru

Согласно мировой статистике злокачественные опухоли яичников занимают второе место в структуре опухолей женских половых органов в развитых странах и третье – в развивающихся странах [29]. Эпителиальные опухоли выявляются в 95% всех злокачественных новообразований яичников, при этом чаще всего уже на поздних стадиях заболевания, с чем связан плохой прогноз выживаемости [10, 29, 48]. Наряду с этим достаточно высока (до 30%) частота ложноположительных диагнозов при доброкачественных опухолях и опухолевидных образованиях яичников (О/ООЯ) [3, 5, 8, 9, 48]. В связи с этим поиск наиболее информативных онкомаркеров для дифференциальной диагностики О/ООЯ представляет большой интерес.

Опухолевый маркер (онкомаркер) – любая белковая субстанция, которая появляется у онкологического больного и коррелирует с наличием опухоли, степенью ее распространения и регрессом в результате лечения [4]. Существуют четыре вида опухолевых маркеров: плацентарные антигены, онкофетальные антигены, метаболические маркеры и антигены, ассоциированные с мембранами опухолевых клеток.

Среди плацентарных антигенов наибольшее значение имеет хорионический гонадотропин человека (β -ХГЧ). Повышение концентрации β -ХГЧ отмечается при опухолях трофобласта, герминогенных опухолях, пузырном заносе, хорионкарциноме, мелкоклеточном бронхогенном раке легких, при некоторых типах злокачественных опухолей желудка, печени, тонкой и толстой кишки, почек, молоч-

ных желез, матки. Применительно к злокачественным опухолям яичников β -ХГЧ играет важную роль в диагностике герминогенных опухолей, особенно недисгермином, хорионкарциномы, эмбрионального рака и полиэмбриомы [2, 10]. Однако в силу синтеза данного гликопротеина клетками трофобласта и значительной вариабельности содержания β -ХГЧ на разных сроках гестации использование его во время беременности в качестве онкомаркера менее эффективно [10, 45, 46]. В то же время β -ХГЧ используется для диагностики пузырного заноса и служит маркером пороков развития плода при скрининге II триместра беременности [2, 10].

Онкофетальные антигены представлены α -фетопротеином и раковым эмбриональным антигеном. α -Фетопротеин является физиологическим продуктом клеток желточного мешка, печени и желудочно-кишечного тракта плода. В сыворотке плода α -фетопротеин обнаруживается с 4-й недели беременности. Его концентрация достигает пика между 12 и 16-й неделями, а затем постепенно снижается вплоть до рождения ребенка [2]. α -Фетопротеин является специфическим маркером эмбриональной карциномы вне беременности. К этому типу опухолей относятся гепатоцеллюлярная аденокарцинома, тератобластома, дисгерминома и стромально-клеточные опухоли. В сочетании с β -ХГЧ и лактатдегидрогеназой (ЛДГ) α -фетопротеин используется для дифференциальной диагностики дисгермином. Однако ввиду значительных колебаний уровня α -фетопротеина при нормально протекающей беременности

он не используется в качестве онкомаркера у беременных [10, 45, 46]. В то же время и α -фетопротеин, и β -ХГЧ применяются в биохимическом скрининге II триместра. Раковый эмбриональный антиген используется в основном для диагностики и мониторинга течения колоректальных, желудочной и бронхиальной карцином и оценке эффективности их лечения [2, 10, 11].

Метаболические маркеры – нейронспецифическая енолаза, Суфа 21-1 – маркеры, не используемые в дифференциальной диагностике опухолей яичников. β_2 -Микроглобулин чаще определяется с целью диагностики неходжкинских лимфом и множественной миеломы [2]. Изолированно с целью диагностики рака яичников данный маркер не используется, однако входит в состав диагностической панели OVA1 [5]. ЛДГ – маркер, который вне беременности используется в дифференциальной диагностике дисгермином [10, 47]. Во время нормально протекающей беременности уровень ЛДГ, как правило, не превышает нормальных значений. Однако уровень ЛДГ может значительно повышаться при таких состояниях, как преэклампсия и HELLP-синдром, в связи с чем его использование у беременных ограничено [21, 46, 47].

Антигены, ассоциированные с мембранами опухолевых клеток, имеют наибольшее значение в диагностике злокачественных опухолей яичников. Среди них ведущая роль принадлежит СА-125, который был описан впервые в 1983 г. Ген СА-125 был клонирован в 2001 г. и назван MUC16 [50]. СА-125 представляет собой большой трансмембранный гликопротеин. Антигенный комплекс состоит из двух главных доменов А и В. Экстрацеллюлярная часть состоит из повторяющихся последовательностей аминокислот, наиболее значимые из которых ОС125 и М11. Оригинальный тест определения СА-125 основан на связывании моноклональных антител с ОС125 эпитопом, тогда как новейший тест СА-125 II фиксирует связь антител и с ОС125, и с М11. Тест СА-125 II обладает большей специфичностью, однако нет убедительных данных о превосходстве того или иного теста в диагностике рака яичников [19, 47, 50]. Нормативные значения для двух тестов соответствуют: СА-125 \leq 35 МЕ/мл; СА-125 II \leq 20 МЕ/мл.

У плода СА-125 синтезируется в целомическом эпителии и эпителии муллеровых протоков. У взрослых здоровых индивидов в незначительных количествах этот антиген выявляется на поверхности эпителиальных клеток фаллопиевых труб, эндометрия, шейки матки, потовых желез, молочных желез, бронхов. Его присутствие в семенной жидкости, грудном молоке, влагалищных выделениях, амниотической жидкости, слюне, плевральной и бронхоальвеолярной жидкостях позволяет предполагать, что СА-125 является нормальным секреторным продуктом ряда соответствующих эпителиев [2, 10, 47].

СА-125 – основной маркер, используемый для дифференциальной диагностики, мониторинга и контроля за эффективностью терапии рака яичников [2, 10, 11, 24, 47]. В то же время СА-125 не является строго специфичным маркером только для рака яичников, его уровень может быть повышен при циррозе печени, остром панкреатите, эндометриозе, миоме матки. Опухоли желудочно-кишечного тракта, карцинома бронхов и карцинома молочной железы также в некоторых случаях могут быть причиной значительного подъема уровня СА-125. У молодых женщин концентрация СА-125 может колебаться в течение менструального цикла [2, 47].

Диагностические возможности СА-125 широко обсуждаются в литературе. По данным метаанализа J.Dodge [19] общая эффективность СА-125 в диагностике рака яичников имеет чувствительность 78% и специфичность 78% (при повышении уровня СА-125 выше 35 МЕ/мл). На снижение чувствительности может влиять то, что СА-125 не продуцируется в течение длительного времени некоторыми видами эпителиальных злокачественных опухолей (муцинозными, светлоклеточными, смешанными). Большинство авторов признается недостаточно высокая чувствительность СА-125 при ранних стадиях рака яичников: от 25 до 75% при I стадии и от 61 до 96% – при II стадии [5, 44, 47, 51]. Среди женщин в менопаузе эффективность СА-125 в

диагностике рака яичников недостаточно высока: чувствительность этого маркера достигает 50–74%, а специфичность – 69–78%. Для женщин в постменопаузе эти показатели существенно возрастают и составляют 69–87% и 81–93% соответственно [44, 47, 51]. Высокая вариабельность уровня СА-125 у женщин в менопаузе, в том числе при доброкачественных процессах, и связанная с этим недостаточная прогностическая значимость этого маркера послужили причиной изменений некоторых национальных руководств. В 2002 г. в практическом руководстве Американской коллегии акушеров-гинекологов и Общества гинекологов-онкологов в качестве критерия направления к гинекологу-онкологу для женщин пременопаузального возраста был рекомендован уровень СА-125 > 200 МЕ/мл, для постменопаузы – СА-125 > 35 МЕ/мл [13]. Однако ретроспективные исследования показали весьма низкую чувствительность предложенных критериев – 70%, в связи с чем в 2011 г. данные рекомендации были изменены с конкретных значений СА-125 на формулировку «значительно повышенный уровень СА-125» для женщин в менопаузе и «повышенный уровень СА-125» для постменопаузы [12].

Роль СА-125 в дифференциальной диагностике ООЯ во время беременности широко обсуждается ввиду значительных колебаний этого показателя в разные сроки гестации [1, 2, 45, 46, 52, 53]. Согласно данным М.Л.Алексеевой, P.Aggarwal [2, 11] уровень СА-125 возрастает в I триместре. Увеличение концентрации СА-125 начинается с самых ранних сроков, достигая своего максимума к 28–60-му дню от последней менструации (чаще ко 2-й неделе гестации) [2, 11]. Средняя концентрация СА-125 на 2-й неделе гестации у здоровых пациенток со спонтанной беременностью без ООЯ составляет 40 МЕ/мл, хотя может достигать уровня 100 МЕ/мл [2] и даже 550 МЕ/мл [11]. В последующие сроки физиологической беременности (к 10–11-й неделе) отмечается монотонное снижение концентрации СА-125 до уровня здоровых небеременных женщин (15–24 МЕ/мл), который сохраняется на протяжении II и III триместров беременности и кратковременно повышается в послеродовом периоде [2, 11, 46]. Подавляющее большинство опубликованных исследований свидетельствует о значениях СА-125, не превышающих 35 МЕ/мл во II и III триместрах, однако имеются сообщения о повышении уровня данного онкомаркера до 73 МЕ/мл во II и до 2419 МЕ/мл – в III триместре нормально протекающей беременности [2, 11, 45, 46, 52, 53].

В программах вспомогательных репродуктивных технологий в процессе стимуляции овуляции, независимо от используемого для этой цели препарата, уровень СА-125 монотонно возрастает примерно с 6-го дня от начала стимуляции. При развитии синдрома гиперстимуляции яичников уровень СА-125 резко возрастает уже на 10-е сутки от начала стимуляции, достигая средних значений 100 МЕ/мл [2].

При индуцированной беременности уровень СА-125 значительно превышает таковой при спонтанной беременности. Максимальная концентрация также определяется на 2-й неделе гестации и достигает 160–510 МЕ/мл [2, 11, 52]. В дальнейшем происходит снижение концентрации СА-125, и к 9–10-й неделе она не превышает таковой у здоровых небеременных женщин. Во II и III триместрах беременности повышения уровня СА-125 не отмечается. Исключением являются беременности, наступившие на фоне синдрома гиперстимуляции яичников в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Уровень СА-125 у таких беременных может достигать высоких значений (до 1500 МЕ/мл) и оставаться повышенным (выше 120 МЕ/мл) на протяжении всей беременности [2, 11].

Во время беременности СА-125 определяется в относительно высоких концентрациях в децидуальных клетках, амниотической жидкости и клетках амниона и в значительно меньших концентрациях – в пуповинной крови, что свидетельствует о том, что СА-125 продуцируется децидуальными и амниотическими клетками, но не плодом, и секретируется в амниотическую жидкость. Интересны исследования [52], свидетельствующие о том, что молекулярная масса СА-125, определяемого во время беременности, значительно выше, чем у СА-125, определяемого вне бере-

менности при раке яичников, что может свидетельствовать о разных механизмах продукции и метаболизма данного гликопротеина в различных тканях. Большой молекулярный вес СА-125, секретлируемого фетоплацентарным комплексом, предотвращает пассаж антигена через базальную мембрану, ввиду чего существует большая разность концентраций СА-125 в амниотической жидкости и материнской крови. Нарушение проницаемости маточно-плацентарного барьера может приводить к повышению уровня СА-125 в крови матери. Более высокие концентрации СА-125 в I триместре могут быть объяснены процессом инвазии трофобласта в децидуальную ткань в период плацентации. Более высокий уровень СА-125 в послеродовом периоде, а также в ряде случаев в III триместре может быть объяснен отслойкой плаценты и попаданием «децидуального» СА-125 в материнский кровоток [52].

В подавляющем большинстве исследований оценивалось содержание СА-125 при нормально протекающей самопроизвольной или индуцированной беременности, в том числе после программы ЭКО, при этом использовался тот же критический уровень, что и у небеременных женщин, равный 35 МЕ/мл [1, 2, 6, 11, 33, 34, 45, 46, 52, 53].

Антиген СА-19-9 – муцин-сиало-гликолипид, секретлируемый в небольших количествах эпителиальными клетками бронхов, легких и пищеварительного тракта. Используется в основном для диагностики и мониторинга терапии карциномы поджелудочной железы, желудка, желчного пузыря, холангиокарциномы и аденокарциномы ампулы фатерова соска [2, 18, 52]; изолированно при диагностике рака яичников не определяется, однако может использоваться для диагностики метастатических поражений яичника [2, 18, 52]. Некоторыми авторами [7, 18] отмечается повышение данного маркера при зрелых кистозных тератомах (в том числе во время беременности), коррелирующее с размерами и двухсторонним характером опухолей.

HE-4 (Human Epididymis protein 4) – относительно недавно используемый маркер рака яичников (одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, Food and Drug Administration – FDA в 2008 г). HE-4 является продуктом гена WFDC2 и относится к семейству кислых белков с предполагаемыми свойствами ингибитора трипсина [26]. HE-4 был впервые обнаружен в эпителии дистальных отделов эпидидимиса, откуда и получил свое название. В норме HE-4 образуется в небольших количествах в клетках эпителия верхних дыхательных путей (особенно трахеи), поджелудочной железе, репродуктивных органах (здоровая ткань яичника, эпителий маточной трубы, эндометрий, эндометрикс) [23, 26].

Повышенная экспрессия HE-4 определяется в большинстве случаев серозной и эндометриоидной аденокарциномы яичников, в 1/2 случаев светлоклеточного рака, реже – при муцинозной аденокарциноме. Также HE-4 может повышаться при раке легкого, эндометрия, молочной железы, мезотелиоме и реже – при карциномах желудка-кишечного тракта и почек [15, 20, 23, 26, 36].

HE-4 показал высокую чувствительность в определении рака яичников, даже на ранних стадиях заболевания. Согласно систематическому обзору и метаанализу, проведенным J.Lin [36], чувствительность HE 4 в определении эпителиальных злокачественных опухолей яичников составила 74%, специфичность – 87%; в отношении пограничных опухолей – 80 и 75% соответственно. Позитивная предсказательная ценность составила 80,4%, отрицательная предсказательная ценность – 27%. Кроме того, ряд исследований показал, что почти в 1/2 случаев рака яичников с негативными показателями СА-125 выявлялось повышение HE-4 [15, 32, 36, 47].

Исследование K.Nuhtinen [28] показало, что HE-4 может быть полезен в дифференциальной диагностике рака яичников и эндометриоидных кист яичников. Авторы изучили концентрации СА-125 и HE-4 в плазме крови женщин с разными формами эндометриоза, рака яичника, рака эндометрия, а также у здоровых женщин (контрольная группа). Плазменные концентрации СА-125 были повышены как у женщин с раком яичников, так и у больных с тяжелым эн-

дометриозом и эндометриоидными кистами яичников. Средние концентрации HE-4 при сравнении с контролем были достоверно выше у женщин с раком яичников, раком эндометрия, но не у женщин с эндометриозом или эндометриоидными кистами яичников [28].

В 2008 г. рекомендованный диагностический уровень HE-4, одобренный FDA, соответствовал 150 пмоль/л [37, 47]. В последующем диагностические значения HE-4 были уточнены для женщин в пременопаузе и постменопаузе в зависимости от установленного уровня специфичности [28, 36, 42, 47]. В большинстве исследований они составляют для постменопаузы 140–150 пмоль/л, для пременопаузы – 70 пмоль/л [28, 36, 42, 47].

Согласно исследованию R.Moore [42] на фоне нормально протекающей беременности уровень HE-4 снижается. При обследовании 67 беременных женщин с разным сроком гестации уровень HE-4 у них был достоверно ниже, чем у небеременных здоровых женщин в пременопаузе (средний уровень \pm SD составил 33,4 \pm 8,7 пмоль/л и 55,5 \pm 52,9 пмоль/л соответственно). При этом статистически значимых различий между содержанием HE-4 в I, II и III триместрах выявлено не было (отмечалось лишь небольшое увеличение уровня HE-4 в III триместре). Авторами было сделано предположение о возможности снижения уровня HE-4 на фоне беременности в связи с увеличением почечного клиренса данного белка.

В связи с отсутствием повышения уровня HE-4 на фоне нормально протекающей беременности, предполагается большая значимость данного маркера в дифференциальной диагностике злокачественных опухолей у беременных по сравнению с СА-125 [42], однако исследований в данном направлении не проводилось.

В связи с недостаточно высоким уровнем чувствительности и специфичности изолированного определения онкомаркеров в диагностике рака яичников вне беременности ни СА 125, ни HE-4 не были признаны пригодными для скрининга, однако были рекомендованы для мониторинга результатов лечения и выявления рецидивов заболевания [13, 15, 17, 19, 21, 28, 47].

С целью повышения диагностической значимости были разработаны **комплексные диагностические системы** (платформы), наибольшее распространение получили RMI (индекс риска малигнизации, Risk of Malignancy Index), ROMA (алгоритм определения риска злокачественного процесса в яичниках, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) и OVA1-тест.

RMI – представляет собой многофакторный показатель, включающий концентрацию СА-125, данные ультразвукового исследования органов малого таза и менопаузальный статус [24]:

$$RMI=M \times U \times C,$$

где M – менопаузальный статус в баллах, U – результаты ультразвукового исследования в баллах, C – уровень СА-125 в сыворотке в международных единицах в миллилитре. Значение RMI \geq 200 расценивается как высокая вероятность рака яичников.

Данный показатель был разработан в 1990 г. для определения вероятности наличия рака яичников у женщин с О/ООЯ. Существует четыре модификации данного индекса, в которых оцениваемым параметрам придается разная значимость. Согласно систематическому обзору, в который вошли 109 исследований различных вариантов RMI и 79 исследований с использованием других диагностических систем, RMI 1 и RMI 2 имели наибольшую диагностическую ценность (чувствительность – 78%, специфичность – 87%; 79 и 81% соответственно) [24].

Преимущество RMI над остальными диагностическими системами заключается в том, что он включает в себя три наиболее важных клинико-лабораторных показателя в определении риска рака яичников, в том числе данные ультразвукового исследования. В то же время включение в расчет абсолютного значения уровня СА125 может снизить его диагностическую ценность при ранних стадиях рака яичников и у женщин в пременопаузе (ввиду возможного повышения уровня СА-125 при многих доброкачественных процессах) [24, 25, 31].

ROMA – данный алгоритм был разработан для подсчета риска обнаружения рака яичника у пациенток с ООЯ перед оперативным вмешательством, а также для распределения женщин в группы высокого или низкого риска рака яичников [37, 41].

ROMA включает в себя три составляющие: уровень СА-125, уровень HE-4 и менопаузальный статус (пременопауза или постменопауза).

Была разработана логистическая регрессионная модель с использованием обоих биомаркеров СА-125 и HE-4, позволяющая разделить риск малигнизации на низкий (значение ROMA менее 11,4%) и высокий (значение ROMA 11,4% и более) у пациенток с выявленным образованием в области придатков матки. Прогностическая ценность ROMA исследовалась в проспективном многоцентровом двойном слепом исследовании с участием 503 пациенток, подвергнутых хирургическому лечению [40]. Анализируя результаты, полученные у женщин с доброкачественными образованиями в области придатков матки, раком яичников ($n=129$) и опухолями с низким потенциалом злокачественности (пограничными опухолями; $n=22$), авторы вычислили, что чувствительность метода для всех женщин составила 89%, для женщин в пременопаузе – 76% и для женщин в постменопаузе – 92% при общей специфичности 75%. Последующий анализ всех случаев инвазивного рака яичников свидетельствовал о правильной постановке диагноза у 95% женщин в постменопаузе и 89% женщин в пременопаузе [40, 41]. В 2009 г. на ежегодной встрече Общества гинекологов-онкологов США (Society of Gynecologic Oncologists) R.Moore и соавт. представили сравнительные данные при использовании двух алгоритмов – RMI и ROMA, причем последний значительно превосходил первый по своей прогностической ценности для всех стадий заболевания [39]. При использовании алгоритма ROMA 95% женщин с инвазивным раком яичников были направлены в специализированные центры для проведения лечения квалифицированными онкологами-гинекологами. Важно, что 75% женщин с доброкачественными образованиями избежали направления к онкологу и прошли хирургическое лечение в обычных гинекологических клиниках. Прогностическая ценность алгоритма была подтверждена в двух пилотных исследованиях и в крупном национальном испытании [39]. Как известно, тест на СА-125 чаще демонстрирует ложноположительный результат у женщин в пременопаузе, алгоритм ROMA позволяет повысить чувствительность диагностического метода при заданной специфичности у женщин вне зависимости от их менопаузального статуса [37, 39].

Согласно систематическому обзору и метаанализу, проведенному J.Lip, совокупная чувствительность ROMA в определении рака яичников составила 87%, специфичность – 82% [36].

В сентябре 2009 г. FDA одобрило OVA1™-тест, включающий определение в сыворотке уровней пяти потенциальных биохимических маркеров для овариального рака (транстиретин, аполипопротеин А-1, β_2 -микроглобулин, трансферрин и СА-125) [5, 22].

Из используемых в тесте пяти маркеров два (СА-125 и β_2 -микроглобулин) изменяют свою концентрацию при раке яичников в сторону повышения, тогда как уровень трех остальных (транстиретина, трансферрина и аполипопротеина А-1) снижается. Алгоритм расчета индекса OVA1 является коммерческой тайной. Индекс OVA1 может принимать значения от 0 до 10, при этом для женщин в пременопаузе пороговым является значение 5,0; тогда как для женщин в постменопаузе – 4,4 [22].

В США этот мультимаркерный алгоритм используется у женщин с опухолями яичников перед проведением хирургического лечения, чтобы при выявлении высокого риска малигнизации направить их в специализированное учреждение для повышения эффективности лечения. Разработчики этого теста сообщили о его более чем 90% чувствительности и 90% прогностической ценности как у молодых женщин, так и у женщин в постменопаузе [22, 43].

Самое большое проспективное исследование, включавшее 524 женщины с ООЯ, направленные на хирургическое лечение, показало значительные преимущества OVA1 по сравнению с изолированным определением СА-125 [48].

Чувствительность OVA1 в диагностике рака яичников составила 93%, специфичность – 43%; при изолированном определении СА-125 эти показатели составили 69 и 84%. Комбинация данных общего обследования, ультразвукового исследования и СА-125 имела чувствительность 75%, специфичность – 79%; та же комбинация с результатами OVA1 имела чувствительность 96%, специфичность – 35%. OVA1 обладал большей диагностической ценностью по сравнению с СА-125 в отношении молодых женщин: чувствительность в пременопаузе составила для OVA1 96%, для СА-125 – 56%; в постменопаузе – 100 и 92% соответственно. Вдобавок OVA1 имел большую чувствительность в отношении женщин с ранними стадиями заболевания (I и II) у молодых женщин, равную 82% против 29% у СА-125. Специфичность OVA1 составила 52% для женщин в пременопаузе и 33% – в постменопаузе [48].

В доступной литературе нам не удалось обнаружить исследований, определявших значения комплексных диагностических индексов у беременных с О/ООЯ [22, 43, 48, 49].

Таким образом, несмотря на повышенный научный интерес и большое количество исследований в данной области, на сегодняшний день нет онкомаркера, признанного пригодным для скрининга злокачественных опухолей яичников ввиду недостаточно высоких показателей чувствительности и специфичности. Предлагаемые онкомаркеры, а также их сочетания чаще используются для повышения диагностической ценности визуальных методов исследования (ультразвукового исследования, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии) и направления больной к гинекологу-онкологу для дальнейшего обследования и хирургического лечения, а также для динамического наблюдения за эффективностью проводимой терапии по поводу верифицированной злокачественной опухоли либо для мониторинга рецидивов заболевания. Из существующих онкомаркеров наиболее часто используется СА-125. Однако при изолированном использовании данный показатель обладает недостаточно высокой чувствительностью (особенно в отношении ранних стадий рака яичников) и низкой специфичностью (особенно в пременопаузе). HE-4 – относительно новый онкомаркер, представляющий интерес ввиду меньших колебаний его уровня при доброкачественных состояниях (например, при эндометриозе), большей специфичности в пременопаузе и большей чувствительности при начальных стадиях рака яичников. Ведется активное изучение информативности комбинированных диагностических показателей, учитывающих два и более онкомаркера (ROMA, OVA1), а также данные ультразвуковых методов исследования (RMI).

Во время беременности ряд онкомаркеров (α -фетопротеин, β -ХГЧ, ЛДГ) теряют свою диагностическую ценность ввиду многократного увеличения их уровня при нормально протекающей беременности либо значительных колебаний их концентрации при патологических состояниях, не связанных с опухолевым ростом. Уровень СА-125 может значительно повышаться в I триместре беременности, при стимуляции функции яичников в программах индукции овуляции или ЭКО, а также при некоторых доброкачественных образованиях яичников (эндометриодных кистах). Предполагается, что HE-4 может обладать большей диагностической ценностью в дифференциальной диагностике О/ООЯ у беременных вследствие снижения его уровня при нормально протекающей беременности.

Значительные успехи хирургического лечения и химиотерапии при ранних стадиях рака яичников обуславливают необходимость максимально раннего выявления и точности дифференциальной диагностики яичниковых образований. Совершенствование неинвазивных методов исследования позволяет не только своевременно оказать специализированную медицинскую помощь при злокачественных новообразованиях, но в ряде случаев избежать неоправданной радикальной операции и сохранить репродуктивную функцию больной. В связи с этим поиск новых онкомаркеров и их комбинаций, обладающих высокой информативностью в дифференциальной диагностике О/ООЯ вне и во время беременности, представляет большой научный и практический интерес.

Список использованной литературы

1. Адамьян ЛВ, Мурашко ЛЕ, Романова ЕЛ. Хирургическое лечение опухолей и опухолевидных образований яичников у беременных с использованием современных технологий. *Проблемы репродукции*. 2005; 3: 60–4.
2. Алексеева МЛ, Гусарова ЕВ, Муллабаева СМ, Понкратов ТС. Онко-маркеры, их характеристика и некоторые аспекты клинко-диагностического использования. *Проблемы репродукции*. 2005; 3: 43–5.
3. Аишафян ЛА, Киселев ВИ. Опухоли репродуктивной системы (этиология, патогенез). М.: Димитрий График Групп, 2007.
4. Бохман ЯВ. Руководство по онкогинекологии. Л.: Медицина, 1989.
5. Ильина ЛМ. Рак яичников: новое в диагностике и лечении. Информационное письмо ассоциации гинекологов-эндокринологов России №11 от 30.04.2011.
6. Краснопольский ВИ, Логутова ЛС, Буянова СН и др. Хирургическая и акушерская тактика при сочетании беременности с опухолями половых органов. *Акуш. и гинекол*. 2002; 5: 41–5.
7. Магнитская НА. Диагностика и лечение образований яичников у беременных. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.
8. Савельева ГМ, Бреусенко ВГ, Соломатина АА. Диагностика опухолей и опухолевидных образований яичников. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2005; 6: 53–61.
9. Серов ВН, Кудрявцева ЛИ. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников. М.: Триада-Х, 1999; 149.
10. Урманчеева АФ, Кутушева ГФ, Ульрих ЕА. Опухоли яичника (клиника, диагностика и лечение). СПб.: Н-Л, 2012.
11. Aggarwal P, Keboe S. Ovarian tumors in pregnancy: a literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 155: 119–24.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 477: the role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 742.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion: number 280, December 2002. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1413.
14. Anton C, Carvalho FM, Oliveira EI et al. A comparison of CA125, HE4, risk ovarian malignancy algorithm (ROMA), and risk malignancy index (RMI) for the classification of ovarian masses. *Clinics* 2012; 67: 437–41.
15. Bast RC Jr, Skates S, Lokshin A, Moore RG. Differential diagnosis of pelvic mass: improved algorithms and novel biomarkers. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 5–8.
16. Behtash N, Karimi Zarchi M et al. Ovarian carcinoma associated with pregnancy: a clinicopathologic analysis of 23 cases and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008; 8: 3–10.
17. Chen L, Berek JS, Goff B et al. Ovarian tumors of low malignant potential. <http://www.uptodate.com/contents/>
18. Coskun A, Kiran G, Ozdemir O. CA 19-9 can be a useful tumor marker in ovarian dermoid cysts. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2008; 35 (2): 137–9.
19. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C et al. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012; 126: 157.
20. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005; 65: 2162–9.
21. Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J et al. CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 679.
22. Fung ET. A recipe for proteomics diagnostic test development: the OVA1 test, from biomarker discovery to FDA clearance. *Clin Chem* 2010; 56 (2): 327–9.
23. Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol* 2006; 19: 847–53.
24. Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL et al. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 384.
25. Hakansson F, Hodgall EV, Nedergaard L et al. Risk of malignancy index used as a diagnostic tool in a tertiary centre for patients with pelvic mass. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 496–502.
26. Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63: 3695–700.
27. Hoover K, Jenkins TR. Evaluation and management of adnexal mass in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 97–102.
28. Huhtinen K, Suwitte P, Hiissa J et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009; 100: 1315–9.
29. Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69.
30. Kadija S, Stefanovic A, Jeremic K et al. The utility of human epididymal protein 4, cancer antigen 125, and risk for malignancy algorithm in ovarian cancer and endometriosis. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 238–44.
31. Karlsen MA, Sandbu N, Hodgall C et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer patients with pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2012; 127: 379–83.
32. Kim YM, Whang DH, Park J et al. Evaluation of the accuracy of serum human epididymis protein 4 in combination with CA125 for detecting ovarian cancer: a prospective case-control study in a Korean population. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 527–34.
33. Kumari I, Kaur S, Mohan H, Huria A. Adnexal masses in pregnancy: a 5-year review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; 46: 52–4.
34. Leiserowitz G, Xing G et al. Adnexal masses in pregnancy: how often are they malignant? *Gynecol Oncol* 2006; 101: 315–21.
35. Lenhard M, Stieber P, Hertlein L et al. The diagnostic accuracy of two human epididymis protein 4 (HE4) testing systems in combination with CA125 in the differential diagnosis of ovarian masses. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 2081–8.
36. Lin J, Qin J, Sangvatanakul V. Human epididymis protein 4 for differential diagnosis between benign gynecologic disease and ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 167 (1): 81–5.
37. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O et al. The ROMA (The Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 521–5.
38. Moore LE, Fung ET, McGuire M et al. Evaluation of apolipoprotein A1 and posttranslationally modified forms of transthyretin as biomarkers for ovarian cancer detection in an independent study population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1641.
39. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK et al. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 228.e1–6.
40. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 40–6.
41. Moore RG, Miller MC, Disilvestro P et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 280–8.
42. Moore RG, Miller MC, Eklund EE et al. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 349–54.
43. Muller CY. Doctor, should I get this new ovarian cancer test—OVA1? *Obstet Gynecol* 2010; 116 (2 Pt 1): 246–7.
44. Nosov V, Su F, Amneus M et al. Validation of serum biomarkers for detection of early-stage ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 639.
45. Runowicz CD, Brewer M, Goff B, Barss VA. Management of ovarian cancer in pregnant women. <http://www.uptodate.com/contents/>
46. Sarandakou A, Protonotariou E, Rizos D. Tumor markers in biological fluids associated with pregnancy. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2007; 44: 151.
47. Ueland FR, Li AJ, Goff B, Falk SJ. Serum biomarkers for evaluation of an adnexal mass for epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, or peritoneum. <http://www.uptodate.com/contents/>
48. Ueland FR, Desimone CP, Seamon IG et al. Effectiveness of a multivariate index assay in the preoperative assessment of ovarian tumors. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 1289.
49. Using OVA 1. <http://www.ova-1.com/physicians/using-ova1>
50. Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16. *J Biol Chem* 2001; 276: 27371.
51. Yurkovetsky Z, Skates S, Lomakin A et al. Development of a multimarker assay for early detection of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2159–66.
52. Han S, Lotgerink A, Van Calsteren K et al. Physiologic variations of serum markers in gynecological malignancies during pregnancy: a systematic review. *BMC Medicine* 2012; 10: 86.
53. Zhao XY, Huang HF, Lian LJ, Lang JH. Ovarian cancer in pregnancy: a clinicopathologic analysis of 22 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 (1): 8–15.