

**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  $\alpha$ -фетопротеин, и  $\beta$ -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, Sufr $\alpha$  21-1 – маркеры, не используемые в дифференциальной диагностике опухолей яичников.  $\beta_2$ -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 обсужаются 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,  $\beta_2$ -микроглобулин, трансферрин и СА-125) [5, 22].

Из используемых в тесте пяти маркеров два (СА-125 и  $\beta_2$ -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 ( $\alpha$ -фетопротеин,  $\beta$ -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. Урманчиева 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.