



КЛИНИЧЕСКАЯ НЕОДНОЗНАЧНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОНКОМАРКЕРОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПРИДАТКОВ МАТКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ДЕВОЧЕК

© Н.А. Кохреидзе¹, С.А. Леонтьева²

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

²Городская детская клиническая больница № 5 им. Н. Ф. Филатова, Санкт-Петербург

Резюме. В диагностике опухолей яичников, с учетом наиболее частых гистотипов, характерных для детского и подросткового возраста, широко применяется исследование онкомаркеров: альфа-фетопroteина (АФП), хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и Ca-125. Особенности развития злокачественных новообразований у детей препятствует широкому внедрению исследования онкомаркеров в клиническую практику. В то же время нет ни одного онкомаркера со 100 %-й опухолевой специфичностью. В статье представлено описание клинических случаев 13-летней пациентки с аппендикулярным инфильтратом и вторичным правосторонним аднекстумором и 14-летней – с гематогенным диссеминированным туберкулезом и туберкулезным сальпингоофоритом. В описанных клинических ситуациях в дифференциальной диагностике воспалительной и опухолевой этиологии выявленных образований в малом тазу проведено исследование Ca-125 и отмечено повышение его содержания: в первом случае до 39,41 МЕ/мл, во втором – до 928,1 МЕ/мл. Таким образом, подтверждено, что повышение СА-125 в сыворотке крови прямо пропорционально степени патологического «раздражения» серозного покрова брюшины. Фактически Ca-125 проявляет свойства острофазового белка, что объясняет его низкую опухолевую специфичность, а потому использование этого метода не всегда упрощает задачу дифференциальной диагностики природы опухолевых масс малого таза у девочек.

Ключевые слова: новообразования придатков матки; воспаление придатков матки; онкомаркеры; туберкулез; аппендикулярный абсцесс.

CLINICAL AMBIGUOUSNESS OF MEASUREMENT OF TUMOR MARKERS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THE UTERUS APPENDAGES TUMORS AND INFLAMMATORY PELVIC MASS IN GIRLS

© N. A. Kokhreidze¹, S. A. Leont'yeva²

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia;

²Municipal Children Hospital named after N. F. Filatov, Saint Petersburg

Abstract. In the diagnosis of ovarian tumors, with the most frequent gystotypes specific to childhood and adolescence, is widely used of tumor markers tests: alpha-fetoprotein (AFP), human chorionic gonadotropin (hCG) and Ca-125. Features of the development of malignancies in children restrict of tumor markers tests in clinical practice. At the same time there are no tumor marker with 100 % specificity for the tumor. The article describes the clinical cases of 13-year-old female patient with appendicular infiltrate and secondary right adnektumor and 14-year-old girl with hematogenous disseminated tuberculosis and salpingoophorities. The levels of Ca-125 and was an increased in both cases: in the first – to 39.41 IU/ml, in the second – up to 928.1 IU/ml. Thus, it was confirmed that the increase of serum concentration of CA-125 were in direct proportion to the pathological "irritation" of peritoneal serosa. In fact, the Ca-125 had the feature of acute phase proteins, so, its tumor specificity was low. Therefore the use of tumor marker test for Ca-125 is not always makes more easy task of differential diagnosis of the nature of the tumor mass pelvic in girls.

Key words: neoplasms of uterine appendages; inflammations of uterine appendages; tumor markers; tuberculosis; appendicular abscess; girls.

Три типа этипатогенетических механизмов лежат в основе формирования новообразований придатков матки: собственно онкогенетический (истинные опухоли), дизэмбриогенетический (пороки развития) и флогогенный (воспалительный). Конечной целью обследования у таких больных в любом возрастном периоде является установление этипатогенетического типа новообразования, что определяет тактику ведения. Прорыв в повышении качества неинвазивной диагностики при опухолях и опухолевидных процессах придатков матки в первую очередь связан с совершенствованием методов визуализации. Другим не менее важным достижением технологии онкодиагностического процесса стало исследование опухолевых маркеров. В 1988 г. в Стокгольме на 5-й Международной конференции по онкомаркерам человека было использовано следующее определение: «Биохимические опухолевые маркеры — это вещества, образуемые опухолевыми клетками и секретируемые в биологические жидкости, в которых они могут быть количественно определены неинвазивными методами». От соединений, продуцируемых нормальными клетками, они отличаются или качественно (опухолеспецифичные) или количественно (ассоциированные с опухолью, но присутствующие также и в нормальных клетках). Они формируются внутри или на поверхности злокачественно трансформированных клеток, или же в результате индукции образуются в нормальных клетках. Часть онкомаркеров секретируется в кровь, благодаря чему их концентрацию можно определить с помощью иммуноферментного анализа. Известно огромное количество различных классов веществ, которые могут рассматриваться как опухолевые маркеры. К ним относятся ассоциированные с опухолью антигены или антитела к ним, гормоны, ферменты, продукты обмена — креатин, гидроксипролин, полиамины, белки плазмы — ферритин, церулоплазмин, β 2-микроглобулин, цитокины, молекулы адгезии, металлопротеиназы, маркеры клеточного цикла, апоптоза, дегенерации внеклеточного матрикса и т. д. Но в настоящее время не известен ни один онкомаркер, который соответствует идеальным параметрам [1, 3, 4, 5]. Одним из важнейших признаков «идеального» онкомаркера является 100%-я клиническая специфичность, то есть он должен определяться только при злокачественных заболеваниях, и отсутствовать у здоровых людей и при доброкачественных процессах [1, 2, 4].

В диагностике опухолей яичников, с учетом наиболее частых гистотипов, характерных для детского и подросткового возраста, широко применяется определение альфа-фетопroteина (АФП), хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и онкомаркера

Ca-125 [2]. АФП — это гликопротеин с молекулярной массой (м. м.) 70 кДа, состоящий из 591 аминокислоты и содержащий 4 % углеводов, кодируется на хромосоме 4q11-q13. Повышенная концентрация АФП в сыворотке крови может определяться у больных с опухолями из зародышевого эпителия, например при тератомах яичника. Снижение специфичности этого маркера связано с тем, что его уровень может повышаться при гепатитах. ХГЧ — гликопротеин, с м. м. 46 кДа, состоящий из двух субъединиц, из которых α -субъединица идентична таковой у ЛГ, ТТГ, ФСГ, а именно β -субъединица наиболее специфична. В норме ХГЧ образуется в синцитиотрофобласте плаценты, потому наиболее высокая концентрация маркера отмечается при таких опухолях, как хорионэпителиома, хориобластома и при герминовых опухолях. Антиген CA125 — это мукогликопротеин с м. м. 200 кДа. Такое название этот онкомаркер получил потому, что был идентифицирован в 1981 г. в линии клеток серозной карциномы яичников. Известно, что CA-125 продуцируется клетками целомического эпителия, потому его повышение в сыворотке крови прямо пропорционально степени патологического «раздражения» серозного покрова брюшины, что обуславливает достаточно низкую опухолевую специфичность маркера. Фактически Ca-125 проявляет некоторые свойства острофазового белка [6]. При обследовании больных с новообразованиями придатков матки следует учитывать возможность неспецифического повышения уровня онкомаркеров.

Воспалительные процессы придатков матки, в том числе у девочек, занимают первое место среди факторов, способствующих снижению опухолевой специфичности маркера, особенно это касается CA-125. При формировании воспалительных опухолей придатков матки характерный анамнез, данные клинического обследования позволяют поставить диагноз, при этом нет ни показаний, ни необходимости в исследовании онкомаркеров. Однако встречаются ситуации, связанные с особенностями клинического течения заболевания и характера воспалительного процесса, когда к этому исследованию прибегают с целью дифференциальной диагностики.

Приводим два клинических случая, демонстрирующих ситуации неспецифического повышения уровня Ca-125 у девочек с вторичным воспалительным поражением придатков матки.

СЛУЧАЙ 1

Пациентка А. Л. 13 лет, поступила на отделение гинекологии в октябре 2013 г. в экстренном порядке с жалобами на боли периодического характера

в правой подвздошной области, которые усилились в течение недели. Из анамнеза известно, что за три недели до поступления у пациентки установлено наличие опухолевидного образования правых придатков матки, которое выявлено при абдоминальном ультразвуковом исследовании (УЗИ). Пациентка дважды консультирована детскими гинекологами. Исследованы онкомаркеры: СА-125 — 39,41 МЕ/мл (норма до 35 МЕ/мл), АФП — 0,5 МЕ/мл (норма до 10 МЕ/мл). Поставлен предположительный диагноз: Опухоль (тератома?) правого яичника. Перекрут? Пациентка в срочном порядке направлена в стационар. При сборе анамнеза в стационаре установлено, что за три месяца до поступления (в июле) у девочки отмечался эпизод сильных болей в животе с многократной рвотой и повышением температуры тела до 38 °С. Боли были один день. Дома давали абактал, так как связали заболевание с кишечной инфекцией. После лечения чувствовала себя хорошо, лето проводила на даче. Следующий эпизод повышения температуры без болей в животе был в конце августа, поэтому осмотрена педиатром. Поставлен диагноз инфекции мочевыводящих путей, поскольку в анализе мочи выявлена лейкоцитурия. Амбулаторно назначен 7-дневный курс аугментина. В плане обследования больной выполнено УЗИ брюшной полости на котором, спустя 2 месяца от начала заболевания, выявлено вышеописанное опухолевидное образование. Из анамнеза жизни: проживает с отцом, бабушкой и дедушкой-врачом. Мать умерла год назад в возрасте 39 лет от злокачественной опухоли кишечника. Из перенесённых инфекций — ветряная оспа. Менструации с 12 лет по 3 дня без болей, цикл нерегулярный, через 30–60–180 дней, последние три месяца стали скудными, последняя менструация — 2 месяца назад. Половых контактов не было. При поступлении состояние относительно удовлетворительное, не лихорадила. Язык влажный. Живот мягкий, не вздут, чувствителен справа над лоном. Перитонеальные симптомы отрицательны. Наружные гениталии без воспалительных изменений. Ректоабдоминальное исследование: тело матки расположено в центре малого таза, смещения его чувствительны, слева придатки матки не пальпировались. В области правых придатков матки обнаружено образование округлой неправильной формы, с относительно четкими контурами, расположено довольно высоко, ограничено подвижное, размерами 6,0×5,0 см, болезненное. Клинический анализ крови: Hb — 124 г/л, Eг — $4,1 \times 10^{12}$ /л, Leu — $13,8 \times 10^9$ /л, СОЭ — 28 мм/час, в лейкоцитарной формуле сдвига нет. Общий анализ мочи: цвет — с/ж, плотность — 1010, белок — 0,03 г/л, эпителий — 7–8 — 12 в п/зр.; лейкоциты — 10–12–18 в п/зр.,

эритроциты — 3–4–5 в п/зр., фосфаты+, бактерии — 2+. Биохимический анализ крови и коагулограмма — без изменений. УЗИ органов малого таза: матка нормальных размеров, эндометрий тонкий, левый яичник — 2,1×1,9 см с мелкими фолликулами. В области правых придатков выявлено образование 4,6×4,3 см, округлой формы с толстыми стенками, с четкими контурами, с неоднородным гиперэхогенным содержимым. Диагноз: Опухоль правого яичника (тератома?). Перекрут? В срочном порядке в течение первых суток от момента поступления пациентка была оперирована. При диагностической лапароскопии обнаружено: в малом тазу небольшое количество прозрачного выпота. Тело матки возрастных размеров, над ним расположены правые придатки матки, при этом маточная труба резко инфильтрирована, хрящевидной плотности, утолщена до 1,5 см, ампулярный отдел подвёрнут под яичник, который превращён в образование шаровидной формы 6 см в диаметре. К правым придаткам по задней их поверхности плотно подпаян край большого сальника. Задний свод частично занят описанным инфильтратом. Левая маточная труба и яичник не изменены. Отмечалась выраженная инфильтрация правой широкой связки, что делало придатки матки не смещаемыми и не давало возможности выполнить полноценную ревизию лапароскопически, по этой причине выполнена конверсия на лапаротомию. Преимущественно тупым путём правые придатки выделены из инфильтрата, интимно спаянного с правой боковой стенкой таза, задним листком правой широкой связки. Правая маточная труба превращена в сактосальпинкс, хрупкая, при выделении из спаек «крошится». Правый яичник превращен в пиовар, что установлено после его пункции, при которой получено 30,0 зеленоватого гноя с кишечным запахом. В область инфильтрата сзади подтянут купол слепой кишки, который инфильтрирован, фиксирован плотными сращениями к париетальной брюшине по направлению в малый таз и вправо, аппендикулярный отросток выделить из инфильтрата не удалось, пальпаторно в его основании выявлено несколько каловых камней. Установлен диагноз: Аппендикулярный инфильтрат в стадии разрешения. Вторичный правосторонний гнойный сальпингоофорит с формированием tuboовариального абсцесса, пиовара. Оменит. Из-за тяжелой гнойной деструкции правых придатков матки произведена радикальная санирующая операция: правосторонняя аднексэктомия, резекция прядей большого сальника. Послеоперационный период протекал без осложнений на фоне массивной антибактериальной терапии. Результат гистологического исследования: хронический сальпингоофорит в обо-

стрении с исходом в пиосальпинкс и пиовар. Девочка была выписана в удовлетворительном состоянии. Перед выпиской выполнено УЗИ и КТ брюшной полости: инфильтратов не выявлено. В феврале 2014 года лапароскопически произведена плановая аппендэктомия. Гистологическое заключение: хронический аппендицит.

СЛУЧАЙ 2

Пациентка М.С., 14 лет, поступила в экстренном порядке с жалобами на боли в животе в течение 2 недель, увеличение живота в размерах, повышение температуры тела до 38–39 °С. Считала себя больной в течение месяца, поскольку субфебрильно лихорадила, отмечала болезненное мочеиспускание, потеряла в весе около 4 кг. Из анамнеза: девочка — по национальности армянка, из семьи с хорошим материальным достатком. Семья переехала в Петербург 10 лет назад. Девочка росла здоровой. В течение последнего месяца находилась в Армении. Контакт с инфекционными больными отрицали. Последний раз болела 5 месяцев назад, когда перенесла простудное заболевание. Менструации с 13 лет, регулярные, по 5 дней через 30 дней, безболезненные. Последняя менструация 3 месяца назад. При поступлении: Состояние средней тяжести. Вес — 40 кг, рост 160 см. Кожные покровы бледные. Живот не вздут, но увеличен в объёме, по типу «лягушачьего», диффузно болезнен во всех отделах. Патологические образования в брюшной полости не пальпировались. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. При ректальном исследовании: тело матки обычных размеров и формы, ограничено смещается. С обеих сторон придатки в виде опухолевых образований: справа в виде ретортообразного образования 7,0×4,0×3,0 см, слева — 6,0×3,0×2,5 см, умеренно болезненные. Диагноз при поступлении: Острый сальпингоофорит, двусторонние аднекстуморы? Двусторонние опухоли придатков матки? Асцит. Нижнедолевая правосторонняя пневмония. Интоксикация. Данные клинического обследования: Реакция Манту — папула 10 мм. Рентген грудной клетки: затемнение в S₁₀ правого лёгкого, корни структурны, сердце не изменено, диафрагма чёткая, синусы свободные. Компьютерная томография грудной и брюшной полости: в полости плевры с обеих сторон большое количество жидкости. В средней доле правого лёгкого два шаровидных образования 3 и 6 мм. Увеличены и обызвествлены внутригрудные лимфоузлы бифуркационной группы. В брюшной полости и полости малого таза большое количество жидкости. Печень, селезёнка без особенностей. Лимфоузлы брюшной полости не увеличены. Яичники: правый размерами 22×26 мм, левый — 38×31 мм, структура их неодно-

родная, контуры бугристые. УЗИ малого таза — двусторонние образования придатков матки размерами 6,0×2,0×3,0, большое количество жидкости в малом тазу. Кровь на онкомаркеры: СА 125 — 928,1 МЕ/мл (норма до 35 МЕ/мл). При диагностической лапароскопии обнаружено: обширный спаечный процесс между петлями кишечника, париетальной брюшиной, большое количество светлого выпота. Капсула печени в грубых сращениях с передней брюшной стенкой. На париетальной и висцеральной брюшине множественные высыпания в виде бугорков желтоватого и белого цвета. Тело матки в плотном инфильтрате с мочевым пузырём. Дугласово пространство свободно. Яичники отёчны, небольших размеров, в рыхлых спайках с окружающими тканями. Маточные трубы с обеих сторон утолщены до 2–3 см, плотные, ригидные, ампулярные концы отёчны, при надавливании из просвета труб выделялась светлая жидкость. Множественные милиарные высыпания на серозном покрове маточных труб. Правая маточная труба подпаяна к брюшине над областью мочевого пузыря. Взята биопсия яичников с обеих сторон, маточных труб, спаек, париетальной брюшины. *Результаты гистологического и цитологического исследования:* 1. В левом яичнике и маточной трубе — множество чётко отграниченных гранулём, с гигантоклеточным метаморфозом (клетки Пирогова–Ланганса). Очагов казеозного некроза нет, множество кальцификатов. 2. Правые придатки — гранулём и гигантских клеток не обнаружено. 3. Брюшина — соединительная ткань с признаками гнойного воспаления. 4. Спайки — соединительная ткань, фибрин, нейтрофильные лейкоциты. В посеве из брюшной полости на флору — роста нет. Бактериоскопия аспирата из брюшной полости — микобактерий туберкулёза не обнаружено. *Заключение:* картина может соответствовать туберкулёзному процессу (саркоидоз?) В дальнейшем девочка консультирована в НИИ фтизиатрии. *Заключение:* Гематогенный диссеминированный туберкулёз. Туберкулёзный перитонит. Асцит. Туберкулёзный сальпингоофорит. Туберкулёзный плеврит. Переведена для специфического лечения во фтизиатрический стационар. Послеоперационный период на фоне антибактериальной терапии протекал без осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности развития злокачественных новообразований у детей препятствует широкому внедрению исследования онкомаркеров в клиническую практику [2]. Однако даже использование этого метода не всегда упрощает задачу дифференциальной диагностики природы опухолевых масс малого таза у девочек. Приведенные клинические

наблюдения у 13-летней пациентки с аппендикулярным инфильтратом и вторичным правосторонним аднекстумором и 14-летней больной с гематогенным диссеминированным туберкулезом и туберкулезным сальпингоофоритом являются подтверждением низкой специфичности онкомаркера Са-125.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева М.Л., Гусарова Е.В., Муллабаева С.М., Понкратова Т.С. Онкомаркеры, их характеристика и некоторые аспекты их клинико-диагностического исследования. Проблемы репродукции. 2005; 3: 65–79
2. Алиев М.Д., Поляков В.Г., Менткевич Г.Л., Маякова С.А., ред. Детская онкология: национальное руководство. М.: Издательская группа РОНЦ. Практическая медицина. 2012.
3. Поддубная И.В., ред. Онкология: справочник практического врача. М.: МЕДпресс-информ. 2009.
4. Чиссов В.И., Давыдов М.И., ред. Онкология: национальное руководство. М.: GEOTAR-Media. 2013.
5. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л., ред. Онкология: учебник. М.: GEOTAR-Media. 2009.
6. Чиссов В.И., Трахтенберга А.Х., ред. Ошибки в клинической онкологии: руководство для врачей. 3-е

изд. М.: GEOTAR-Media; 2009. (Серия «Библиотека врача-специалиста»).

REFERENCES

1. Alekseeva M.L., Gusarova E.V., Mullabaeva S.M., Ponkratova T.S. Onkomarkery, ikh kharakteristika i nekotorye aspekty ikh kliniko-diagnosticheskogo issledovaniya [The tumor markers, their characteristics and some aspects of their clinical and diagnostic research]. Problemy reproduksii. 2005; 3: 65–79
2. Aliev M.D., Polyakov V.G., Mentkevich G.L., Mayakova S.A., red. Detskaya onkologiya [Pediatric Oncology]: natsional'noe rukovodstvo. M.: Izdatel'skaya gruppa RONTs. Prakticheskaya meditsina. 2012.
3. Poddubnaya I.V., red. Onkologiya [Oncology]: spravochnik prakticheskogo vracha. M.: MEDpress-inform. 2009.
4. Chissov V.I., Davydov M.I., red. Onkologiya [Oncology]: natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media. 2013.
5. Chissov V.I., Dar'yalova S.L., red. Onkologiya [Oncology]: uchebnyk. M.: GEOTAR-Media. 2009.
6. Chissova V.I., Trakhtenberg A.Kh., red. Oshibki v klinicheskoy onkologii: rukovodstvo dlya vrachey [Errors in clinical Oncology: a guide for physicians]. 3-e izd. M.: GEOTAR-Media; 2009. (Seriya «Biblioteka vrachaspetsialista»).

◆ Информация об авторах

Кохреидзе Надежда Анатольевна — канд. мед. наук, доцент. Кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: kokhreidze@mail.ru.

Леонтьева Светлана Алексеевна — аспирант, кафедра акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; Отделение гинекологии ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова. 192289, Санкт-Петербург, ул. Бухарестская, д. 134 E-mail: Sonik1977@yandex.ru.

Kokhreidze Nadezda Anatolyevna — MD, PhD, Associate Professor. Department of Children Gynecology and Female Reproductology, Faculty of Postgraduate Education. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: kokhreidze@mail.ru.

Leontyeva Svetlana Alekseevna — Postgraduate Student, Department of Obstetrics & Gynecology. Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia; Municipal Children Hospital named after N.F. Filatov. 134, Bukharestskaya St., St. Petersburg, 192289. E-mail: Sonik1977@yandex.ru.