

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
**«БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**  
( Н И У « Б е л Г У » )

МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
МЕДИЦИНСКИЙ КОЛЛЕДЖ

**ЦМК Терапевтических дисциплин**

**ЗНАЧИМОСТЬ ОНКОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ  
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**Дипломная работа**

**студентки очной формы обучения  
специальности 31.02.03 Лабораторная диагностика  
4 курса группы 03051542  
Гавшиной Екатерины Александровны**

Научный руководитель  
преподаватель Луханина Е.М.

Рецензент  
Врач клинической лабораторной  
диагностики клинико-диагностической  
лаборатории ОГБУЗ «Городская больница  
№ 2 г. Белгорода»  
Выдрина Г. П.

**БЕЛГОРОД 2019**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |    |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ.....   | 3  |
| ГЛАВА 1. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ДЛЯ<br>ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ | 6  |
| 1.1 Диагностическая значимость онкомаркеров.....  | 6  |
| 1.2 Лабораторные методы исследования онкомаркеров.....  | 14 |
| ГЛАВА 2. ПРАКТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЗНАЧЕНИЙ<br>ОНКОМАРКЕРОВ.....                             | 32 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....  | 42 |
| Рекомендации .....  | 43 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....  | 45 |

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** Онкологические заболевания наносят весьма существенный урон обеспечению демографической безопасности страны; после сердечно-сосудистых они являются второй причиной смертности населения России и других экономически развитых стран мира. Принято считать, что рак является патологией пациентов пожилого возраста. Достаточно отметить, что, по данным статистики, 3/4 пациентов погибают от рака в возрасте 65 или более лет. Исключения составляют больные, страдающие раком яичка (часто встречаемая злокачественная опухоль у молодых мужчин в возрасте от 20 до 34 лет), раком молочной железы (наиболее частая причина смерти у женщин в возрасте от 40 до 45 лет) и детскими онкологическими заболеваниями. В индустриально развитых странах Запада рак легких и рак предстательной железы остаются довольно часто встречаемыми онкологическими заболеваниями у мужчин. Онкозаболевания как причина смертности стоят на втором месте после сердечно-сосудистой патологии. Среди злокачественных новообразований наиболее часто встречаются: рак легкого – 27%, рак молочной железы – 18%, колоректальные опухоли – 2%. Затраты на лечения таких больных могут неоправданно возрастать за счет несвоевременной диагностики и отсутствия послеоперационного мониторинга эффективности операции и химиотерапии.

Для решения этой задачи широко используется лабораторный анализ – определение в крови онкомаркеров. Онкомаркеры – это специфические белки, продуцируемые опухолевыми клетками, содержание которых в крови коррелирует с наличием или прогрессирующим ростом злокачественной опухоли. В настоящее время нет «идеального» маркера со 100% специфичностью и 100% чувствительностью.

Определение уровня онкомаркеров позволяет:

своевременно отобрать для детального обследования больных группы повышенного риска;

– не подвергать тяжелой, дорогостоящей и бесполезной операции больных с отдаленными метастазами, которые далеко не всегда выявляются методами визуализации;

– задолго (за 4-6 месяцев) до появления клинических признаков выявить локальные рецидивы и определить характер метастазирования у прооперированных больных, что позволит принять правильное решение по тактике лечения и тем самым снизить расходы на него.

Стоимость определения онкомаркеров многократно окупается экономией на расходах при хирургическом и послеоперационном лечении за счет обоснованного отбора больных

**Цель исследования:** изучение значимости онкомаркеров в диагностике онкологических заболеваний.

**Задачи исследования:**

1. Теоретическое изучение лабораторных маркеров онкологических заболеваний.
2. Провести исследование онкологических маркеров в клинической практике.
3. Провести анализ полученных результатов, выявить наиболее значимые специфические маркеры для диагностики онкологических заболеваний, сделать выводы.

**Объект исследования:** пациенты ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа».

**Предмет исследования:** специфические лабораторные маркеры для диагностики и мониторинга онкологических заболеваний.

**Методы исследования:**

1. Научно-теоретический анализ;
2. Лабораторно-диагностические методы исследования панкреатитов;
3. Статистическая обработка полученных результатов исследования.

**Структура дипломной работы.** Данная работа состоит из введения, двух глав, заключения, списка использованных источников, приложений.

# ГЛАВА 1. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

## 1.1 Диагностическая значимость онкомаркеров

Во всем мире, по данным Всемирной организации здравоохранения, из года в год около 10 млн человек заболевают раком и ежегодно причиной смерти 6-7 млн человек являются злокачественные неоплазмы.

Рак любой локализации характеризуется неуправляемым ростом и распространением аномальных клеток, возникающих вследствие повреждения и отсутствия восстановления ДНК. Основателем теории клеточной патологии Рудольфом Вирховым еще в XIX веке микроскопическими исследованиями доказано, что по внешним признакам раковые клетки отличаются от окружающих нормальных клеток. Доказано, что временной интервал между развитием опухоли и ее ростом в клинически распознаваемой форме в большинстве составляет десятилетия [2, с.67].

Для обозначения ранних стадий рака в литературе употребляется несколько терминов: «минимальный», «малый», «начальный», «поверхностный», «ранний» рак.

Наиболее актуальными в борьбе с раком являются скрининговые программы по выявлению заболеваний на ранней стадии до развития классической картины болезни. Внедрение онкомаркеров в клиническую практику значительно повышает эффективность диагностики онкопатологии. Однако пока не разработано ни одного строго опухолеспецифического серологического диагностикума.

Опухолевый маркер – это вещество, содержащееся в опухоли или вырабатываемое опухолью или организмом в ответ на присутствие опухоли.

Он используется для дифференциации опухолевых клеток от нормальных с целью определения присутствия или прогрессирования опухоли в организме.

Онкомаркер позволяет дифференцировать злокачественную опухоль от доброкачественной на основе количественных отличий в содержании соответствующего антигена – опухолевого маркера в сыворотке крови вне зависимости от локализации опухолевого очага. Опухолевая клетка способна выделять 1 пикограмм онкомаркера в кровь (1 мг антигена). Методы тестирования, как правило, превосходят по своей чувствительности эту концентрацию. Повышенный уровень биохимических лабораторных тестов обнаруживается уже при малых размерах опухоли [11, с.34]. В крови неонкологического больного уровень онкомаркеров не превышает нормальных значений (рис.1).

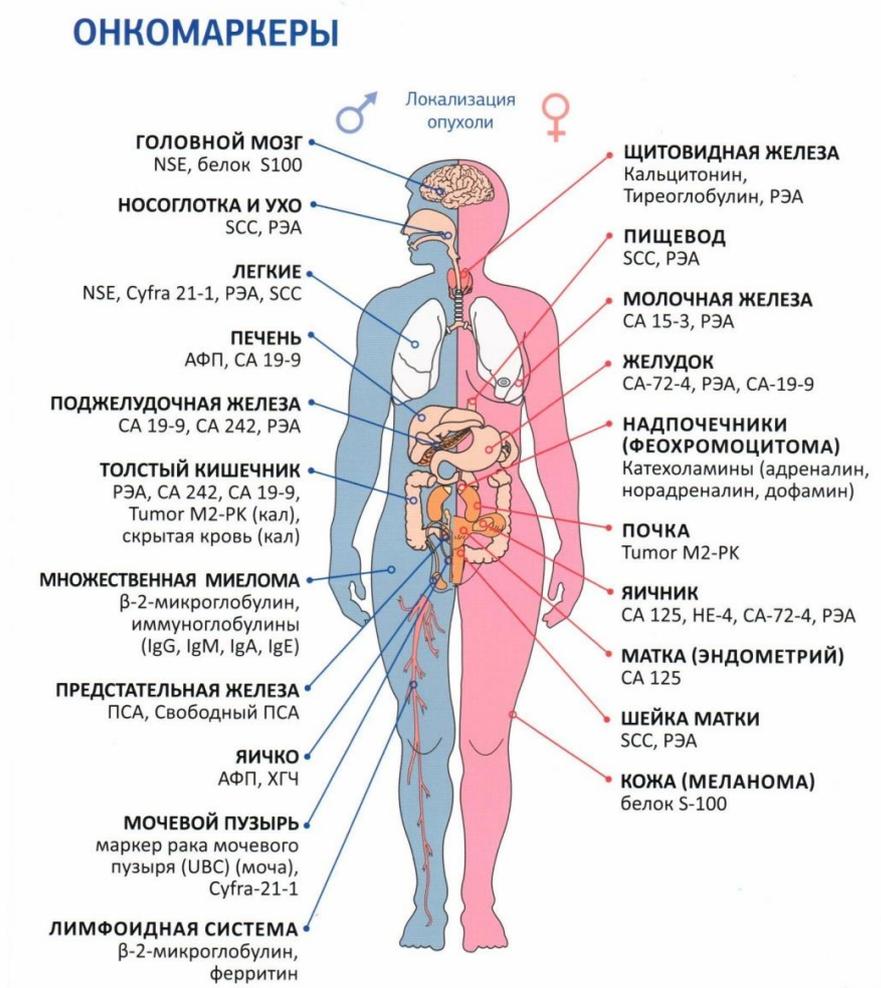


Рис. 1. Виды онкомаркеров

Рассмотрим подробнее диагностическую значимость онкомаркеров в зависимости от локализации опухоли [5, с.13] (рис.2).

### Диагностическая значимость онкомаркеров в зависимости от локализации опухоли.\*

| Опухоль (локализация)                 | РЭА | АФП | СА-19-9 | СА-72-4 | СА-125 | СА-15-3 | НСЕ | Суфра 21-1 | β-ХГ | ПСА | КТ | ТТ |
|---------------------------------------|-----|-----|---------|---------|--------|---------|-----|------------|------|-----|----|----|
| Рак толстой кишки (прямой кишки)      | 3   |     | 3       |         | 1      |         |     |            |      |     |    |    |
| Рак поджелудочной железы              | 3   |     | 1       |         | 1      | 3       |     |            |      |     |    |    |
| Рак желудка                           | 3   |     | 1       | 3       | 1      | 3       |     |            |      |     |    |    |
| Рак пищевода                          | 3   |     |         |         |        |         |     | 1          |      |     |    |    |
| Гепатокарцинома                       |     | 3   |         |         | 1      | 3       |     |            |      |     |    |    |
| Рак билиарных протоков                |     | 3   | 5       |         |        |         |     |            |      |     |    |    |
| Рак молочной железы                   | 3   |     | 1       |         | 1      | 5       |     |            |      |     |    |    |
| Рак яичников                          | 3   | 5   | 5       | 3       | 5      |         |     |            |      |     |    |    |
| Рак шейки матки                       | 3   |     |         |         | 1      |         |     |            |      |     |    |    |
| Мелкоклеточный рак легкого            | 3   |     |         |         | 1      |         | 5   | 5          |      |     |    |    |
| Немелкоклеточный рак легкого          | 5   |     |         | 3       | 1      |         |     | 5          |      |     |    |    |
| Рак предстательной железы             |     |     |         |         |        |         |     |            |      | 5   |    |    |
| Рак мочевого пузыря                   |     |     |         |         |        |         |     | 1          |      |     |    |    |
| Рак щитовидной железы                 | 3   |     |         |         |        |         |     |            |      |     | 5  | 5  |
| Опухоли носоглотки                    | 3   |     |         |         |        |         |     |            |      |     |    |    |
| Герминогенные опухоли яичка и яичника |     | 5   |         |         |        |         |     | 5          |      |     |    |    |
| Хорионкарцинома                       |     |     |         |         |        |         |     | 5          |      |     |    |    |

**Условные обозначения:**  
 5 – высокая степень значимости маркера для конкретной опухоли;  
 3 – средняя степень значимости для конкретной опухоли;  
 1 – дополнительный маркер для конкретной опухоли.

Рис. 2. Список онкомаркеров в зависимости от локализации опухоли

#### 1. Альфафетопротеин (АФП).

Этот онкомаркер по химической структуре является гликопротеином и аналогичен альбумину.

При опасных показателях этого маркера следует подозревать:

- опухоль печени (гепато-целлюлярная карцинома);

- метастатические поражения ткани печени при первичном очаге в молочных железах;
- раке бронхов и легких, желудочно-кишечного тракта (рак прямой и сигмовидной кишки);
- опухолевые процессы в яичниках у женщин и в яичках у мужчин.
- цирротические процессы печени;
- воспаления печени (гепатиты), как в острой, так и в хронической формах;
- патологии, сопровождающиеся хронической почечной недостаточностью;
- во время беременности при развитии пороков плода.
- плазма крови;
- желчь;
- плевральная жидкость;
- амниотическая жидкость;
- асцитическая жидкость (находящаяся в брюшной полости).

## 2. Раковый эмбриональный антиген (РЭА).

РЭА (раково-эмбриональный антиген СЕА, antigen CD66E).

РЭА является неспецифическим маркером. Вырабатывается формирующимися клетками пищеварительных путей плода. У взрослых людей определяется в минимальных количествах.

Если уровень РЭА выше 20 нг/мл то следует подозревать у пациента:

- злокачественную опухоль желудочно-кишечного тракта (желудка, толстого кишечника, прямой кишки);
- злокачественный процесс молочной железы;
- новообразования простаты, репродуктивной системы мужчин и женщин, щитовидной железы;
- метастатические процессы, находящиеся в печени и костных образованиях.
- патологических процессов в печени (воспалений, цирроза);

- полипов кишечника, болезни Крона;
- заболеваний поджелудочной железы;
- туберкулезного процесса, воспаления лёгких (пневмонии), муковисцидоза;

- послеоперационного метастатического процесса.

### 3. Раковый антиген 125 (СА 125).

Углеводный антиген 125, онкомаркер рака яичника.

При увеличении показателя выше 35 Ед/мл в 90% случаев обнаруживается рак яичников.

- женских половых органов (яичников – в большинстве случаев, реже рака эндометрия (внутреннего слоя матки), фаллопиевых труб;

- органов дыхания (менее специфично);

- органов желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы.

В более редких случаях СА 125 обнаруживается при неонкологических процессах:

- эндометриозе – чрезмерном разрастании внутреннего слоя матки;

- адемомиозе – прорастании внутреннего слоя матки в мышечную ткань;

- во время месячных и при беременности;

- при воспалениях женских половых органов;

- воспалительных заболеваниях печени.

### 4. Раковый антиген 15-3 (СА 15-3).

Муциноподобный гликопротеин (углеводный антиген 15-3) относится к онкомаркерам неопластических (опухолевых) процессов, возникающих в молочной железе.

Содержание СА 15-3 информативно для контроля проводимого лечения.

Применяется для диагностики:

- карциномы молочной железы;

- бронхокарциномы;

- рака органов ЖКТ и печеночно-билиарной системы;

- в поздних стадиях рака женских половых органов.

Также показатель СА 15-3 может подняться при:

- доброкачественных новообразованиях и воспалительных болезнях молочных желез;

- цирротических печеночных процессах;
- как физиологический «всплеск» во 2-й половине беременности;
- некоторых аутоимунных процессах.

#### 5. Раковый антиген 19-9 (СА 19-9).

Онкомаркер является углеводным антигеном 19-9 (СА 19-9), при помощи которого проводят раннюю диагностику новообразований желудочно-кишечного тракта [9].

Наиболее информативен анализ при опухолях поджелудочной железы. Специфичность в этом случае высока и составляет 82%. При опухолевых проблемах желчевыводящей системы и печени специфичен в 72% случаев.

Концентрация 40 МЕ/мл и выше считается опасной.

Онкомаркер СА 19-9 позволяет определить:

аблюдаться при хронических воспалительных процессах печени, почек, а также при фиброзных изменениях в ткани легких.

#### 6. Простатспецифический антиген (ПСА).

Простато-специфический антиген (ПСА): норма и отклонения от неё

Белок, выделяемый тканью предстательной железы. Используется для определения аденомы и рака простаты, также для контроля лечения.

Увеличение значений ПСА наблюдается при:

злокачественных процессах предстательной железы;

- инфекционных простатитах;
- аденоме предстательной железы;

Важно: после 50 лет всем мужчинам рекомендуется сдавать анализ ПСА один раз в год.

- связанный ПСА (с белками крови);
- свободный ПСА (не связан с белками крови).

Также учитывается суммарное содержание свободного и связанного ПСА – общий ПСА.

#### 7. Бета-2-микроглобулин (Б-2-МГ).

Онкомаркер Бета-2-микроглобулин можно обнаружить во всех клетках, кроме эритроцитов и клеток трофобласта.

В норме Бета-2-микроглобулин выявляется в моче в очень малых количествах.

Повышение концентрации в крови может говорить о почечной недостаточности.

Показатель этого маркера связан с активностью иммунитета, и может возрастать при любом воспалительном заболевании.

#### 8. Раковый антиген 72-4 (СА-72-4).

Этот гликопротеин экспрессируют различные карциномы, локализованные в молочной и поджелудочной железе, желудке, толстом кишечнике, легких, яичниках, эндометрии. Маркер нередко используют в комбинации с СА-125 и РЭА для мониторинга терапии раковых заболеваний.

Очевидно, что при диагностике опухолей предпочтение отдается одному, более чувствительному к определенному виду опухоли антигену, который называют главным (СА-15-3, ПСА, НЕ4), в то время как другие имеют второстепенное значение и призваны оказывать помощь главным в осуществлении их задач (часто РЭА). Кроме этого, некоторые опухолеассоциированные антигены способны выявлять болезнь на самых ранних этапах (НЕ4, АФП, ПСА), когда другие служат для мониторинга эффективности терапии (СА-125, СА-19-9, SCC). Между тем, онкомаркеры иной раз меняются местами, то есть, второстепенный становится главным в отношении какой-то определенной патологии, тогда как в других случаях главный решает второстепенную задачу (СА-125) [7, с.28].

#### 9. Раковый антиген Cyfra 21-1.

Наиболее специфичный маркер рака мочевого пузыря и немелкоклеточного рака легких. Особенно информативен при одновременном

определении совместно с РЭА. Показания к назначению анализа: своевременное выявление рака легких; прогноз рака легких; прогноз рака мочевого пузыря; наблюдение за эффективностью хирургического лечения. Норма Cyfra 21-1 в сыворотке – до 3,3 нг/л Интерпретация результатов Повышение Cyfra 21-1 Злокачественные заболевания: рак мочевого пузыря; рак легкого; рак шейки матки; злокачественные опухоли головы и шеи; рак пищевода. Неонкологические заболевания: хроническая почечная недостаточность; хронические гепатиты; пневмофиброз [4, с.45].

#### 10. Онкомаркер HCE.

Определяется для диагностирования и отслеживания эффективности проведенного лечения, а также прогнозирования течения мелкоклеточного рака легких и нейробластомы.

Анализ крови на онкомаркер HCE проводится при:

- ретинобластоме (злокачественное новообразование сетчатки глаза);
- медуллярной карциноме щитовидной железы;
- мелкоклеточном раке островковых клеток поджелудочной железы;
- карциноиде;
- феохромоцитоме;
- для оценки проведенной химиотерапии.

11. Онкомаркер трофобластической болезни (пузырного заноса, хорионкарциномы), герминогенных опухолей яичников и яичек

- При беременности – подозрение на пузырный занос (большие размеры матки, вагинальные кровотечения, необъяснимое снижение массы тела, беспокойство, учащенное сердцебиение, повышение артериального давления, отеки);
- образования в малом тазу, выявленные при УЗИ;
- длительно сохраняющиеся вагинальные кровотечения после родоразрешения, после искусственного прерывания беременности – для исключения хорионкарциномы;

- исключение герминогенных опухолей у мужчин при выявленных образованиях в яичках.

## 12. Онкомаркеры щитовидной железы (КТ и ТГ) [2] (рис.3).

| Название онкомаркера               | Описание   |
|------------------------------------|--|
| ТИРЕОГЛОБУЛИН (ТГ)                 | Белок, вырабатываемый клетками щитовидной железы и скапливающийся в ее фолликулах. Отвечает за гормональную активность органа. Как правило, считается маркером рецидива опухолей щитовидки.  |
| КАЛЬЦИТОНИН                        | Онкомаркер, который обнаруживается в моче и крови человека. Назначается при подозрении на медуллярную форму рака щитовидной железы. Количество антигена увеличивается прямо пропорционально размеру злокачественной опухоли и стадии онкопроцесса. |
| РАКОВО-ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ АНТИГЕН (РЭА) | Онкомаркер, указывающий на концентрацию эмбрионального белка в организме, которая может расти при раке щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта. Выявляется в сыворотке крови.   |

Рис. 3. Онкомаркеры щитовидной железы

Таким образом, определение онкомаркеров может назначаться как единичными анализами, так и комплексами, позволяющими получать более достоверные данные. Одновременно могут применяться онкомаркеры при раке желудка, печени, молочной железы, мочевого пузыря и других органов.

### 1.2 Лабораторные методы исследования онкомаркеров

Онкозаболевания как причина смертности стоят на втором месте после сердечно-сосудистой патологии. Среди злокачественных новообразований наиболее часто встречаются: рак легкого – 27%, рак молочной железы – 18%, колоректальные опухоли – 12%. Затраты на лечения таких больных могут неоправданно возрастать за счет несвоевременной диагностики (в основном

позднего выявления в неоперабельных стадиях) и отсутствия послеоперационного мониторинга эффективности операции и химиотерапии.

Для решения этой задачи широко используется лабораторный анализ – определение в крови онкомаркеров методами иммуноферментного (ИФА), иммунолюминесцентного (ИЛА) радиоиммунного (РИА) анализа, что позволяет:

- своевременно отобрать для детального обследования больных группы повышенного риска;
- не подвергать тяжелой, дорогостоящей и бесполезной операции больных с отдаленными метастазами, которые далеко не всегда выявляются методами визуализации;
- задолго (за 4 – 6 месяцев) до появления клинических признаков выявить локальные рецидивы и определить характер метастазирования у прооперированных больных, что позволит принять правильное решение по тактике лечения и тем самым снизить расходы на него.

Стоимость определения онкомаркеров многократно окупается экономией на расходах при хирургическом и послеоперационном лечении за счет обоснованного отбора больных

Онкомаркеры – это специфические белки, продуцируемые опухолевыми клетками, содержание которых в крови коррелирует с наличием или прогрессирующим ростом злокачественной опухоли. В настоящее время нет "идеального" маркера со 100% специфичностью (т.е. не обнаруживающегося у здоровых) и 100% чувствительностью (т.е. обязательно выявляемого у всех больных даже в начальной стадии рака). Поэтому они ни в коем случае не должны определяться при массовых обследованиях бессимптомных пациентов в качестве скрининга на выявление злокачественного роста. Тем не менее, существуют маркеры с достаточно высокими специфичностью и чувствительностью, позволяющие применять их и для первичной диагностики в группах риска или у имеющих симптоматику рака пациентов [8, с.23].

Ценность цитологических методов диагностики рака не подлежит сомнению, но в 10 – 20% случаев биопсий не удастся получить материал, содержащий опухолевые клетки при наличии злокачественной опухоли. Недоступность ЯМР-томографии как массового метода диагностики для большинства пациентов в России не позволяет визуализировать опухоли внутренних органов и метастазы размером до 0.5 – 1 см.

В таких случаях только определение онкомаркеров дает возможность решить диагностические проблемы, особенно при определении их в динамике: прирост уровня онкомаркера за 1 – 2 месяца вдвое даже при исходно нормальном уровне – верный признак роста опухоли.

Изучим лабораторные методы исследования наиболее часто назначаемых онкомаркеров.

#### 1. Альфа-фетопроtein (АФП) в сыворотке

Содержание АФП в сыворотке в норме:

у взрослых – до 10 МЕ/мл;

у беременных с 8 нед. его содержание повышается и составляет во II – III триместре 28 – 120 МЕ/мл;

у новорожденных в первые сутки жизни – до 100 МЕ/мл.

АФП – онкомаркер, гликопротеин, вырабатываемый желточным мешком эмбриона. Время полужизни 7 сут.

АФП как онкомаркер имеет следующее клиническое применение:

во-первых, для выявления и мониторинга первичной гепатоцеллюлярной карциномы, которая возникает, как правило, в цирротической печени;

во-вторых, для выявления тератобластомы яичка и,

в-третьих, для оценки эффективности терапии этих заболеваний.

Повышение уровня АФП при гепатоцеллюлярном раке печени у 50% больных выявляется на 1 – 3 мес. раньше, чем появляются клинические признаки заболевания. Уровень АФП при первичной карциноме печени более 15 МЕ/мл выявляется в 95% случаев, 15 – 100 МЕ/мл – в 12%, 100 – 1000 МЕ/мл – в 14%, 1000 – 10000 МЕ/мл – в 29%, 10000 – 100000 МЕ/мл – в 39%

случаев. При метастатическом поражении печени уровень АФП более 15 МЕ/мл обнаруживается в 9% случаев, 15 – 100 МЕ/мл – в 7%, 100 – 1000 МЕ/мл – в 2% случаев.

Уровень АФП в крови не коррелирует с массой опухоли менее 2 кг, однако при опухолях больше 5 кг отмечается 100% корреляция. Содержание АФП хорошо коррелирует с ответом на химиотерапевтическое лечение гепатомы, значительное снижение свидетельствует о терапевтической эффективности. Однако в связи с тем, что полный эффект химиотерапии, как правило, отсутствует, нормализации уровня АФП в крови больных не наблюдается. Удаление гепатомы сопровождается резким уменьшением содержания АФП в крови, персистирующее его увеличение говорит о нерадикальности хирургического лечения.

Повышенный уровень АФП определяется у 9% пациентов с метастатическим поражением печени при злокачественных опухолях молочной железы, бронхов и колоректальной карциноме, при гепатитах различной этиологии (повышение при этом носит временный характер) [1].

Определение содержания АФП в сыворотке применяют:

для диагностики и мониторинга лечения гепатоцеллюлярного рака;

для диагностики герминогенных опухолей;

для диагностики метастазов любой опухоли в печень;

для скрининга в группе высокого риска (цирроз печени, гепатит, дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина);

для пренатальной диагностики (пороки развития нервного канала, синдром Дауна у плода);

для оценки степени зрелости плода.

2. Раково-эмбриональный антиген (РЭА) в сыворотке

Содержание РЭА в сыворотке:

в норме составляет 0 – 5 нг/мл;

у страдающих алкоголизмом – 7 – 10 нг/мл;

у курящих – 5 – 10 нг/мл.

РЭА – гликопротеин, формируемый при эмбриональном развитии в желудочно-кишечном тракте. На уровень РЭА влияют курение и в меньшей степени прием алкоголя. Небольшое повышение уровня РЭА наблюдается у 20 – 50% больных с доброкачественными заболеваниями кишечника, поджелудочной железы, печени и легких. Основное применение РЭА – мониторинг развития заболевания и эффективности терапии у больных с колоректальной карциномой. Чувствительность теста составляет при:

- колоректальном раке – 50% при концентрации более 7,0 нг/мл;
- раке печени – 33% при концентрации более 7,0 нг/мл;
- раке молочной железы – 28% при концентрации более 4,2 нг/мл;
- раке желудка – 27% при концентрации более 7,0 нг/мл;
- раке легких – 22% при концентрации более 7,4 нг/мл.

Уровень РЭА в сыворотке крови больных раком толстой кишки коррелирует со стадией заболевания и служит показателем эффективности и оперативного вмешательства, химио- и лучевой терапии. РЭА может использоваться в качестве раннего индикатора рецидивов и метастазов. При нелеченных злокачественных опухолях уровень РЭА постоянно увеличивается, причем в начальной стадии его рост имеет выраженный характер [6, с.78].

Повышенный уровень РЭА может сопровождать рак поджелудочной железы. Чувствительность и специфичность РЭА для диагностики рака поджелудочной железы составляют соответственно 63,3 и 81,7%. Однако содержание РЭА увеличивается у части больных при панкреатите, что снижает ценность использования этого маркера при раке поджелудочной железы.

Повышенный уровень РЭА выявляется у 30 – 50% больных раком молочной железы, у 33 – 36% больных раком легкого. Уровень РЭА может повыситься при хронических заболеваниях легких, аутоиммунных заболеваниях, но после выздоровления этот уровень нормализуется.

Содержание РЭ А в сыворотке:

- мониторинг течения и лечения рака прямой кишки (повышение концентрации до 20 нг/мл – диагностический признак злокачественных опухолей различной локализации);
- мониторинг опухолей желудочно-кишечного тракта, опухолей легких, опухолей молочной железы;
- ранняя диагностика рецидивов и метастазов рака;
- мониторинг в группах риска (цирроз, гепатит, панкреатит).

3. Карбогидратный антиген СА-19-9 в сыворотке

Содержание СА-19-9 в сыворотке в норме – до 37 МЕ/мл.

СА-19-9 – гликопротеин, обнаруживаемый в фетальном эпителии поджелудочной железы, желудка, печени, тонкой и толстой кишки, легких. СА-19-9 выводится исключительно с желчью, поэтому даже незначительный холестаз может быть причиной значительного повышения его уровня в крови. Повышение концентрации СА-19-9 может наблюдаться также при доброкачественных и воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта и печени (до 100 и даже 500 МЕ/мл), при муковисцидозе. Как онкомаркер СА-19-9 имеет чувствительность 82% в случае карциномы поджелудочной железы. Не обнаружено корреляции между концентрацией маркера и массой опухоли. Вместе с тем его уровень выше 10000 МЕ/мл свидетельствует о наличии отдаленных метастазов. Исследование уровня СА-19-9 в динамике дает ценную информацию для оценки эффективности хирургического лечения и определения прогноза. При невысоком уровне СА-19-9 в крови (64 – 690 МЕ/мл) продолжительность жизни составляет в среднем 17 мес, при уровне 75 – 24000 МЕ/мл – 4мес.

СА-19-9 имеет чувствительность от 50 до 75% при гепатобилиарной карциноме. В настоящее время СА-19-9 является вторым по значимости

маркером (после РЭА) для диагностики карциномы желудка. Его повышение наблюдается у 42 – 62% больных раком желудка.

Чувствительность СА-19-9 составляет:

у больных раком поджелудочной железы – 82% при Cut-off более 80 МЕ/мл;

у больных раком печени – 76% при Cut-off более 80 МЕ/мл;

у больных раком желудка – 29% при Cut-off более 100 МЕ/мл;

у больных колоректальным раком – 25% при Cut-off более 80 МЕ/мл.

Определение содержания СА-19-9 в сыворотке применяют:

для диагностики и мониторинга лечения рака поджелудочной железы;

для раннего обнаружения метастазирования опухоли поджелудочной железы;

для мониторинга рака толстой кишки, желудка, желчного пузыря и желчных протоков.

#### 4. Раковый антиген СА-125 в сыворотке

Содержание СА-125 в сыворотке в норме у здоровых лиц составляет до 35 МЕ/мл; при беременности сроком 1 – 2 нед – до 100 МЕ/мл.

СА-125 – гликопротеин, присутствующий в серозных оболочках и тканях. Концентрация антигена повышается при заболеваниях этих тканей, беременности и менструации. Значительное увеличение уровня СА-125 в крови наблюдается иногда при различных доброкачественных гинекологических опухолях, а также при воспалительных процессах, вовлекающих придатки. Незначительный подъем уровня этого маркера выявляется также в I триместре беременности, при различных аутоиммунных заболеваниях, гепатите, хроническом панкреатите и циррозе печени. Применяют главным образом для мониторинга рака яичников и диагностики его рецидивов. При уровне Cut-off 65 МЕ/мл СА-125 имеет чувствительность до 87% в зависимости от стадии и

гисто логического т ипа опухол и. У 83% бо льных рако м яичника е го уровень сост авляет в сре днем 124 – 164 МЕ/мл. Ре грессия опу холи или у даление ее х ирургическ им путем со провождаетс я уменьшен ием содерж ания СА-125 в кро ви. СА-125 корре лирует с ре миссией забо левания при химио- и х имиолучево м лечении. По вышение уро вня СА-125 в кро ви связано с про грессирова нием опухо левого про цесса [6, с.32].

Опухоли же лудочно-ки шечного тр акта, карц инома брон хов и карц инома молоч ной железы мо гут также в не которых случ аях быть при чиной знач ительного по дъема уров ня СА-125.

Определение со держания С А-125 в сы воротке пр именяют:

- для диагност ики рециди вов рака я ичника;
- для монитор инга лечен ия и контро ль течения р ака яичнико в;
- для диагност ики новообр азований ро довых путе й, брюшины, п левры;
- для диагност ики серозно го выпота в по лости (пер итонит, пле врит);
- для диагност ики эндометр иоза.

#### 5. Карбогидратный а нтиген СА-7 2-4 в сыворот ке

Содержание С А-72-4 в с ыворотке в нор ме у здоро вых лиц сост авляет 0 – 4,0 МЕ/мл.

СА-72-4 – муциноподобный о пухолеассо циированны й антиген мет астазирующ их опухоле вых клеток. По вышение его ко нцентрации х арактерно д ля рака же лудка, яич ников и ле гких. Особе нно высока я концентр ация в кро ви определ яется при к арциноме же лудка. При уро вне Cut-of f 3 МЕ/мл С А-72-4 имеет с пецифичност ь 100% и пре дельную чу вствительност ь 48 для к арциномы же лудка при д ифференциа ции ее с добро качественн ыми желудоч но-кишечны ми заболев аниями. СА-7 2-4 являетс я полезным м аркером дл я монитори нга течени я заболева ния и эффе ктивности тер апии при к арциноме же лудка. Опре деление СА-7 2-4

имеет особое значение при слизообразующей карциноме яичника. Повышенный уровень СА-72-4 иногда обнаруживается при доброкачественных и воспалительных процессах.

Определение содержания СА-72-4 в сыворотке применяются:

- для мониторинга бронхогенного мелкоклеточного рака легкого;
- для мониторинга лечения и контроля течения рака желудка;
- для диагностики рецидивов рака желудка;
- для мониторинга лечения и контроля течения муцинозного рака яичника.

#### 6. Раковый антиген СА-15-3 в сыворотке

Содержание СА-15-3 в сыворотке в норме у здоровых лиц составляет до 27 МЕ/мл; в III триместре беременности – до 40 МЕ/мл.

СА-15-3 – антиген мембраны клетки метастазирующей карциномы молочной железы. У здоровых лиц может определяться на эпителии секретирующих клеток и в секретах. СА-15-3 обладает достаточно высокой специфичностью по отношению к карциноме молочной железы в сравнении с ее доброкачественными заболеваниями. Лишь иногда выявляется небольшое повышение маркера (до 50 МЕ/мл) у больных циррозом печени. СА-15-3 главным образом используются для мониторинга течения заболевания и эффективности лечения рака молочной железы. При прочих опухолях (карцинома яичника, шейки матки и эндометрия) повышение уровня маркера наблюдается только на поздних стадиях развития [8, с.51].

Определение концентрации СА-15-3 используются для мониторинга лечения и диагностики рецидивов рака молочной железы и легких.

#### 7. Бета-хорионический гонадотропин ( $\beta$ -ХГ) в сыворотке

Содержание  $\beta$ -ХГ в сыворотке в норме:

у взрослых – до 5 МЕд/л;

при беременности 7 – 10 дней – более 15 М Ед/л, 30 дней – 100 – 5000 МЕд/л, 10 нед – 50000 – 140000 МЕд/л, 16 нед – 10000 – 50000 МЕд/л.

$\beta$ -ХГ – гликопротеид, выделяемый с инципиальным слоем трофобласта во время беременности. Он поддерживает активность и существование желтого тела, стимулирует развитие эмбриобласта. Выделяется с мочой. Обнаружение  $\beta$ -ХГ в сыворотке служит методом ранней диагностики беременности и патологии ее развития. В онкологии определение  $\beta$ -ХГ используется для контроля за лечением трофобластических и герминогенных опухолей. Период полужизни  $\beta$ -ХГ – 3 дня. У мужчин и небеременных женщин патологическое повышение  $\beta$ -ХГ является признаком наличия злокачественной опухоли.

Чувствительность определения уровня  $\beta$ -ХГ в крови:

- при карциноме яичника и плаценты – 100%,
- при хорионаденоме – 97%,
- при несеминальных герминомах – 48 – 86%,
- при семиноме – 7 – 14%.

Повышенный уровень  $\beta$ -ХГ наблюдается у 100% больных с опухолями трофобласта и у 70% больных с несеминальными опухолями яичка, содержащими элементы синцитиотрофобласта. Опухоль, содержащая 104—105 трофобластических клеток, продуцирует 1 М Ед/л  $\beta$ -ХГ, определяемого в крови и в моче. Снижение уровня  $\beta$ -ХГ при лечении трофобластических опухолей может служить критерием эффективности терапии и благоприятного прогноза, поскольку поддается рост наиболее агрессивных элементов опухоли.

Среди плацентарных трофобластических опухолей распространены инвазивная хорионаденома составляет 1 случай на 2000 беременностей, а инвазивная хорионаденома и хорионэпителиома – 1 случай на 100000 беременностей.

Герминомы яичек относятся к одним из наиболее частых онкологических заболеваний молодых мужчин (20 – 34 лет). В связи с тем, что гистологический тип опухоли может меняться в ходе терапии, рекомендуется проводить сочетанное определение  $\beta$ -ХГ и АФП при гермиомах. Семиномы, дисгерминомы и дифференцированные тератомы всегда АФП-негативны, опухоли желчного мешка в чистом виде всегда АФП-позитивны, в то время как карциномы или комбинированные опухоли в зависимости от массы эндодермальных структур могут быть либо АФП-позитивными, либо АФП-негативными. Таким образом, для термина  $\beta$ -ХГ является более важным маркером, чем АФП. Совместное определение АФП и  $\beta$ -ХГ особенно показано в ходе лечения термина. Профили этих двух маркеров могут не совпадать. Концентрация АФП снижается до нормальных значений в течение 5 дней после радикальной операции, отражая уменьшение общей массы опухоли. После химиотерапии или радиотерапии, напротив, концентрация АФП отразит лишь уменьшение числа АФП-продуцирующих клеток, а так как клеточный состав термина смешанный, определение  $\beta$ -ХГ необходимо для оценки эффективности терапии.

Сочетанное определение АФП и  $\beta$ -ХГ позволяет достичь чувствительности 86% при диагностике рецидивов несеминоматозных опухолей яичка. Возрастующая концентрация АФП и/или  $\beta$ -ХГ указывает (часто на несколько месяцев раньше других диагностических методов) на прогрессирование опухоли и, следовательно, на необходимость изменения лечения. Изначально высокие значения АФП и  $\beta$ -ХГ в крови говорят о плохом прогнозе [2, с.47].

#### 8. Простатический специфический антиген (ПСА) в сыворотке

Содержание ПСА в сыворотке в норме: у мужчин до 40 лет – до 2,5 нг/мл, после 40 лет – до 4,0 нг/мл.

ПСА – гликопротеид, выделяемый клетками эпителия канальцев предстательной железы. В связи с тем, что ПСА образуется в

парауретральных желез, только очень малые количества его могут обнаруживаться у женщин. Период полужизни ПСА составляет 2 – 3 дня.

Значительное повышение уровня ПСА в сыворотке и иногда обнаруживается при гипертрофии предстательной железы, а также при воспалительных ее заболеваниях. При уровне Cut-off 10 нг/мл специфичность по отношению к доброкачественным заболеваниям предстательной железы составляет 90%. Пальцевое ректальное исследование, цистоскопия, колоноскопия, трансуретральная биопсия, лазерная терапия, задержка мочи также могут вызывать более или менее выраженный и длительный подъем уровня ПСА. Влияние этих процедур на уровень ПСА максимально выражено на следующий день после их проведения, причем наиболее значительно – у больных с гипертрофией железы. Исследование ПСА в таких случаях рекомендуется проводить не ранее чем через 7 дней после проведения перечисленных процедур.

Исследование ПСА применяют для диагностики и мониторинга лечения рака предстательной железы, при котором его концентрация увеличивается, а также для мониторинга состояния пациентов с гипертрофией железы в целях как можно более раннего обнаружения рака этого органа. Уровень ПСА выше 4,0 нг/мл обнаруживается примерно у 80 – 90% больных раком и у 20% больных аденомой предстательной железы. Таким образом, повышение уровня ПСА в крови не всегда свидетельствует о наличии злокачественного процесса. В нашей стране у 50% больных доброкачественная гиперплазия предстательной железы сопровождается хроническим простатитом. Увеличение уровня ПСА в крови у больных раком этого органа происходит быстрее, чем у больных с доброкачественной гиперплазией. Уровень общего ПСА более 50 нг/мл указывает на экстракапсулярную инвазию в 80% случаев и поражение регионарных лимфатических узлов у 66% больных раком предстательной железы. Имеется корреляция между уровнем ПСА в крови и степенью злокачественности опухоли. В настоящее время считается,

что увеличение ПСА до 15 нг/мл и выше в месте с низкодифференцированными типом опухоли в 50% случаев указывает на экстракапсулярную инвазию и должно приниматься во внимание при определении объема оперативного вмешательства. При значениях ПСА от 4 до 15 нг/мл частота выявления рака составляет 27 – 33%. Значения ПСА выше 4 нг/мл отмечаются у 63% больных раком предстательной железы в стадии T1 и у 71% больных в стадии T2 [7, с.63].

Мониторинг концентрации ПСА обеспечивает более раннее обнаружение рецидива и метастазирования, чем прочие методы. При этом изменения даже в пределах границ нормы являются информативными. После тотальной простатэктомии ПСА не должен выявляться, его обнаружение свидетельствует об остаточной опухолевой ткани, региональных или отдаленных метастазах. Следует учитывать, что уровень остаточной концентрации лежит в пределах от 0,05 до 0,1 нг/мл, любое превышение этого уровня указывает на рецидив. Уровень ПСА определяют не ранее чем через 60 – 90 дней после операции и в связи с возможными ложноположительными результатами из-за незавершенного клиренса ПСА, присутствующего в крови до простатэктомии.

При эффективной лучевой терапии и уровень ПСА должен снижаться в течение первого месяца в среднем на 50%. Его уровень снижается и при проведении эффективной гормональной терапии. Контроль за уровнем ПСА у больных с леченным раком предстательной железы следует проводить каждые 3 мес, что позволяет своевременно выявить отсутствие эффекта от проводимой терапии.

Определение уровня ПСА в сыворотке применяются для диагностики и мониторинга лечения рака предстательной железы, а также в качестве диспансерного теста у всех мужчин старше 50 лет.

#### 9. Свободный простатический специфический антиген (с ПСА) в сыворотке

Содержание с ПСА в сыворотке в норме составляет более 15% от общего ПСА [7, с.26].

Клиническая ценность определения ПСА в крови значительно возрастает при определении различных его форм, соотношение которых соответствует виду патологического процесса, протекающего в предстательной железе. В сыворотке крови ПСА содержится в двух формах: свободной и связанной с различными антипротеазами. Большая часть ПСА находится в комплексе с  $\alpha$ 1-антихимотрипсином. Незначительная часть ПСА связана с  $\alpha$ 2-макроглобулином и не определяется обычными ИФА методами. Уровень свободного ПСА меняется в зависимости как от индивидуальных особенностей организма, так и от вида заболевания предстательной железы. При раке железы в клетках опухоли не только повышается продукция ПСА, но и значительно возрастает синтез  $\alpha$ 1-антихимотрипсина, в результате чего увеличивается количество связанной и снижается содержание свободной фракции ПСА при увеличении общей концентрации этого антигена. В результате содержание свободной фракции ПСА в сыворотке крови при раке предстательной железы значительно ниже, чем в норме и при доброкачественном процессе. На этом основана дифференциальная диагностика рака и гиперплазии этого органа.

Сущность исследования заключается в параллельном определении общего ПСА и свободной фракции ПСА и расчете процента их соотношения:

$$\frac{\text{Свободный ПСА}}{\text{Общий ПСА}} \times 100\%$$

Определение свободной фракции ПСА показано при увеличении общего ПСА. При значениях этого соотношения ниже 15% требуется проведение УЗИ и биопсии. Если этот показатель выше 15%, необходимы наблюдение и повторное обследование через 6 мес.

Проанализируем алгоритм исследования на онкомаркеры (ОМ).

Специфичность ОМ – процент здоровых лиц и больных с доброкачественными новообразованиями, у которых тест дает отрицательный результат.

Чувствительность ОМ – процент результатов, которые являются истинно положительными в присутствии данной опухоли.

Пороговая концентрация (Cut-off) – верхний предел концентрации ОМ у здоровых лиц и больных незлокачественными новообразованиями.

Факторы, влияющие *in vitro* на уровень ОМ в крови:

- условия хранения сыворотки (нужно хранить в холодильнике);
- время между взятием образца и centrifугированием (не более 1 ч);
- гемолизируемая и катеричная сыворотка (повышается уровень неспецифической ферментативной активности – НСЕ);
- контаминация образца (повышается уровень раково-эмбрионального антигена – РЭА и карбогидратного антигена – СА-19-9);
- прием лекарственных препаратов (повышают уровень простатического антигена – ПСА: аскорбиновая кислота, эстрадиол, ионы 2- и 3-валентных металлов, аналоги гуанидина, нитраты, митамидин).

Факторы, влияющие *in vivo* на уровень ОМ в крови:

- продукция опухоли ОМ;
- выделение в кровь ОМ;
- масса опухоли;
- кровоснабжение опухоли;
- суточные вариации (взятие крови на исследование в одно и то же время);
- положение тела в момент взятия крови;

– влияние инструментальных исследований (реентгенография повышает НС Е, колоноскопия, палъцевое исследование – ПСА; биопсия –  $\alpha$ -фетопротеина – АФП);

– катаболизм ОМ – функционирование почек, печени, холестаза;

– алкоголизм, курение.

Определение ОМ в клинической практике:

– дополнительный метод диагностики онкологических заболеваний в комбинации с другими методами исследований;

– ведение онкологических больных – мониторинг терапии и контроль течения заболевания, и идентификация остатков опухоли, множественных опухолей и метастазов (концентрация ОМ может быть повышена после лечения за счет распада опухоли, поэтому исследование проводить спустя 14 – 21 дней после начала лечения);

– раннее обнаружение опухоли и метастазов (скрининг в группу риска – ПСА и АФП);

– прогноз течения заболевания.

Схема назначения исследований ОМ:

– определить уровень ОМ перед лечением и в дальнейшем исследовать те онкомаркеры, которые были повышены;

– после курса лечения (операции) исследовать через 2 – 10 дней (соответственно периоду полужизни маркера) с целью установления исходного уровня для дальнейшего мониторинга;

– для оценки эффективности проведенного лечения (операции) провести исследование спустя 1 мес;

– дальнейшее изучение уровня ОМ в крови проводить с интервалом в 3 мес в течение 1 – 2 лет, далее с интервалом 6 мес в течение 3 – 5 лет;

– проводить исследование ОМ перед любым изменением лечения;

– определить уровень ОМ при подозрении на рецидив и метастазирование;

– определить уровень ОМ через 3 – 4 нед после первого выявления повышения концентрации.

Для рационального использования опухолевых маркеров необходимо, чтобы получаемая в результате тестирования информация была не только сама по себе корректной, но и представляла практическую ценность, т.е. позволяла выявлять заболевание или оценивать риск его возникновения у относительно здоровых лиц, и/или – помогала врачу поставить больному правильный диагноз, позволяла делать прогностические выводы, помогала контролировать течение заболевания и оценивать эффективность проводимой терапии.

Если в ходе исследования ни одна из перечисленных целей не достигается, исследование можно считать излишним [10, с.19].

К маркерам злокачественного роста относятся вещества разной природы: антигены, гормоны, ферменты, гликопротеины, липиды, белки, метаболиты. Синтез маркеров обусловлен особенностями метаболизма раковой клетки, которые обеспечивают ее автономность, агрессивность роста, способность к метастазированию. Аномальная экспрессия генома – один из основных механизмов продукции маркеров опухолевыми клетками, который обуславливает синтез эмбриональных, плацентарных и эктопических ферментов, антигенов и гормонов. Известен широкий спектр маркеров при различных локализациях рака, однако лишь единичные могут в какой-то мере соответствовать понятию «идеальный маркер».

Диагностическая значимость опухолевого маркера зависит от его чувствительности и специфичности. Пока не существует опухолевых маркеров, отвечающих определению идеальных, т.е. маркеров с почти 100% специфичностью (не обнаруживаемых при доброкачественных заболеваниях и у здоровых людей) и 100% чувствительностью (обязательно выявляемых даже на ранних стадиях развития опухоли).



## ГЛАВА 2. ПРАКТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЗНАЧЕНИЙ ОНКОМАРКЕРОВ

Обследования проводилось скрининговым методом у пациентов ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа».

С целью изучения ранней диагностики онкозаболеваний было проведено исследование по статистическим данным больницы за январь – апрель 2019 года. Всего было обследовано 1155 пациентов в возрасте от 18 до 85 лет. Часть этих исследований были выполнены во время производственной и преддипломной практики.

На сегодняшний день существует множество скрининговых методов, обладающих разной специфичностью и чувствительностью, целью которых является выявление у внешне здоровых лиц протекающих бессимптомно онкологических заболеваний на ранних стадиях развития, а также для исследования рецидивов.

В клинической лаборатории исследовались следующие основные онкомаркеры:

СА 15,3 – для определения рака молочной железы;

Ca125 – в основном для определения аденокарцином яичников;

СА19,9 – для определения рака поджелудочной железы, печени, желудка, толстой и прямой кишки;

СА 72.4 – для определения метастазирования (в основном, в печень);

ПСА-определения рака предстательной железы.

КЭА – карциноэмбриональный антиген – при рецидиве рака прямой и толстой кишки;

ХГ – хорионический гонадотропин. Он является основным маркером хорионэпителиомы (злокачественной опухоли матки) и других трофобластических опухолей.

Цель практического исследования – определение эффективности исследования онкомаркеров – СА125, ПСА, СА15,3, СА19,9, СА72,4, КЭА, ХГ для ранней диагностики онкологических заболеваний.

Материал исследования – сыворотка крови.

Исследование проводилось в течение января-апреля 2019 года на базе областной клинической больницы Святителя Иоасафа в клинической лаборатории среди пациентов, находящихся на стационарном лечении и прошедших диспансеризацию.

Широкое внедрение исследования крови на онкомаркеры может привести к повышению эффективности ранней диагностики рака и, соответственно, к снижению смертности от злокачественных новообразований.

Для анализа использовалась кровь из вены, взятая натощак, через 8 часов после последнего приема пищи, и медицинских манипуляций.

Лабораторное исследование проводилось фотометрическим методом, исследование проводилось на анализаторе: автоматический иммуноферментный анализатор ADALTIS (рисунок 6).

Исследование проводилось с помощью наборов ООО «Хема-Медика».

Нормы при исследовании ОМ представлены в таблице 1.

Таблица 1

Нормальные значения ОМ

| Онкомаркер                          | Норма              |
|-------------------------------------|--------------------|
| Простатоспецифический антиген (ПСА) | не более 4-6 нг/мл |
| Раково-эмбриональный антиген (КЭА)  | не более 5 нг/мл   |
| Хорионический гонадотропин (ХГЧ)    | не более 5 МЕ/мл   |
| СА-125                              | не более 30 МЕ/мл  |
| СА-15-3                             | не более 22 ЕД/мл  |
| СА-19-9                             | не более 40 МЕ/мл  |
| СА72,4                              | до 6,9 ЕД/мл       |

Всего за 4 месяца 2019 год в лаборатории было выполнены 1155 исследований.

Полученные по лаборатории данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Число исследований на ОМ за январь-апрель 2019 года в лаборатории

| Исследуемый ОМ | Число исследований |
|----------------|--------------------|
| СА125          | 138                |
| СА15,3         | 191                |
| СА19,9         | 115                |
| СА72,4         | 349                |
| ПСА            | 141                |
| КЭА            | 108                |
| ХГ             | 113                |
| Всего          | 1155               |

Далее было проанализировано число повышенных результатов (таб. 3).

Таблица 3

Число повышенных результатов исследований на ОМ

| Исследуемый ОМ | Число повышенных результатов | Повышенные результаты в % |
|----------------|------------------------------|---------------------------|
| СА125          | 78                           | 57%                       |
| СА15,3         | 81                           | 42%                       |
| СА19,9         | 64                           | 56%                       |
| СА72,4         | 87                           | 25%                       |
| ПСА            | 88                           | 62%                       |
| КЭА            | 32                           | 30%                       |
| ХГ             | 45                           | 40%                       |
| Всего          | 475                          | 41%                       |

Следовательно, из всех 1155 исследований в 475 случаях были повышены уровни онкомаркеров (рис. 4). Что составило 41% от всех обследованных пациентов.

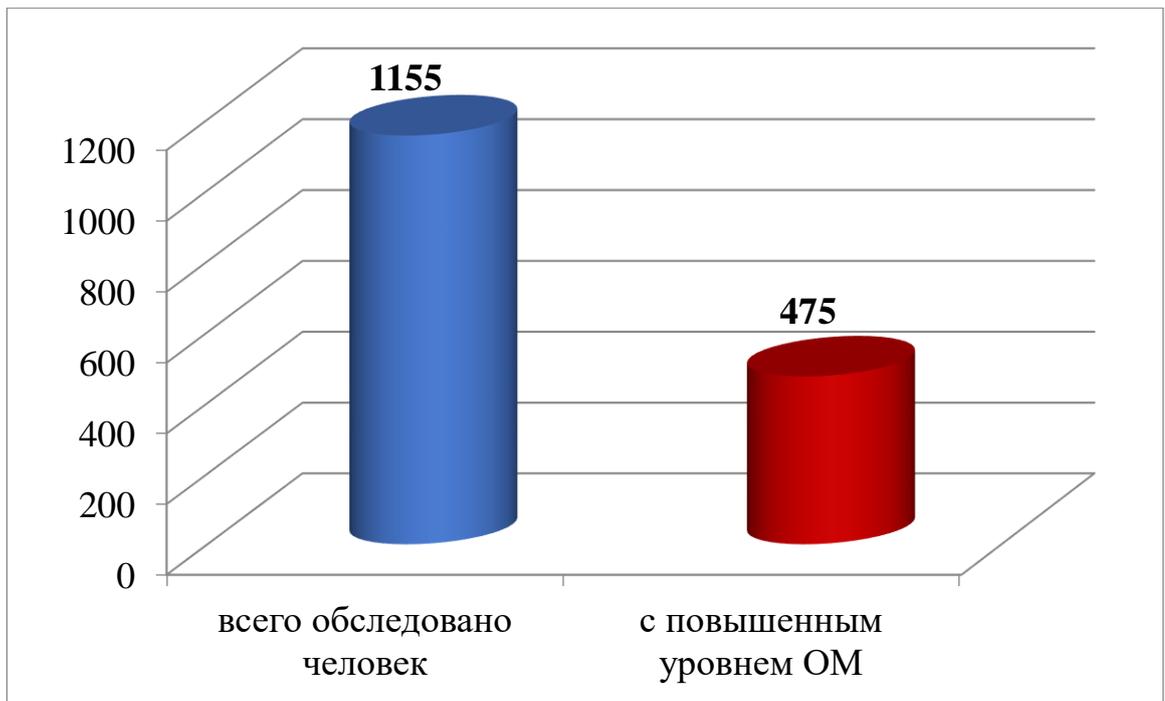


Рис.4. Графическое изображение повышенных результатов исследований на ОМ от общего числа исследований

Более, чем 50% случаев повышены такие онкомаркеры, как СА125, СА19,9 и ПСА.

Общая диаграмма со всеми повышенными результатами представлена на рисунке 5.

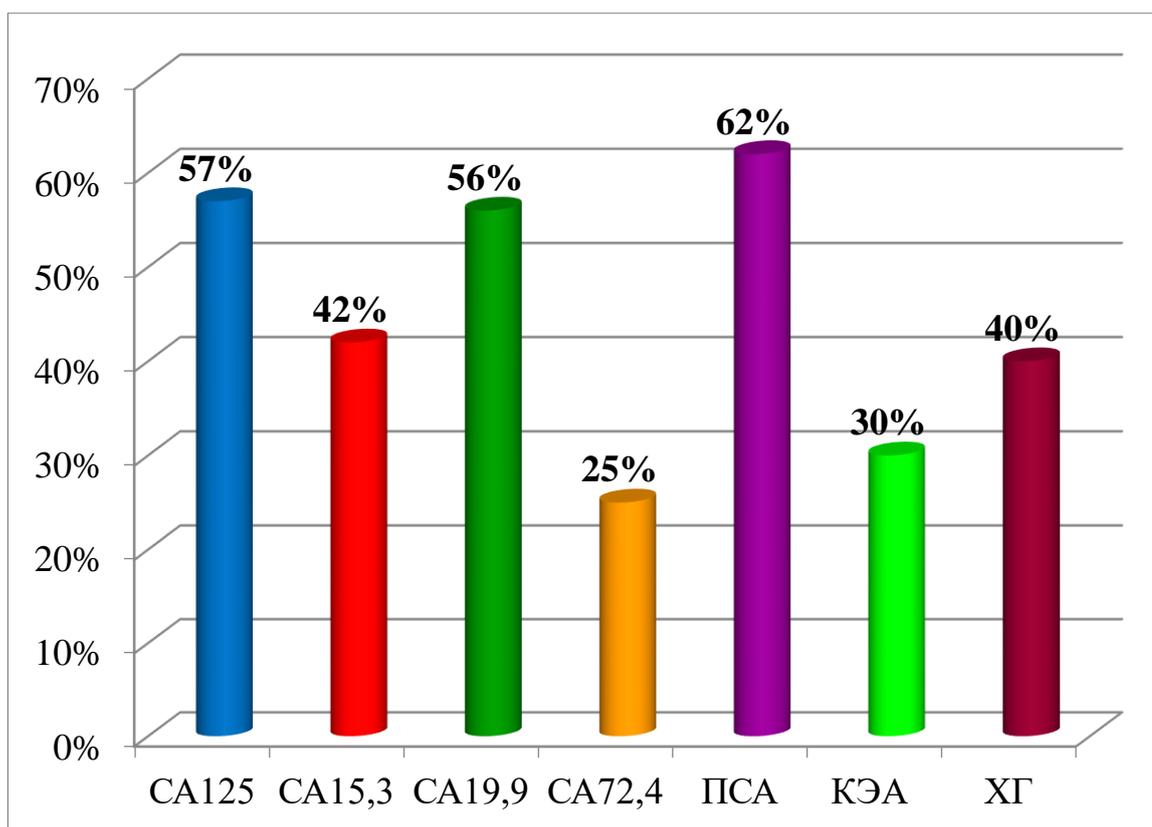


Рис.5. Графическое изображение количества всех повышенных результатов исследования на ОМ

Также было проанализировано распределение повышенных результатов онкомаркеров по возрастам (табл. 4).

Таблица 4

Повышенные уровни онкомаркеров по возрастам

| ОМ     | Всего | 18-30 лет | 31-40 лет | 41-50 лет | 51-60 лет | 61-85 лет |
|--------|-------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Ca125  | 78    | 3         | 35        | 27        | 12        | 1         |
| Ca15.3 | 81    | 5         | 9         | 29        | 21        | 17        |
| CA19,9 | 64    | 1         | 4         | 12        | 29        | 18        |
| CA72,4 | 67    | 1         | 4         | 10        | 37        | 15        |
| ПСА    | 88    | 0         | 7         | 12        | 38        | 31        |
| КЭА    | 32    | 0         | 1         | 4         | 19        | 8         |
| ХГ     | 65    | 1         | 9         | 23        | 16        | 16        |
| Итого  | 475   | 11        | 69        | 117       | 172       | 106       |

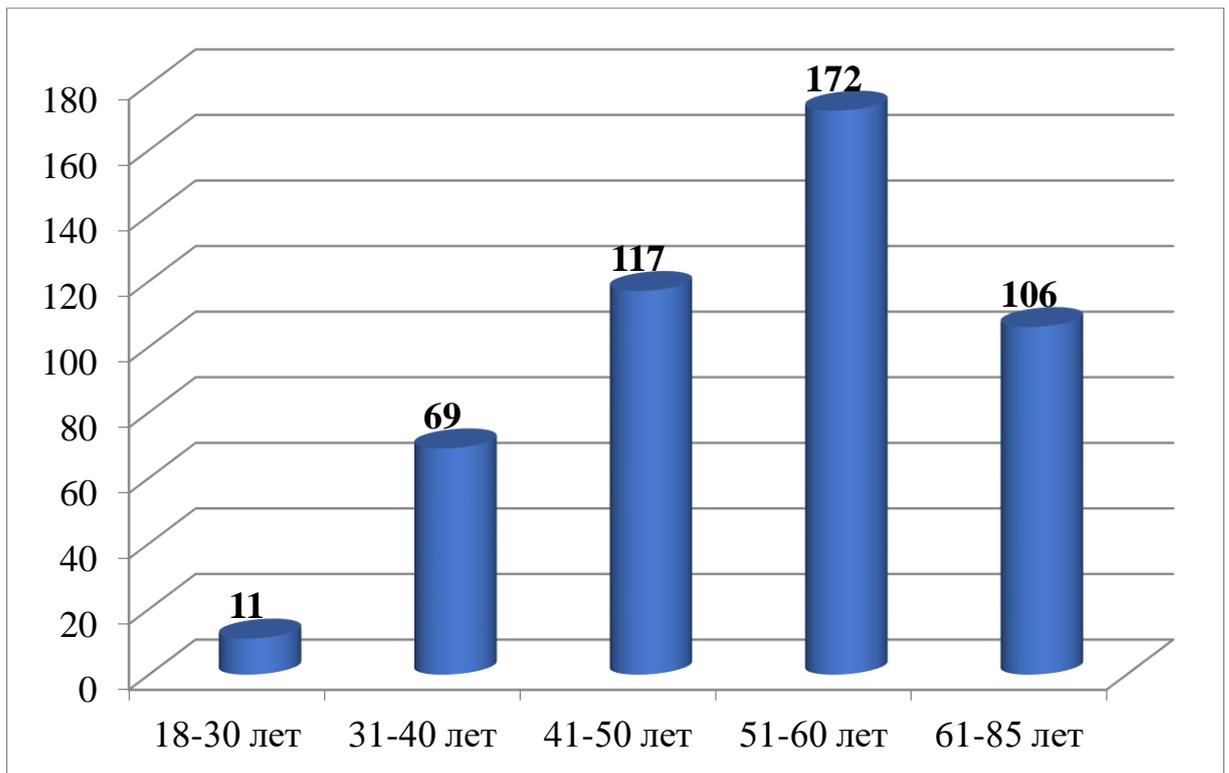


Рис.6. Распределение повышенных значений онкомаркеров по возрастам

На рисунке 6 видно, что в группу повышенного риска по онкозаболеваниям входит работоспособное население 41-60 лет.

Более детальный анализ возрастного распределения онкомаркеров, количество повышенных значений которых превышает 40% представлен на рисунках 7, 8, 9, 10.

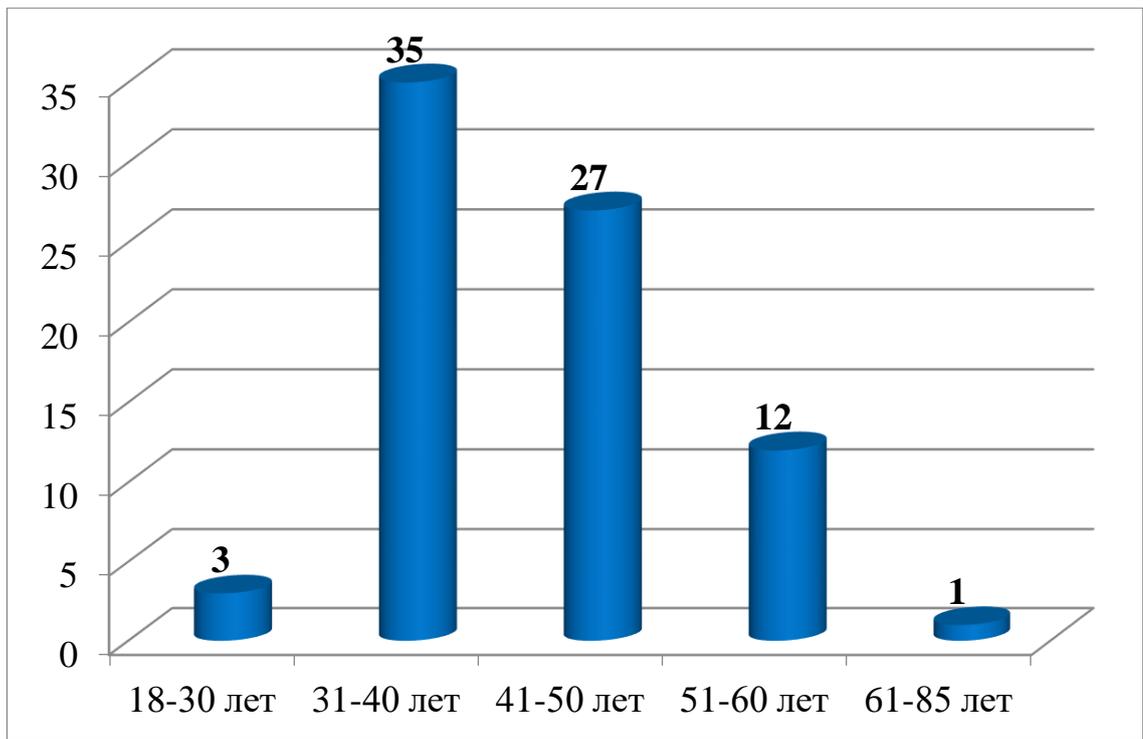


Рис.7. Возрастная диаграмма повышения ОМ СА 125

Как видно из диаграммы, наибольший пик (62 пациентки из 78) повышения онкомаркера СА125 обнаруживается в возрасте 31-50 лет. При этом диагноз аденокарцинома яичников гистологически подтвержден лишь у 15 пациенток. Такое расхождение иммунологических и гистологических данных объясняется низкой специфичностью иммунологического теста СА125.

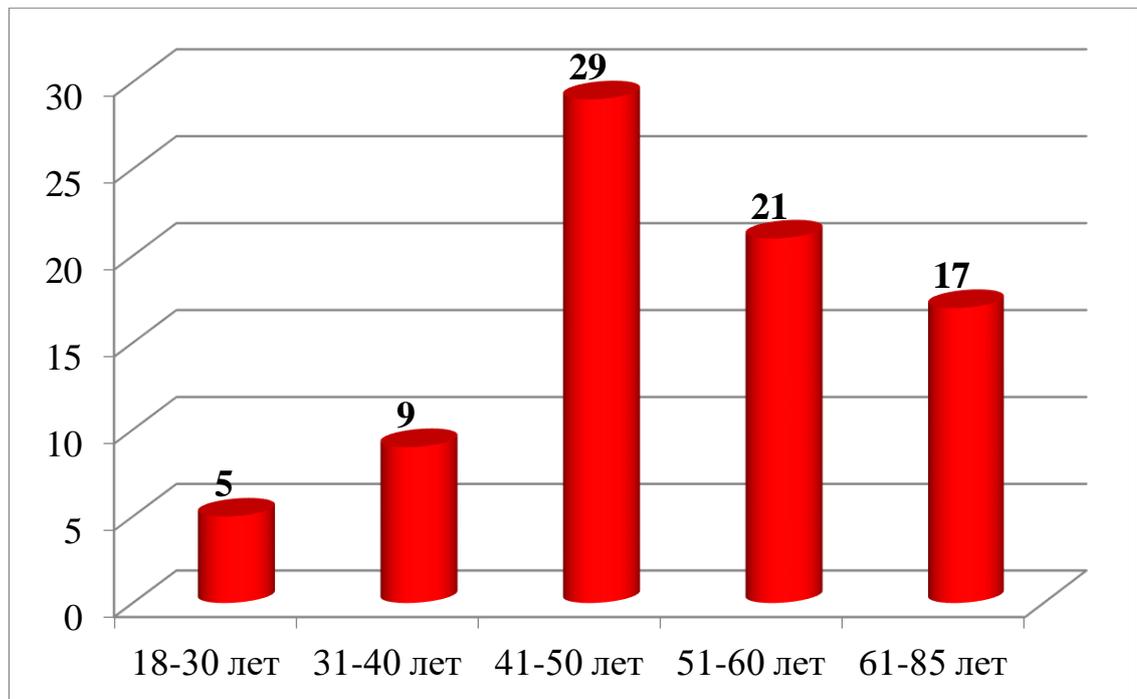


Рис.8. Распределение повышения уровня ОМ СА15.3 по возрастам

У 50 пациенток в возрасте от 41 до 60 лет повышен онкомаркер СА15.3. Именно в этом возрасте у женщин наблюдается возрастное снижение гормональной активности. В результате гормональных сдвигов чаще возникает онкологическая патология молочных желез.

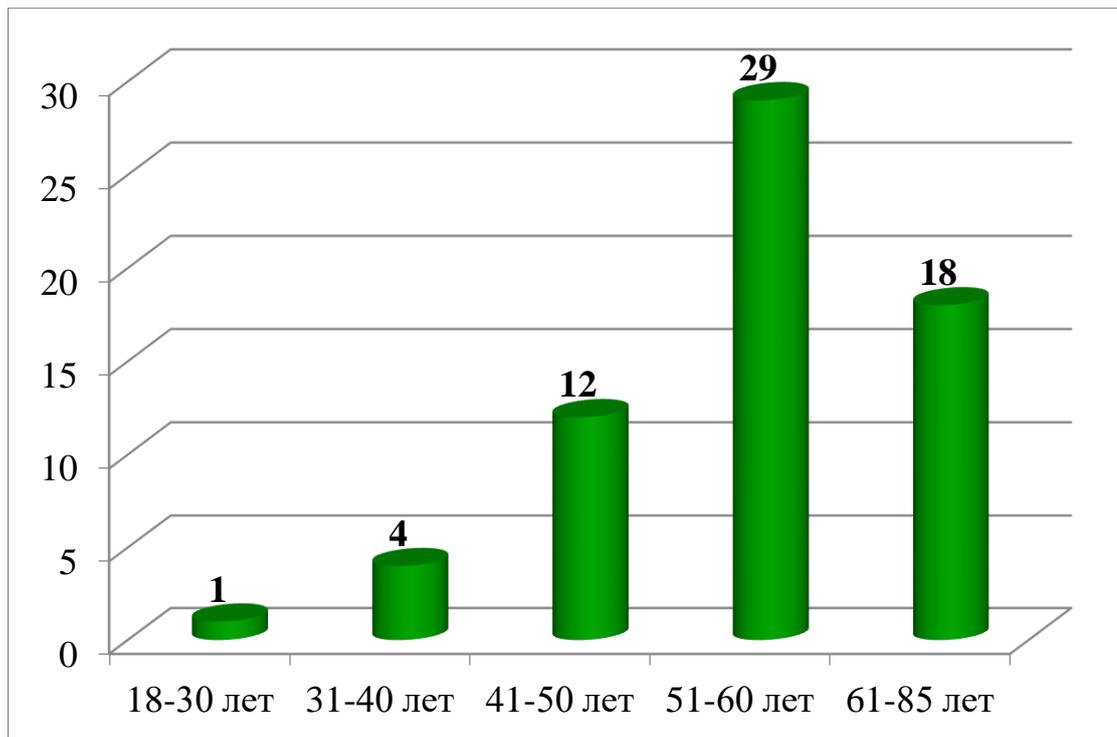


Рис.9. Распределение повышения уровня ОМ СА19,9 по возрастам

Максимальное количество пациентов с повышенным уровнем СА19,9 приходится на возрастную группу 51-60 лет. У 20 пациентов из 29 этой группы подтвердился либо уже выставлен один из диагнозов: рак поджелудочной железы, печени, желудка, толстой или прямой кишки.

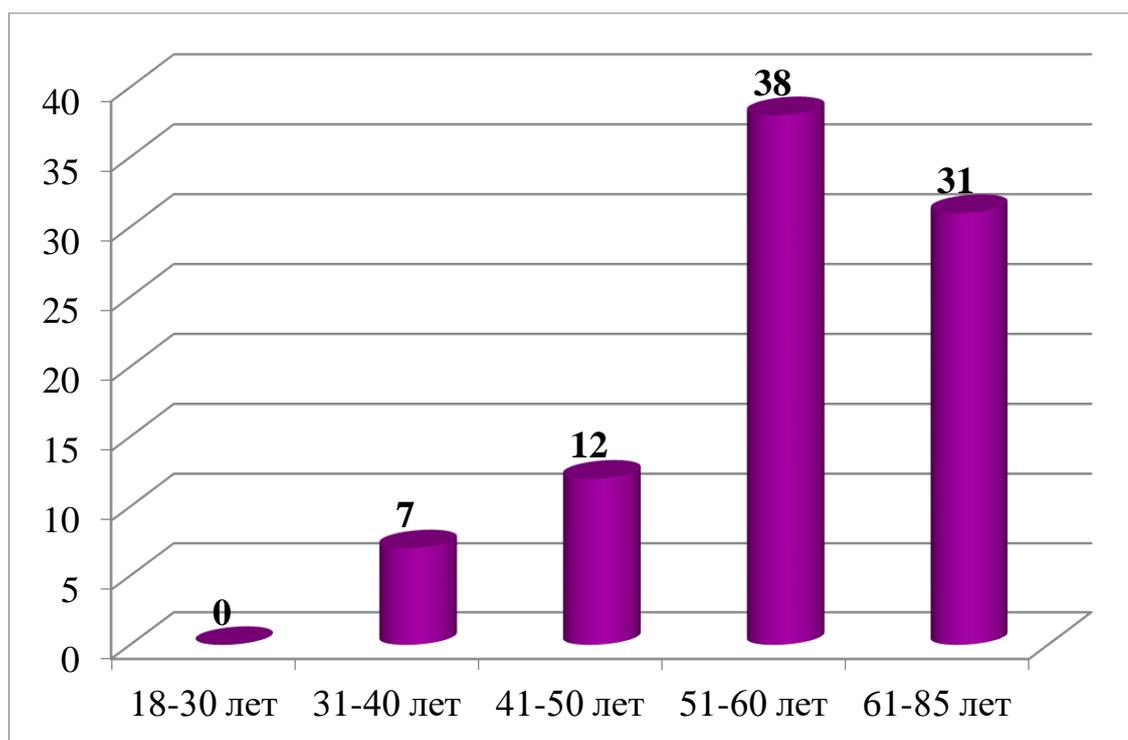


Рис.10. Распределение повышения уровня ПСА по возрастам

Практически у всех мужчин с повышенным значением ПСА подтвердился диагноз простатит или рак предстательной железы. Высокая специфичность этого теста дает возможность наиболее быстро и точно поставить диагноз.

Таким образом, роль и значение онкомаркеров для ранней диагностики рака в современной онкологической клинике трудно переоценить. Расходы на эти хорошо зарекомендовавшие себя исследования в условиях дефицита ресурсов в онкологии вполне оправданы.

При этом, повышенное значение онкомаркера не является подтверждением онкологической патологии у пациента. Нужно учитывать различную специфичность тестов и влияние на результаты различных факторов

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Раковые заболевания – вторая после заболеваний сердечно-сосудистой системы причина смерти людей во всем мире, а их этиология до сих пор ясна не до конца. Следовательно, необходимо найти такой метод диагностики, который позволил бы выявить раковую опухоль на ранней стадии, когда клинически заболевание никак себя не проявляет. Пока такого метода не найдено, но имеется комплекс мер, позволяющих диагностировать опухоль ранней стадии. Немаловажную роль в таком комплексе играет анализ на онкомаркеры.

Онкомаркеры редко применяются для скрининга клинически бессимптомных групп людей. Большее распространение они получили в мониторинге групп риска и находящихся на лечении пациентов для прогнозирования терапии.

В настоящее время продолжается поиск «идеального» онкомаркера, обладающего стопроцентной чувствительностью и специфичностью и способного определить злокачественную опухоль на ранней стадии.

Особенностью раннего выявления онкологических заболеваний является скрининг: целенаправленное проведение осмотров населения с целью выявления опухоли. Выявленные на профосмотре лица с подозрением на раковое заболевание подлежат быстрому обследованию и уточнению диагноза.

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Согласно данным медицинской литературы – онкозаболевания, как причина смертности, стоят на втором месте после сердечно-сосудистой патологии. По статистическим данным среди злокачественных новообразований наиболее часто встречаются: рак легкого – 27%, рак молочной железы – 18%, колоректальные опухоли – 12%.

2. Онкомаркеры – это специфические белки, продуцируемые опухолевыми клетками, содержание которых в крови коррелирует с наличием или прогрессирующим ростом злокачественной опухоли. В настоящее время нет "идеального" маркера со 100% специфичностью (т.е. не обнаруживающегося у здоровых) и 100% чувствительностью (т.е. обязательно выявляемого у всех больных даже в начальной стадии рака).

3. Некоторые опухолевые процессы могут встречаться в определенных возрастных категориях, что подтверждается повышением уровня специфических онкомаркеров.

4. На результат анализа специфических онкомаркеров могут влиять различные факторы: неправильное взятие крови на исследование, курение или употребление алкоголя пациентом, прием некоторых лекарств.

### **Рекомендации**

Кровь для исследования на онкомаркеры следует сдавать:

- утром – с 8:00 до 10:00;
- натощак;
- исключить прием алкоголя накануне сдачи крови;
- исключить курение табака в день сдачи крови;
- кровь берется в вакуумную пробирку, предназначенную для биохимических или иммунологических исследований;
- не позднее, чем через 2 часа после взятия крови следует отделить сыворотку;
- допускается однократное замораживание сыворотки крови при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ .

Следует правильно интерпретировать полученные результаты:

- повышенный результат исследования не является основанием для постановки диагноза «рак»;
- нормальный результат анализа не исключает онкологической

патологии.

Современные методы лабораторного исследования онкомаркеров являются мощным диагностическим инструментом для своевременного выявления онкологической патологии, для определения на дооперационном этапе стадии опухолевого процесса, эффективного проведения малоинвазивных лечебных вмешательств.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Вельшер, Л.З. и др. Онкология: учебник для вузов / Л.З. Вельшер, Е.Г. Матякин, Т.К. Дудицкая. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 512 с.
2. Ганцев, Ш.Х. Онкология / Ш.Х. Ганцев. – М.: МИА, 2014. – 516 с.
3. Давыдов, М.И. Онкология: Учебник / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 920 с.
4. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2014 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель. – М.: Издательская группа РОНЦ, 2015. – 226 с.
5. Заридзе, Д.Г. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований населения / Д.Г. Заридзе // Российский онкологический журнал. – 2016.- № 5.- С.5-14.
6. Камышников, В.С. Методы клинических лабораторных исследований / В.С. Камышников. – Минск: Белорусская наука, 2015. – 776 с.
7. Клиническая онкология. Избранные лекции / Под ред. Л Вельшер. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2016. – 309 с.
8. Назаренко, Г.И., Кишкун, А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И.Назаренко, А.А.Кишкун. – М.: Медицина, 2017. – 544 с.
9. Организация онкологической службы в России / Под редакцией В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Б.Н. Ковалева. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологии, 2017. – 663 с.
10. Федеральная служба государственной статистики [Электронный документ]. – Режим доступа: <http://www.gks.ru/>
11. Черенков, В.Г. Клиническая онкология / В.Г. Черенков. – М.: Медицинская книга, 2017. – 432 с.