



УДК 614.7+251:315:002.6

ИНФОРМАТИВНОСТЬ БИОМАРКЕРОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НА ИНДИВИДУАЛЬНОМ УРОВНЕ

С.Н. ГОНТАРЕВ¹
Л.В. ШУЛЬГА¹
А.П. ЯКОВЛЕВ¹
В.Н. МИШУСТИН²

¹⁾ Юго-Западный государственный университет, г. Курск

²⁾ Курский государственный медицинский университет

e-mail: Nikiti4007@yandex.ru

Для совершенствования диагностики и индивидуального прогнозирования рака органов желудочно-кишечного тракта определена информативность показателей общего и биохимического анализа крови, опухолевых маркеров. Установлена высокая информативность СА-19-9, СА-242. Опухолевый процесс в органах желудочно-кишечного тракта сопровождается также изменением корреляционных связей изученных параметров крови и канцер-антигенов. Выявлена наивысшая прогностическая значимость увеличения палочкоядерных нейтрофилов, гипопротейнемии, повышения СА-19-9 и СА-242. Данные показатели рекомендуется применять для индивидуального прогнозирования злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: рак органов желудочно-кишечного тракта, биомаркеры рака желудочно-кишечного тракта, математическое прогнозирование, информативность крови, информативность опухолевых маркеров.

Злокачественные новообразований (ЗНО) органов желудочно-кишечного тракта являются одной из причин высокой смертности населения в различных странах мира [9, 11, 12]. Высокая смертность при данной онкопатологии во многом связана с поздней диагностикой из-за отсутствия специфических изменений и тестов. Для улучшения диагностики и прогнозирования ЗНО желудочно-кишечного тракта предлагается использовать биологические маркеры [5, 8]. Однако лишь единичные публикации посвящены исследованию сывороточных маркеров у больных с ЗНО желудочно-кишечного тракта. Нуждаются в уточнении взаимосвязи, параметры информативности и прогностической значимости различных биологических маркеров, необходимые для выполнения индивидуального прогнозирования рака желудочно-кишечного тракта.

В данном исследовании проведено многоплановое обследование 76 больных с ЗНО желудочно-кишечного тракта (основная группа) и 30 здоровых лиц (контрольная группа). Исследование клинического и биохимического состава крови проводилось по общепринятой методике с помощью анализаторов Quintus (Швеция) и ROKI (Швейцария). Содержание опухолевых маркеров в сыворотке крови оценивали посредством иммуноферментного метода с использованием наборов CanAg (Швеция). При обработке данных применялся корреляционный метод и расчет информативности Кульбака [3].

Исследование параметров периферической крови у больных со ЗНО желудочно-кишечного тракта в сравнении с группой здоровых лиц (контроль) выявило достоверное снижение среди онкобольных содержания эритроцитов, гемоглобина, лимфоцитов и повышение уровня общего числа лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов (табл. 1). Особенно резкие сдвиги у пациентов с раком желудочно-кишечного тракта характерны для уровня гемоглобина, лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов. Это подтверждается также результатами определения информативности Кульбака.

Показатели клеточного состава периферической крови при ЗНО желудочно-кишечного тракта характеризуются колебанием меры информативности от 0,16 до 10,80. Наивысшее значение информативности среди показателей крови присуще содержанию гемоглобина. На второй и третьей позиции по степени информативности находятся соответственно уровень общего числа лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов. Другие показатели крови имеют низкую информативность.

Таблица 1

Содержание и информативность клеток периферической крови у больных с раком желудочно-кишечного тракта (M±m)

Название показателя, единица измерения	Больные со ЗНО	Контроль	Информативность Кульбака
Эритроциты, ×10 ¹² /л	3,5±0,08*	4,9±0,05*	1,69
Гемоглобин, г/л	109,2±1,5*	137,4±1,3*	10,80
Цветной показатель	0,92±0,02	1,0±0,03	–
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	8,6±0,05*	4,6±0,06*	7,65
Эозинофилы, %	2,4±0,22	2,1±0,13	–
Палочкоядерные, %	11,4±0,1*	3,4±0,03*	4,73
Сегментоядерные, %	55,6±1,5	59,3±1,4	–
Лимфоциты, %	23,4±1,8*	33,4±2,1*	0,87
Моноциты, %	7,2±0,3*	1,8±0,2*	0,16

* Различие достоверно.

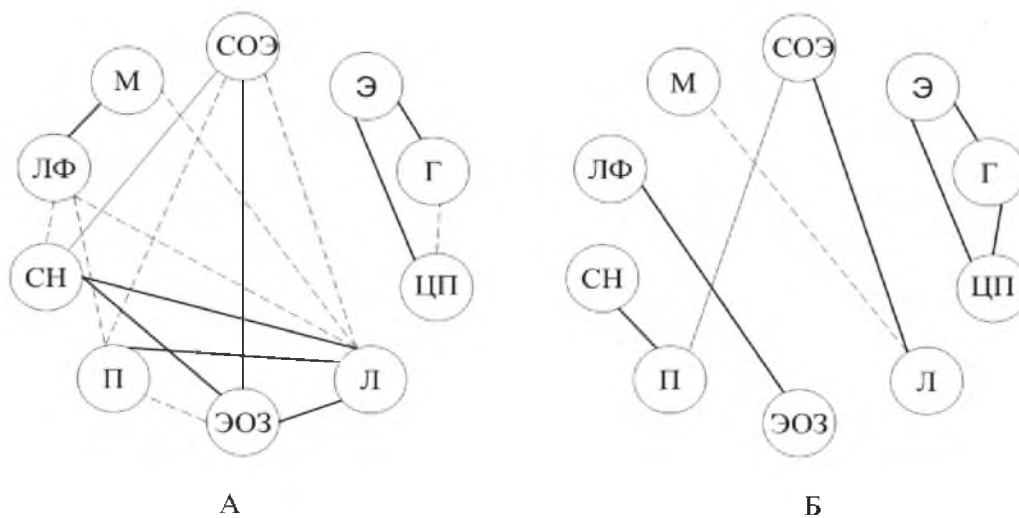


Рис. 1. Корреляционные модели показателей крови у больных со ЗНО желудочно-кишечного тракта (А) и у здоровых лиц (Б):
 Э – эритроциты, Г – гемоглобин, ЦП – цветной показатель, Л – лейкоциты, ЭОЗ – эозинофилы, П – палочкоядерные, СН – сегментоядерные нейтрофилы, ЛФ – лимфоциты, М – моноциты, СОЭ – скорость оседания эритроцитов;
 ——— прямая достоверная зависимость,
 - - - - - обратная достоверная зависимость

Проведение корреляционного анализа и построение корреляционной модели взаимосвязей показателей крови у больных с раком желудочно-кишечного тракта выявило практически равное количество случаев статистически достоверной связи как с прямой, так и с обратной зависимостью (рис. 1). Прямая корреляционная связь установлена между показателями красной крови, за исключением связи гемоглобина и цветного показателя. Положительная значимая связь характерна для СОЭ и эозинофилов, СОЭ и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов, лейкоцитов и эозинофилов, лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов. Наибольшее число обратных связей при раке органов желудочно-кишечного тракта установлено для СОЭ и



лейкоцитов с другими клетками периферической крови. Следует отметить, что корреляционная модель больных ЗНО желудочно-кишечного тракта характеризуется более системными сдвигами при опухолевом росте, чем у здоровых лиц, и принципиально отличается от больных контрольной группы. В контроле количество связей между исследуемыми показателями крови значительно меньше. Положительные связи существуют между эритроцитами, гемоглобином и цветным показателем; СОЭ, лейкоцитами и палочкоядерными нейтрофилами. Отрицательная достоверная зависимость имеется между эозинофилами и лимфоцитами, СОЭ и лейкоцитами.

Количество дифференцировочных и активационных маркеров периферической крови при раке яичника существенно повышается [1]. При этом наиболее высокие показатели активационных маркеров наблюдались на поздних стадиях опухолевого процесса и прежде всего уровень CD₂₅. Количество лимфоцитов крови у больных раком желудка, толстой кишки и легких на IV стадии достоверно снижается в связи с подавлением лимфоцитопоза не только вследствие раковой, но и воспалительной интоксикации [7]. Одновременно у онкологических больных снижается адгезивная способность нейтрофилов периферической крови при раке пищевода до 35,46%, при раке легких – до 51,90% против 72,35% у доноров. Достоверные различия обнаружены у больных со ЗНО желудка и здоровых лиц в отношении интерлейкинов-6, 4, 2, 12 и 13 [2]. Онкологические больные отличаются отсутствием в крови интерлейкинов-12, достоверно низкими концентрациями интерлейкинов-4, 13, повышенным содержанием интерлейкинов-6, 2.

Среди основных биохимических параметров крови (табл. 2) обнаружены достоверные изменения большинства показателей у больных с ЗНО органов желудочно-кишечного тракта. Так, зарегистрировано репрезентативное снижение содержания общего белка, общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, натрия. Напротив, при развитии опухоли в желудочно-кишечном тракте уровень мочевины и креатинина существенно увеличился.

Таблица 2

**Показатели биохимии крови и их информативность
у больных основной и контрольной групп (M±m)**

Показатель	Основная группа	Контроль	Информативность Кульбака
Общий белок, г/л	48,7±2,1*	63,4±1,7*	0,79
Мочевина, ммоль/л	16,7±1,6*	3,4±0,3*	0,73
Креатинин, мкмоль/л	45,3±2,5*	28,6±0,4*	0,06
Билирубин общий, мкмоль/л	9,8±0,03*	12,2±0,5*	0,16
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	7,2±0,3*	11,7±0,8*	0,26
Аспаратаминотрансфераза, ЕД/л	8,7±0,2*	10,4±0,5*	0,42
Калий, ммоль/л	3,6±0,1	3,8±0,2	–
Натрий, ммоль/л	131,4±1,8*	141,7±3,1*	0,29

* Различие достоверно.

Оценка информативности биохимических показателей крови свидетельствует, что из рассмотренных параметров высокой информативностью обладает только уровень белка в крови. Большинство же биохимических параметров крови, отражающих различные звенья метаболических процессов, ферментативной активности и электролитного обмена, обладают низкой информативностью. Крайне низкая информативность отмечается для содержания в крови креатинина и общего билирубина. Следовательно, биохимические показатели крови, за исключением уровня общего белка, не могут быть рекомендованы для диагностики ЗНО желудочно-кишечного тракта.

Построение корреляционных моделей (рис. 2), учитывающих только достоверные связи между изучаемыми показателями биохимии крови, указывает на существенное различие данных моделей в основной и контрольной группах в числе обратных и прямых связей. У пациентов с раком органов желудочно-кишечного тракта значительно выше не только общее количество корреляционных связей, но и число связей с обратной зависимостью. Обратная связь выявлена между общим белком, мочевиной, креатинином; мочевиной и аспаратаминотрансферазой; билирубином общим и калием; аланинаминотрансферазой, калием и натрием; натрием и общим белком. Положи-

тельная зависимость установлена для мочевины и креатинина; креатинина и аланинаминотрансферазы; билирубина общего и натрия; аспаратаминотрансферазы, общего белка и калия; калия и натрия.

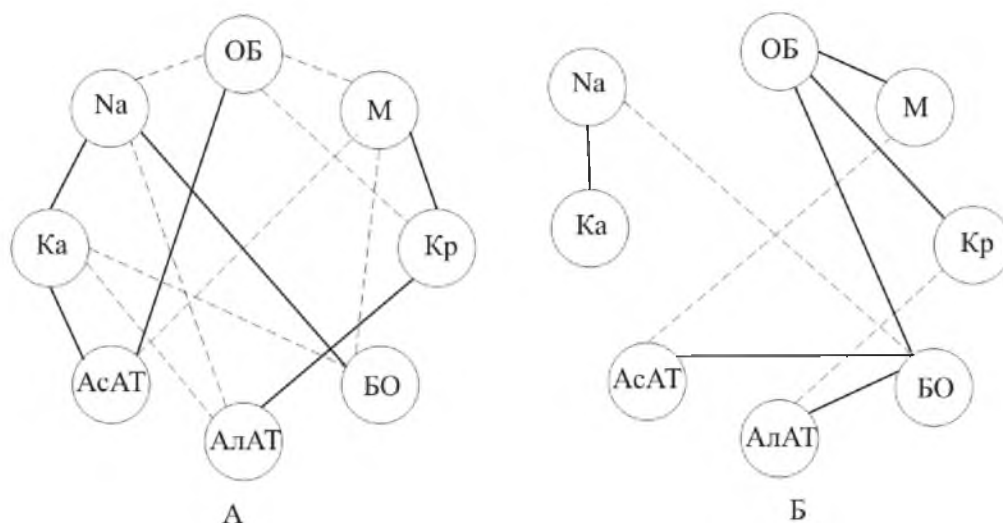


Рис. 2. Корреляционные модели основных биохимических показателей крови у пациентов с раком органов желудочно-кишечного тракта (А) и в контроле (Б):
 ОБ – общий белок, М – мочевина, Кр – креатинин, БО – билирубин общий, АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспаратаминотрансфераза, Ка – калий, Na – натрий;
 ——— прямая достоверная зависимость,
 - - - - - обратная достоверная зависимость

В контрольной группе наблюдается доминирование случаев с прямой зависимостью. Последняя присуща уровню общего белка, мочевины, креатинина, билирубина общего; билирубина общего, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы; калия и натрия. Обратная зависимость выявлена между мочевиной и аспаратаминотрансферазой; натрием и билирубином общим; креатинином и аланинаминотрансферазой.

Экспрессия опухолевых маркеров в сыворотке крови больных ЗНО желудочно-кишечного тракта значительно превышает среднеарифметические значения в контроле (табл. 3). Исключение составляет α-фетопротеин, экспрессия которого достоверно выше у здоровых лиц. В отношении других четырех онкоантигенов различия в среднеарифметическом содержании также являются репрезентативными. Особенно существенным превышением отличается содержание в сыворотке крови онкологических больных раковоэмбрионального антигена. Обращает на себя внимание высокое значение дискриминационной концентрации СА-19-9 и СА-242.

Таблица 3

Содержание опухолевых маркеров в сыворотке крови больных раком желудочно-кишечного тракта (M±m)

Опухолевый маркер	Основная группа	Контрольная группа	Информативность Кульбака
Раковоэмбриональный антиген, мкг/л	6,8±0,8*	1,3±0,2*	5,14
Нейроспецифическая энзолаза, мкг/л	10,6±1,1*	4,2±0,4*	3,18
СА-19-9, ЕД/мл	39,4±1,5*	9,3±0,3*	59,87
СА-242, ЕД/мл	25,2±2,1*	8,2±0,3*	49,76
α-фетопротеин, мкг/л	0,5±0,02*	1,6±0,1*	5,84

* Различие достоверно

Среди рассмотренных онкоантигенов высокой информативностью обладают СА-19-9 и СА-242. Практически одинаковая мера информативности установлена для повышения экспрессии в крови раковоэмбрионального антигена и снижения



α -фетопротеина. Наиболее низкий показатель информативности Кульбака выявлен для нейроспецифической энолазы.

Корреляционные модели, выполненные для сравниваемых групп, по рассматриваемым опухолевым маркерам также существенно различаются (рис. 3). Корреляционная модель онкоантигенов у больных раком желудочно-кишечного тракта характеризуется большим количеством связей, нежели в контрольной группе. Все корреляционные связи в основной группе прямые. Они установлены между раковоэмбриональным антигеном, нейроспецифической энолазой, СА-242, СА-19-9; СА-242 и СА-19-9. У здоровых людей прямая связь выявлена только между СА-242, СА-19-9; раковоэмбриональным антигеном и α -фетопротеином.

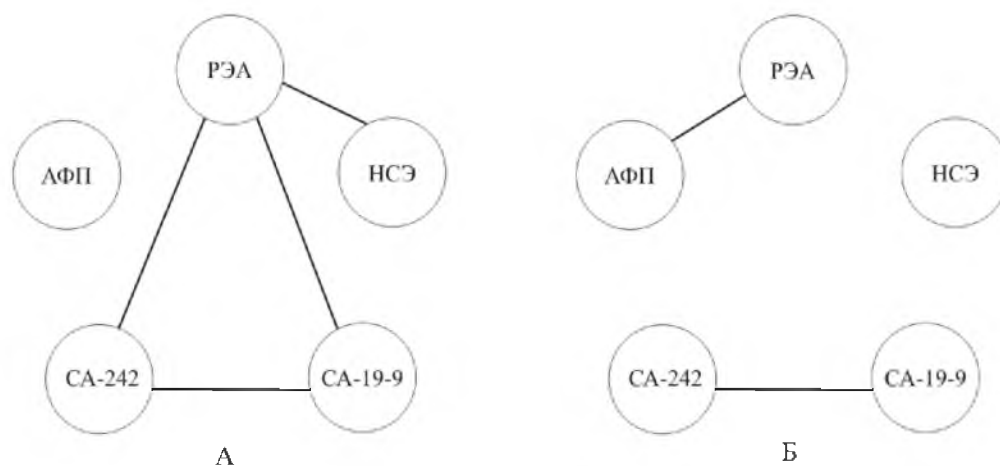


Рис. 3. Корреляционные модели опухолевых маркеров сыворотки крови в основной (А) и контрольной (Б) группах:

РЭА – раковоэмбриональный антиген, НСЭ – нейроспецифическая энолаза,
АФП – α -фетопротеин;
— прямая достоверная зависимость,
----- обратная достоверная зависимость

Для диагностики рака желудка чаще всего используются маркеры СА-72-4, раковоэмбриональный антиген и СА-19-9 [4, 8, 10]. При первичном образовании у больных с верифицированным раком желудка все эти опухолевые маркеры могут быть отрицательными или незначительно повышенными, хотя описаны отдельные случаи, когда у пациентов с высокими значениями опухолевых маркеров выявляли ранний рак желудка в преκлинической фазе и специалисты ставили диагноз лишь после этих результатов [6]. Из указанных выше маркеров СА-72-4 отличается наибольшей чувствительностью и специфичностью. Раковоэмбриональный антиген и СА-19-9 имеют сходную специфичность [8]. При этом у больных раком желудка более специфичным онкоантигеном оказался СА-19-9 (у 73%), а у больных раком кишечника – СА-242 и раковоэмбриональный антиген (у 75% и 67% соответственно). При раке желудка с отдаленными метастазами уровень онкомаркеров повышается [10]. Имеются данные о том, что анализ раковоэмбрионального антигена в желудочном соке может быть полезен для выявления пациентов с высоким риском рака желудка.

Определяющим опухолевым маркером при раке толстой кишки считается раковоэмбриональный антиген [8, 10] и комплиментарный маркер СА-19-9 [6]. Изменения уровня раковоэмбрионального антигена зависят от стадии болезни и у больных с колоректальным раком I, II, III, IV стадии соответственно составили 3, 25, 45 и 65 % [8]. Значительное и резкое повышение уровня раковоэмбрионального антигена (до 10-20 нг/мл) свидетельствует о высокой вероятности раковой опухоли. Кроме того, у больных с высоко- и умереннодифференцированной аденокарциномой уровень экспрессии и частота обнаружения раковоэмбрионального антигена, СА-19-9 и СА-242 достоверно выше, чем у пациентов с низкодифференцированными опухолями.

Для биологических маркеров, имеющих достоверные различия в уровне в основной и контрольной группах, рассчитаны прогностические коэффициенты, поло-



женные в основу индивидуального прогнозирования риска развития ЗНО органов желудочно-кишечного тракта. Для показателей периферической крови величина прогностических коэффициентов составила:

- снижение числа эритроцитов ниже $3,5 \times 10^{12}/л$ (-1,17);
- снижение гемоглобина менее 109,2 г/л (-1,83);
- повышение лейкоцитов более $8,6 \times 10^9/л$ (-1,44);
- увеличение палочкоядерных нейтрофилов свыше 11,4% (-3,78);
- уменьшение лимфоцитов менее 23,4% (-1,25);
- повышение моноцитов более 7,2% (-0,45).

Общая сумма прогностических коэффициентов при указанных изменениях показателей периферической крови составляет (-9,92). Наибольшее прогностическое значение в этой группе биологических маркеров имеет увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов, а наименьшее – повышение количества моноцитов. Приблизительно одинаковой прогностической значимостью обладают уровень эритроцитов и лимфоцитов.

Несколько ниже общее значение прогностических коэффициентов для показателей биохимии крови, равное (-7,59). При этом для отдельных биохимических параметров прогностические коэффициенты распределились следующим образом:

- гипопроотеинемия ниже 48,7 г/л (-3,16);
- повышение мочевины свыше 16,7 ммоль/л (-1,32);
- повышение креатинина более 45,3 мкмоль/л (-0,32);
- снижение общего билирубина менее 9,8 мкмоль/л (-0,52);
- уменьшение аланинаминотрансферазы ниже 7,2 ЕД/л (-0,59);
- снижение аспартатаминотрансферазы до 8,7 ЕД/л (-0,71);
- уменьшение натрия до 131,4 ммоль/л (-0,97).

Как видно, наибольшая прогностическая значимость присуща гипопроотеинемии и мочеvine. Другие биохимические показатели имеют низкую прогностичность.

Среди онкомаркеров ЗНО желудочно-кишечного тракта прогностические коэффициенты равны:

- повышение раковоэмбрионального антигена более 6,8 мкг/л (-0,86);
- повышение нейроспецифической эналазы выше 10,6 мкг/л (-0,74);
- увеличение СА-19-9 более 39,4 ед/мл (-3,17);
- увеличение СА-242 более 25,2 ед/мл (-2,80);
- снижение α -фетопротеина до 0,5 мкг/л (-1,08).

Общая сумма прогностических коэффициентов онкомаркеров составляет (-8,65), а наибольшей величиной обладают СА-19-9 и СА-242.

Среди изученных биологических маркеров ЗНО желудочно-кишечного тракта наибольшей информативностью обладают СА-19-9, СА-242. Корреляционные модели биомаркеров в основной и контрольной группах существенно различаются. Высокой прогностической значимостью развития ЗНО органов желудочно-кишечного тракта отмечаются увеличение палочковых нейтрофилов свыше 11,4%, гипопроотеинемия ниже 48,7 г/л, увеличение СА-19-9 более 39,4 ед/мл и СА-242 свыше 25,2 ед/мл, что следует учитывать при выполнении прогнозирования данной онкопатологии.

Литература

1. Антонеева, И. И. Дифференцировочные и активационные маркеры лимфоцитов периферической крови больных раком яичников в динамике опухолевой прогрессии / И. И. Антонеева // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 649-652.
2. Бухтояров, О. В. Гипносуггестивная коррекция иммунного статуса больных со ЗНО / О.В. Бухтояров, В. С. Кожевников, Д. М. Самарин и др. // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53, № 6. – С. 699-703.
3. Гублер, Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. – Л., 1978. – С. 117-120.
4. Кадагидзе, З. Г. Основные опухолевые маркеры / З. Г. Кадагидзе, В. М. Шелепова // Проблемы клинической медицины. – 2008. – № 2. – С. 10-17.
5. Лазарев, А. Ф. Профилактика злокачественных опухолей / А. Ф. Лазарев // Проблемы клинической медицины. – 2007. – № 3 – С. 10-20.



6. Мерабишвили, В. М. Методические подходы к оценке риска возникновения опухолей и анализа онкологической ситуации на популяционном уровне / В. М. Мерабишвили // Медицинский академический журнал. – 2007. – Т. 7, № 3. – С. 18-43.
7. Островский, В. К. Некоторые показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации при злокачественных опухолях / В. К. Островский, Л. А. Кишенина, Н. С. Плаксина и др. // Вопросы онкологии. – 2005. – Т. 51, № 5. – С. 567-570.
8. Скворцов, С. В. Опухолевые маркеры в клинической практике / С. В. Скворцов // Военно-медицинский журнал. – 2006. – № 8. – С. 35-42.
9. Уханов, А. П. Рак желудка при первично-множественных злокачественных опухолях у больных старших возрастных групп / А. П. Уханов, М. М. Мергенов, А. И. Игнатъев, И. В. Малюшенко // Российский онкологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 40-43.
10. Шелепова, В. М. Молекулярные маркеры злокачественных опухолей / В. М. Шелепова, З. Г. Кадагидзе, В. Е. Шевченко, А. В. Лиштенштейн // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2008. – № 4. – С. 2-5.
11. Maso, L. D. Incidence of primary liver cancer in Italy between 1988 and 2002: An ageperiod-cohort analysis / L. D. Maso, M. Lise, P. Zambon et al // European Journal of Cancer. – 2008. – Vol. 44, № 2. – P. 285-292.
12. Zlobec, I. Multitimer Phenotype Predicts Adverse Survival in Patients With Lymph Node-negative Colorectal Cancer / I. Zlobec, P. Minoo, D. Baumhoer et al // Cancer. – 2008. – Vol. 112, № 3. – P. 495-502.

INFORMATIVE BIOMARKERS OF MALIGNANT NEOPLASMS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT AND FORECASTING ON THE INDIVIDUAL CASE LEVEL

C.N. GONTAREV¹
L.V. SHULGA¹
A.P. YAKOVLEV¹
V.N. MISHUSTIN²

¹⁾ *South-West state university,
Kursk*

²⁾ *Kursk State Medical University*

e-mail: Nikiti4007@yandex.ru

To improve the diagnosis and prediction of individual cancer of the gastrointestinal tract is determined DELENA the informative value of the general and biochemical blood tests, tumor markers. The high information-setting CA-19-9, SA-242. Neoplastic process in the organs of the gastrointestinal tract is also accompanied by changes in the correlations studied parameters and blood-based cancer antigens. Revealed the highest predictive value increased band neutrophils, gipokroteinemi, increasing CA-19-9 and CA-242. These indicators are recommended for individual prognosis of malignant tumors of the gastrointestinal tract.

Key words: cancer of the gastrointestinal tract, the one biomarkers of cancer of the gastrointestinal tract, the mathematical prediction, the informativeness of the blood, the informativeness of tumor markers.