

УДК 616–006.2.04

ОНКОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Якупова К.И., Князева О.А.

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа,
e-mail: kamila.yakupova12@mail.ru*

Опухолевые маркеры (онкомаркеры) – важная составляющая диагностического комплекса в онкологии, поскольку злокачественный рост сопровождается продукцией аномальных типов или уровней биологических веществ. По определению, введенному на 5-й Международной конференции в Стокгольме, биохимические опухолевые маркеры – это вещества, образуемые опухолевыми клетками и секретируемые в биологические жидкости, в которых они могут быть количественно определены неинвазивными методами. Они представляют собой макромолекулы, в основном белки с углеводным или липидным компонентом. От соединений, продуцируемых нормальными клетками, они отличаются или качественно (опухолеспецифичные) или количественно (ассоциированные с опухолью, но присутствующие также и в нормальных клетках). В настоящее время известно более 200 соединений, относящихся к опухолевым маркерам, и их количество постоянно растет. Однако, до сих пор не обнаружено универсальных и специфичных опухолевых маркеров для ранней диагностики рака, а также первичного скрининга в группах риска, не существует четкой системы внедрения маркеров в практику, нет дифференцированного подхода для диагностики того или иного вида злокачественной опухоли, которое могло бы оптимизировать обследование конкретного больного, проведение мониторинга и установление прогноза заболевания. Поэтому требуются дальнейшие исследования, направленные на поиск новых маркеров онкопатологии.

Ключевые слова: рак, онкомаркеры, диагностика

ONKOMARKERA AND THEIR CLINICAL VALUE

Yakupova K.I., Knyazeva O.A.

Bashkir state medical university, Ufa, e-mail: kamila.yakupova12@mail.ru

Tumoral markers (oncomarker) – an important component of a diagnostic complex in oncology as malignant growth is followed by products of abnormal types or levels of biological substances. By the definition entered at the 5th International conference in Stockholm, biochemical tumoral markers are the substances formed by tumor cells and sekretiruyemy in biological liquids in which they can be quantitatively determined by noninvasive methods. They represent macromolecules, generally proteins with a carbohydrate or lipidic component. They differ from the connections produced by normal cages or qualitatively (opukholespetsifichny) or quantitatively (associated with a tumor, but attendees as well in normal cages). Now more than 200 connections relating to tumoral markers are known, and their quantity constantly grows. However, universal and specific tumoral markers for early diagnosis of cancer and also primary screening in risk groups still are not revealed, there is no accurate system of introduction of markers in practice, there is no differentiated approach for diagnostics of this or that type of a malignant tumor which could optimize inspection of the specific patient, carrying out monitoring and establishment of the forecast of a disease. Therefore the further researches aimed at finding new markers of an oncopathology are required.

Keywords: cancer, oncomarker, screening

Раковые заболевания занимают среди причин смертности населения второе место. В этой связи совершенствование высокотехнологической медицинской помощи людям с раковыми заболеваниями является приоритетным направлением для здравоохранения региона. Из числа выявленных онкологических больных пациенты с 1 и 2 стадией заболевания составляют около пятидесяти процентов, с 3 стадией – примерно 18% и с 4 стадией – 24%. При этом нужно понимать, что 4 стадия рака – в основном управляемая патология и этим людям можно только продлить жизнь путем лекарственного лечения, достаточно агрессивного и дорогостоящего. Иногда онкологические заболевания в такой поздней стадии лечатся, но это случается очень редко. Для того, чтобы определить конкретный вид онкологического заболевания, необхо-

димы как инструментальные, так и лабораторные исследования, Причиной позднего обращения за врачебной помощью является скрытое течение болезни до появления симптомов, когда человек приходит с уже образовавшимися метастазами в легких, костях, печени и других органах. Сегодня на учете у онкологов состоит более двадцати тысяч пациентов. На данный момент наиболее распространен рак молочной железы у женщин и рак легких у мужчин. Именно для этого функционирует программа раннего выявления онкологических заболеваний.

Клинико-лабораторные методы исследования занимают здесь одну из ведущих ролей.

Опухолевые маркеры (онкомаркеры) – важная составляющая диагностического комплекса в онкологии [1, с. 960]. Злокачественный рост сопровождается продукцией

анормальных типов или уровней биологических веществ. В 1988 году в Стокгольме на 5-й Международной конференции по онкомаркерам человека было использовано следующее определение: «Биохимические опухолевые маркеры – это вещества, образующиеся опухолевыми клетками и секретируемые в биологические жидкости, в которых они могут быть количественно определены неинвазивными методами». В настоящее время измерение уровня онкомаркеров широко используется в диагностике, лечении, мониторинге состояния и доклинического выявления рецидивов. К опухолевым маркерам относится большая группа факторов, концентрация которых в сыворотке зависит от развития злокачественного процесса. Они представляют собой макромолекулы, в основном белки с углеводным или липидным компонентом. 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. Речь может идти об антигенах, локализованных на поверхности мембран, метаболических ферментах или фрагментах цитоплазматических структур, которые освобождаются при гибели клеток. Часть онкомаркеров секретируется в кровь, благодаря чему их концентрацию можно определить с помощью иммуноферментного анализа [2, с. 440]. Опухолевые маркеры открывают новые возможности в лечении онкологических заболеваний: они позволяют дифференцировать злокачественные и доброкачественные опухоли, определять стадию заболевания и главное – своевременно выявлять и диагностировать рецидив. Поэтому измерение уровня соответствующего маркера может решающим образом повлиять на эффективность лечения. В процессе исследования опухолевых маркеров нужно учитывать их информативность при различных формах рака, а также необходимое количество измерений. Специфичность отдельно определяемого опухолевого маркера довольно низкая, она повышается прежде всего при комбинировании нескольких маркеров. Существуют маркеры главные, второстепенные и дополнительные. Главным является маркер с высокой чувствительностью и специфичностью к определенному виду опухоли. Установление второстепенного маркера проводится, как правило, параллельно с определением главного маркера. Дополнительный маркер

обладает, как правило, более низкой чувствительностью при детекции данного заболевания, чем второстепенный, но бывает специфичным для конкретного органа (то есть имеет высокую органоспецифичность). Кроме того, возрастание его уровня связано с рецидивом опухоли.

Известно огромное количество различных классов веществ, которые могут рассматриваться как онкомаркеры при различных локализациях рака. 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, деградации внеклеточного матрикса и т.д. [3, с. 52]. В клинической практике используют около двух десятков онкомаркеров, обладающих достаточной диагностической значимостью и рекомендованных к использованию группами экспертов различных стран. Сейчас известно более 200 соединений, относящихся к опухолевым маркерам, и их количество постоянно растет. Существует несколько принципов классификации онкомаркеров. С химической точки зрения их можно разделить на гликопротеины, полипептиды, углеводные детерминанты гликопротеинов, гликолипиды, белки, полиамины, иммуноглобулины и др. По биологической функции их делят на онкофетальные антигены, ферменты, рецепторы и соединения, роль которых до конца не выяснена.

Существует классификация онкомаркеров по биологической функции:

1. Онкофетальные антигены: раково-эмбриональный антиген (РЭА), альфа-1-фетопротеин (АФП), хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), специфический бета-1-протеин беременности, СА 125, СА 15–3, СА 19–9, СА 50, СА72–4.

2. Ферменты: кислая фосфатаза простаты, лактатдегидрогеназа, нейронспецифическая енолаза, тимидинкиназа, тканевый полипептидный антиген.

3. Гормоны: адренокортикотропный гормон, антидиуретический гормон, плацентарный лактоген, кальцитонин, паратгормон, пролактин.

4. Рецепторы: прогестероновые, эстрогенные.

5. Другие соединения: ферритин, бета-2-микроглобулин, иммуноглобулины.

Большинство опухолевых маркеров относится к онкофетальным антигенам. Речь идет о веществах, которые обнаруживаются в относительно высоких концентраци-

ях в тканях эмбриона, где они появляются на поверхности дифференцирующихся клеток (дифференцировочные антигены) и играют важную роль в развитии плода. У взрослых людей их уровень значительно ниже, а биологическая функция неизвестна. При большинстве опухолевых заболеваний их концентрация заметно повышается. Характерно, что наиболее часто онкофетальные маркеры появляются при дифференцированных опухолях, а их уровень коррелирует с размером опухоли. Поэтому определение этих маркеров играет важную роль для диагностики, прогнозирования заболевания и контроля за ходом лечения. Обладающие ферментной активностью опухолевые маркеры – вторая по распространенности группа маркеров, которую можно разделить на две подгруппы. Первую образуют ферменты, характерные для развивающихся эмбриональных тканей. Их биологическая функция у взрослых не выяснена. Сюда относятся тканевый полипептидный антиген, тимидинкиназа, нейронспецифическая енолаза.

Вторая подгруппа – это ферменты с установленной биологической функцией во взрослом организме, например, лактатдегидрогеназа, кислая фосфатаза простаты.

Уровень маркеров первой подгруппы, как правило, повышается при состояниях, характеризующихся выраженной клеточно-пролиферативной активностью и низкой дифференциацией клеток, что позволяет использовать их для определения прогноза и стадии заболевания. Вторая группа является высокоспецифичной для дифференцированных опухолей, а потому ее применяют для определения локализации первичной опухоли, а также для дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных заболеваний. Следующим видом опухолевых маркеров являются гормоны, которые продуцируются специализированными эндокринными клетками (например, кальцитонин секретируется медулярной карциномой щитовидной железы, а тиреоглобулин – фолликулярной ее формой) или синтезируются эктопически (например, подобные АКТГ или ХГ соединения при бронхогенной карциноме). Эти маркеры наиболее часто применяют для контроля за ходом медикаментозного лечения в послеоперационном периоде. С ростом гормональноактивных опухолей увеличивается и количество их рецепторов. В отличие от предыдущих групп маркеров, которые обнаруживаются в сыворотке крови, в данном случае речь идет о тканевых маркерах, измерение которых проводят в биопсийном материале. Эти маркеры используют

для определения прогноза, а также для выбора наиболее подходящей терапии (например, при опухолях молочной железы). Последняя группа онкомаркеров, не обладающих ферментной либо гормональной активностью, относится к соединениям, продуцируемым нормальными тканями организма. Однако их концентрация резко возрастает как неспецифическая реакция организма на развитие опухоли (ферритин, в-микроглобулин, иммуноглобулины). Обнаруженная взаимосвязь между изменением уровня $C_3(H_2O)$ и ракового антигена СА-125 у больных раком яичников позволила отнести к маркеру онкопатологии различия в профиле спонтанного гидролиза C_3 компонента комплемента ($C_3(H_2O)$) в процессе инкубации сыворотки крови онкологических больных [4, с. 696]. Позже в экспериментах на животных была доказана также возможность использования данного показателя в качестве критерия эффективности проводимой терапии [5, с. 268]. При клинической оценке результатов определения опухолевых маркеров следует учитывать, что: опухолевые маркеры не являются органоспецифическими, можно лишь говорить о специфике в отношении определенного типа тканей. Так, повышенный уровень СА 19–9 может свидетельствовать о карциноме поджелудочной железы, однако этот же маркер могут продуцировать карциномы репродуктивных органов. Заболевания органов, влияющих на метаболизм онкомаркеров, таких как печень и почки, могут изменять результаты анализа; при длительном наблюдении пациентов решающим является не абсолютный показатель уровня маркера, а динамика изменения его концентрации.

Лабораторные показатели становятся информативными лишь тогда, когда их интерпретируют с учетом данных клинического наблюдения. Унификация методов обследования преобладает в исследовании больного, избавила от дублирования лабораторных тестов, сократила время и повысила эффективность лабораторного обследования.

Таким образом, несмотря на широкое использование в практике, до сих пор не обнаружено универсальных и специфичных опухолевых маркеров для ранней диагностики рака, а также первичного скрининга в группах риска. Не существует дифференцированного подхода на основе многофакторного анализа диагностических тестов для того или иного вида злокачественной опухоли, которое могло бы оптимизировать обследование конкретного больного, проведение мониторинга и установление прогноза заболевания. Все это требует проведения

дальнейших исследований, направленных на поиск новых маркеров онкопатологии.

Список литературы

1. Клиническое руководство по лабораторным тестам / под ред. проф. Ноберта У. Тица; гл. ред. русского издания проф. В.В. Меньшиков. – М.: «ЮНИМЕД-пресс», 2013. – 960 с.

2. Лабораторная диагностика / под ред. В.В. Долгова, О.П. Шевченко. – М.: изд. «Реафарм», 2015. – 440 с.

3. Бастрон А.С. Особенности формирования патологии иммунной системы и оптимизация иммунологической помощи населению Челябинской и Тюменской областей: дис. ...

докт. мед.наук: 14.00.36 / Бастрон Александр Саламонович; [Место защиты: ГОУВПО «Челябинская государственная медицинская академия»]. – Челябинск, 2016.

4. Князева О.А., Сакаева Д.Д., Камиллов Ф.Х., Вахитов В.А. Взаимосвязь между изменением под действием химиотерапии уровня С3(Н2О) комплемента и опухолеассоциированного антигена СА-125 в плазме крови больных раком яичников // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 46, №6. – С. 696–698.

5. Князева О.А., Сакаева Д.Д., Камиллов Ф.Х. Особенности конформационных изменений С3 компонента комплемента в процессе его спонтанного гидролиза при неопластических процессах // Иммунология. – 2017. – №5. – С. 268–272.