Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

 Заведующий кафедрой:

ДМН, профессор Зуков Руслан Александрович

РЕФЕРАТ

«Онкомаркеры в диагностике злокачественных новообразований»

Выполнила:

клинический ординатор 2-го года обучения

кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Гайдукова Софья Витальевна

Красноярск 2024

Содержание

[**Введение** 3](#_Toc156146747)

[**Опухолевые маркеры: определение, критерии значимости** 4](#_Toc156146748)

[**Онкомаркеры: классификация и схема использования** 5](#_Toc156146749)

[**Характеристика основных онкомаркеров** 5](#_Toc156146750)

[**Альфа-фетопротеин (АФП)** 5](#_Toc156146751)

[**Раковый эмбриональный антиген (РЭА)** 6](#_Toc156146752)

[**Антиген углеводный (раковый) 19-9 (СА 19-9)** 7](#_Toc156146753)

[**Антиген углеводный (раковый) 125 (СА 125)** 8](#_Toc156146754)

[**Антиген углеводный (раковый) 72-4 (СА 72-4)** 9](#_Toc156146755)

[**Антиген углеводный (раковый) 15-3 (СА 15-3)** 9](#_Toc156146756)

[**Бета-2-микроглобулин (β2МГ)** 9](#_Toc156146757)

[**Кальцитонин** 10](#_Toc156146758)

[**Простатспецифический антиген (ПСА)** 10](#_Toc156146759)

[**Сиаловые кислоты** 11](#_Toc156146760)

[**Тиреоглобулин** 12](#_Toc156146761)

[**Тиреоглобулиновые антитела** 13](#_Toc156146762)

[**Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)** 13](#_Toc156146763)

[**Цитокератиновый фрагмент 21–1 (CYFRA 21–1)** 14](#_Toc156146764)

[**Белок S-100** 15](#_Toc156146765)

[**Заключение** 17](#_Toc156146766)

[**Список литературы** 18](#_Toc156146767)

# **Введение**

Основную угрозу для жизни населения на современном этапе представляют сердечно-сосудистые и онкологические заболевания. В связи с изменением экологии, образа жизни и репродуктивного поведения за последнее десятилетие неуклонно возрастает частота онкологических заболеваний.

Непосредственной причиной возникновения злокачественных опухолей является нарушение регуляции процесса клеточного деления, в результате чего начинается аномальный рост и развитие клеток. Опухолевые клетки значительно отличаются от нормальных не только морфологически, но и биохимически, вследствие многочисленных генетических мутаций в ходе онтогенеза.

В аномальных опухолевых клетках начинается синтез соединений, практически не встречающихся в здоровых тканях. **Эти соединения получили название опухолевых, или онкомаркеров.** Концентрация онкомаркеров коррелирует со стадией развития опухоли и/или ее размерами.

Обнаружение опухолеспецифических эктопических соединений послужило основой для создания диагностических тест-систем, позволяющих проводить количественное определение концентрации «опухолевых маркеров» в кровяном русле и других биологических жидкостях организма. В настоящее время известно более 200 соединений, относящихся к опухолевым маркерам.

Опухолевые маркеры должны отвечать следующим требованиям практической онкологии:

* избирательная связь с опухолевым ростом;
* наличие корреляции между концентрацией онкомаркера в биологической жидкости и размером опухоли;
* повышение уровня онкомаркера до клинического проявления рецидивов.

# **Опухолевые маркеры: определение, критерии значимости**

Опухолевые маркеры, или онкомаркеры, представляют собой макромолекулы, в основном, белки с углеводным или липидным компонентом, наличие и концентрация которых в периферической крови и/или другой биологической жидкости коррелирует в определенной степени с наличием и ростом злокачественной опухоли в каждом конкретном случае.

Они формируются внутри или на поверхности опухолевых клеток, или же происходит индукция их образования в других клетках.

Идеальный для диагностики маркер должен обладать двумя характерными чертами:

1. Секретироваться в кровь в достаточном для определения количестве только после злокачественной трансформации продуцирующей его клетки.
2. Обнаружение его должно позволить сделать заключение о локализации продуцирующей его опухоли.

В настоящее время не существует маркеров, отвечающих определению идеальных, т. е. маркеров со 100 % специфичностью (не обнаруживаются при доброкачественных новообразованиях и у здоровых лиц) и 100 % чувствительностью (обязательно выявляемых даже на ранних стадиях развития опухоли).

На протяжении длительного времени проводится поиск лабораторных тестов идентификации таких компонентов биологических жидкостей, которые бы указывали на присутствие в организме пациента злокачественного процесса.

Что же такое онкомаркеры и как их используют в диагностике? Под онкомаркерами обычно понимаются вещества, представляющие собой продукты измененного метаболизма трансформированных клеток. Они могут быть определены либо при помощи цитологических методов исследования (это так называемые клеточные онкомаркеры), либо с использованием биохимических методов анализа сыворотки крови или других биологических жидкостей.

В настоящее время под опухолевыми маркерами (онкомаркерами) понимаются специфические вещества (разной химической природы), являющиеся продуктами жизнедеятельности злокачественных клеток или клеток, ассоциированных со злокачественным ростом, и обнаруживающиеся в крови и/или моче онкологических пациентов. В большинстве случаев это простые либо модифицированные белковые молекулы, относящиеся к глико- и липопротеинам. Некоторые из них характерны только для одной опухоли (т.е. обладают опухолевой специфичностью), другие встречаются при различных опухолях.

Онкомаркеры, образующиеся в самих опухолевых клетках (опухольассоциированные онкомаркеры), высвобождаются из них в кровь в ходе развития онкологического заболевания. Однако есть и такие вещества, которые, будучи ассоциированы с опухолью, встречаются также и в нормальных клетках, т.е. могут в низких концентрациях присутствовать в организме здорового человека. При этом онкомаркеры могут находиться внутри или на поверхности клетки, их часть секретируется в кровь, что позволяет определять их методом иммунологического (иммуноферментного, радиоиммунного) анализа.

Опухолевые маркеры (ОМ) повышаются в сыворотке крови не только при онкологических, но и (в небольшом проценте случаев) при неонкологических заболеваниях и доброкачественных опухолях.

Поэтому использование опухолевых маркеров для диагностики рака имеет ограниченное значение. В то же время сам факт повышения опухолевого маркера свидетельствует о наличии патологического процесса и является основанием для дообследования больного.

**Основная цель исследования онкомаркеров - мониторинг эффективности лечения и предклиническое выявление рецидивов и метастазов.**

# **Онкомаркеры: классификация и схема использования**

Маркеры опухолевого роста можно подразделить на различные классы:

* ассоциированные с опухолью антигены или антитела к ним (определяемые методами иммунологического анализа);
* продукты распада опухолей белковой природы;
* гормоны (например, хорионический гонадотропин человека, адренокортикотропный гормон);
* ферменты (фосфатазы, изоферменты лактатдегидрогеназы и др.);
* продукты азотистого обмена (креатин, гидроксипролин, полиамины);
* нуклеиновые кислоты (свободная ДНК).

Схема использования онкомаркеров включает следующее:

1. У онкологических больных на старте лечения исследуют уровень всех ОМ, информативных для опухолей конкретного гистологического типа, и отмечают маркеры, уровень которых повышен.
2. Через 3-4 нед. после операции исследуют уровень ОМ, которые были повышены на старте лечения.

Повышенный уровень какого-либо из них после операции должен настораживать в плане нерадикальности лечения.

1. Далее, если больной не получает дополнительного лечения, но относится к группе риска рецидива заболевания, в первый год после операции каждые 4 мес исследуют ОМ, которые были повышены на старте лечения.

Два последовательных повышения уровня ОМ (с перерывом 1-2 мес.) свидетельствуют о развитии рецидива заболевания (повышение уровня может наблюдаться уже за несколько месяцев до клинических проявлений рецидива).

1. Если больной получает консервативную терапию, уровень ОМ (которые были повышены на старте лечения) исследуют до начала лечения и перед каждым последующим курсом терапии, как контроль за её эффективностью.

Отсутствие снижения уровня ОМ в процессе лечения - косвенное свидетельство о неэффективности лечения.

**Характеристика основных онкомаркеров**

**Альфа-фетопротеин (АФП)**

***Основное предназначение***

Диагностика, мониторинг течения и проводимой терапии первичного печеночно-клеточного рака (ПКР) и герминогенных опухолей; диагностика пороков развития плода (дефектов нервной трубки и брюшной стенки, синдрома Дауна), мониторинг состояния плода в течение беременности.

***Общая характеристика***

Альфа-фетопротеин – гликопротеин с молекулярной массой около 70 кДа. В период внутриутробного развития образуется в основном в желточном мешке, печени и в незначительном количестве – в желудочно-кишечном тракте плода. АФП микрогетерогенен: с помощью моноклональных антител выявляется от 3 до 7 различных разновидностей (эпитопов) АФП. Является основным белком плазмы крови плода, сходен с альбумином и выполняет его функции на эмбриональной стадии развития.

Проникая из кровеносной системы плода в амниотическую жидкость, АФП преодолевает плацентарный барьер и оказывается в кровотоке матери. По мере увеличения срока беременности возрастает и концентрация АФП в сыворотке крови как плода, так и матери.

АФП обнаруживается в сыворотке крови плода начиная с 4-й недели беременности. Максимум концентрации АФП в сыворотке крови матери достигается в период между 32-й и 36-й неделями беременности и снижается до нормы к концу первого года жизни ребенка.

АФП относится к числу онкофетальных антигенов, образующихся при внутриутробном развитии плода, и в норме не выявляется в постнатальном периоде.

***Биологический материал***

Сыворотка (плазма) крови.

***Методы исследования***

ИФА, РИА, ИХГ.

***Нормальные и пограничные значения***

Нормальные показатели содержания АФП в плазме крови:

* у детей сразу же после рождения – 33 000–100 000 МЕ/мл;
* в первые сутки жизни ребенка – менее 100 МЕ/мл;
* у взрослых – менее 7–8 МЕ/мл.

По данным отдельных авторов, у 97% представителей практически здорового взрослого населения содержание АФП в сыворотке крови меньше 7 МЕ/мл, у 100% – меньше 12 МЕ/мл.

Повышенный уровень АФП обнаруживается и при таком доброкачественном заболевании, как гепатит, однако повышение, как правило, носит временный характер и находится в области низких значений патологического диапазона (очень редко превышает уровень 500 нг/мл). Такие АФП-позитивные пациенты имеют большую вероятность возникновения гепатоцеллюлярной карциномы и худший пятилетний прогноз.

***Клинико-диагностическое значение***

Существенное увеличение концентрации АФП в сыворотке (плазме) крови наблюдается при злокачественных опухолях, в том числе при первичном ПКР и герминогенных опухолях.

При первичном ПКР усиленное образование АФП осуществляется в гепатоцитах (персистирующих гепатобластах). Это приводит к увеличению концентрации АФП в сыворотке крови.

# **Раковый эмбриональный антиген (РЭА)**

***Основное предназначение***

Диагностика рака желудка, толстого кишечника и прямой кишки, осуществление контроля за эффективностью лечения больных с опухолями желудочно-кишечного тракта, выявления рака молочной железы и легких.

***Общая характеристика***

В организме взрослых людей синтез РЭА подавлен, но не полностью: он не прекращается, хотя и совершается в очень небольшом объеме. РЭА определяется в плевральном пунктате, экссудате, асцитической и цереброспинальной жидкости, секрете тонкого кишечника, в моче.

Раково-эмбриональный антиген (РЭА) открытый в 1965 г. Gold and Freedman, представляет собой гликопротеин с молекулярной массой (м. м.) 180 кД, вырабатываемый в тканях пищеварительного тракта эмбриона и плода. РЭА определяется в сыворотке крови плода, но не в крови беременных женщин. После рождения его синтез подавляется, и антиген практически не выявляется ни в крови, ни в других биологических жидкостях взрослых здоровых людей.

Ген РЭА относится к семейству генов, ответственных за синтез иммуноглобулинов. На уровень РЭА оказывает влияние курение и в меньшей степени употребление алкоголя: верхние границы нормы для некурящих составляют 2,5–5 нг/мл (в зависимости от способа тестирования), для курящих 7–10 нг/мл.

Небольшое и умеренное повышение РЭА наблюдается у 20–50 % больных с доброкачественными заболеваниями кишечника, легких, при болезни Крона, язвенном колите, панкреатите и геморрое, туберкулезе, эмфиземе, муковисцидозе и аутоиммунных заболеваниях. При этих доброкачественных заболеваниях уровень РЭА все же имеет тенденцию оставаться в нижней части диапазона патологических значений, редко превышая 10 нг/мл. Напротив, при нелеченых злокачественных опухолях уровень РЭА возрастает постоянно, причем в начальной стадии его рост имеет характер экспоненты.

Основное применение РЭА – мониторинг развития заболевания и эффективности терапии у пациентов с колоректальной карциномой.

Определение РЭА в сыворотке крови часто осуществляют совместно с использованием других онкомаркеров, таких как СА 19–9 или СА 15–3, так как это может повысить диагностическую чувствительность детекции некоторых опухолей. Что касается рака толстого кишечника, то сочетанное определение РЭА и СА 19–9 представляется целесообразным только в очень редких случаях РЭА-негативной опухоли. В прочих случаях сочетанное определение не отличается большей информативностью по сравнению с тестированием одного РЭА.

***Клинико-диагностическое значение***

РЭА используется для диагностики и контроля за эффективностью лечения первичных и метастазирующих злокачественных эпителиальных опухолей желудочно-кишечного тракта (рак прямой и толстой кишки, поджелудочной железы, желудка), а также для осуществления контроля за эффективностью терапии опухолей желудочно-кишечного тракта. Повышение уровня РЭА отмечается и при ряде других эпителиальных опухолей, включая РМЖ, рак легких, яичников и эндометрия.

Уровень РЭА может быть определен со спинномозговой жидкости и может указывать на наличие первичного или метастатического рака мозга. В клинической практике определение РЭА применяют главным образом для диагностики рецидивов рака прямой и толстой кишки после хирургического вмешательства.

# **Антиген углеводный (раковый) 19-9 (СА 19-9)**

 ***Основное предназначение***

Диагностика и мониторинг лечения колоректальных опухолей, рака желчного пузыря, поджелудочной железы.

***Общая характеристика***

СА 19-9 – специфический белок, содержащий в составе своих молекул углеводный и липидный компоненты (гликолипопротеин и муцин, на который приходится значительная доза молекулярной массы онкомаркера). Его специфичность во многом определяется содержащимся в молекуле сложного белка 5-членным гликолипидным компонентом, представляющим собой сиалил-лакто-Nфукопентаозу.

СА 19-9 обнаруживается в эпителии поджелудочной железы, желудка, печени, желчного пузыря, тонкого и толстого кишечника, легких плода и в значительно более низких концентрациях – в поджелудочной железе, печени и легких взрослых людей.

СА 19-9 встречается в высокой концентрации в слюне, семенной жидкости, моче, желудочном соке, амниотической жидкости, содержимом кист яичников, а также в секретах поджелудочной железы, желчного пузыря и двенадцатиперстной кишки.

Вследствие того, что антиген СА 19-9 локализирован во многих органах человека, органоспецифичность теста низкая.

# **Антиген углеводный (раковый) 125 (СА 125)**

***Основное предназначение***

Ранняя диагностика серозного рака яичников в группах высокого онкологического риска, мониторинг лечения больных раком яичников, выявление рецидивов.

***Общая характеристика***

СА 125 – специфический белок, гликопротеин, относящийся к муциноподобным опухолеассоциированным антигенам. СА 125 выявляется в сыворотке крови, грудном молоке, цервикальном секрете беременных и в амниотической жидкости.

Концентрация СА 125 в сыворотке крове повышается при поражении этих тканей опухолевым и неопухолевым процессом, а также во время беременности и менструации.

Молекулярная масса СА 125–200000 дальтон. Синтезируется в целомическом эпителии плода. У взрослых здоровых индивидов в незначительных количествах синтезируется в эпителиальных клетках дыхательных путей.

Концентрация этого маркера в норме не превышает 35 МЕ/мл. Значительно более высокие уровни этого маркера обнаруживаются в крови беременных женщин и в материнском молоке.

***Клинико-диагностическое значение***

СА 125 – основной опухолевый маркер, используемый для мониторинга и контроля за эффективностью терапии при серозной карциноме яичника. При критическом уровне 65 МЕ/мл СА 125 имеет предельную чувствительность 87 %; этот показатель зависит от стадии и гистологического типа опухоли.

Отмечено возрастание содержания онкомаркера при злокачественных опухолях другой локализации: раке поджелудочной железы, при других гастроинтестинальных опухолевых заболеваниях; опухолях тканей родовых путей, брюшины, плевры, печени, легких и молочной железы.

Периодически выполняемое определение уровня СА 125 имеет значение для диагностики злокачественных опухолей из фиброзной ткани легких у больных с интерстициальными заболеваниями легких.

Следует иметь в виду, что уровень СА 125 может повышаться и при различных доброкачественных заболеваниях, в том числе при доброкачественных гинекологических опухолях, воспалительных процессах в тканях родовых путей, брюшины, плевры, хронических гепатитах и панкреатитах, при эндометриозе, аутоиммунных заболеваниях.

Увеличение уровня СА 125 в плазме (сыворотке) крови отмечается при беременности.

# **Антиген углеводный (раковый) 72-4 (СА 72-4)**

 ***Основное предназначение***

Диагностика рака желудка и муцинозного рака (аденокарциномы) яичников (используется в комбинации с лабораторными тестами определения РЭА и СА 125).

***Общая характеристика***

СА 72-4 - специфический белок с молекулярной массой около 400 кДа, представляющий собой циркулирующий в сыворотке крови муциноидный тумор-ассоциированный гликопротеин, на поверхности молекулы которого содержится ряд эпитопов.

СА 72-4 был идентифицирован иммуногистохимически в ткани опухолей ряда органов, включающих в себя рак толстого кишечника, немелкоклеточный рак легких и рак желудка. Он был обнаружен также в различных тканях плода. Характерно, что СА 72-4 практически не встречается в тканях взрослого организма.

# **Антиген углеводный (раковый) 15-3 (СА 15-3)**

***Основное предназначение***

Диагностика, мониторинг течения и проводимой терапии рака молочной железы (в комбинации с РЭА).

***Общая характеристика***

СА 15-3 является сывороточным муциноподобным гликопротеином гетерогенной структуры с молекулярной массой 300 кДа, тест определения которого обладает высокой диагностической чувствительностью в отношении рака молочной железы (РМЖ). Может определяться не только в крови, но также в секретах грудных желез и эпителии самих секреторных органов.

***Биологический материал***

ЭДТА- или гепаринизированная сыворотка крови и другие биологические жидкости.

# **Бета-2-микроглобулин (β2МГ)**

 ***Основное предназначение***

Диагностика и мониторинг лимфом, почечной недостаточности.

***Общая характеристика***

Представляет собой низкомолекулярный белок с молекулярной массой 11,8 кДа, присутствующий на поверхности ядросодержащих клеток в качестве легкой цепи антигена главного комплекса гистосовместимости. Образуется в клеточных элементах лимфатической системы. Его уровень в крови отражает главным образом пролиферацию лимфоцитов, на которых он представлен в большом количестве. У взрослых людей скорость продукции этого белка относительно постоянна.

Содержание этого белка в плазме крови определяется соотношением между постоянно протекающими процессами биосинтеза и разрушения клеточных элементов этой системы. Скорость обновления данного белка в плазме относительно постоянна.

При нарушении функции почечных канальцев концентрация Бета2МГ в плазме крови снижается, а выведение его с мочой возрастает: к увеличению содержания Бета2МГ в моче приводит повреждение почечных канальцев. Поэтому тест на определение Бета2МГ в моче используется в качестве показателя степени повреждения почечных канальцев.

Синтез бета-2 микроглобулина возрастает при многих состояниях, связанных с повышенным клеточным оборотом и увеличением активности иммунной системы – воспаления всех типов, аутоиммунные расстройства, антигенный ответ, отторжение трансплантата, В-клеточная лимфома, множественная миелома, вирусные инфекции, в том числе ВИЧ-инфекция, цитомегаловирусная инфекция.

Степень повышения концентрации бета-2 микроглобулина при злокачественных заболеваниях связана с опухолевой массой, активностью процесса и прогнозом, поэтому бета-2 микроглобулин сыворотки используют в качестве прогностического опухолевого маркера в онкогематологии.

# **Кальцитонин**

***Основное предназначение***

Диагностика медуллярного (С-клеточного) рака щитовидной железы.

***Общая характеристика***

Кальцитонин – полипептидный гормон с молекулярной массой 3500 Да, содержащий 32 аминокислотных остатка, действие которого направлено на снижение содержания ионов кальция в плазме крови. Вырабатывается парафолликулярными клетками (С-клетками) щитовидной железы.

По большинству своих физиологических эффектов антагонист паратиреокрина и частично активной формы витамина D (1,25(OH)2D3). Полупериод распада кальцитонина составляет 5-8 мин.

Кальцитонин играет существенную роль в процессе кальцификации кости в период роста организма: он предотвращает высвобождение кальция из кости (по этой причине его вводят больным, страдающим остеопорозом).

# **Простатспецифический антиген (ПСА)**

 ***Основное предназначение***

Ранняя диагностика и контроль за эффективностью лечения (мониторинг терапии) РПЖ.

***Общая характеристика***

Простатспецифический антиген (ПСА) – гликопротеин, молекулярная масса которого составляет 33-34 кДа, впервые выделенный в 1979 году Wang et al. из ткани предстательной железы человека и обладающий свойствами сериновой протеазы. Локализируется в экскреторных и выводящем (ductus efferens) протоках предстательной железы, относится к калликреинам (прекалликреин-3). ПСА также образуется и в парауретральных железах, в связи с чем в очень малых количествах может обнаруживаться и у женщин.

ПСА секретируется исключительно клетками эпителия канальцев как здоровой, так и пораженной новообразованием предстательной железы. Он функционирует как сериновая протеаза, участвующая в разрушении белков семенной плазмы – семеногелина и фибронектина – и тем самым уменьшающая вязкость спермы. В сперме ПСА представлен в виде мономера, тогда как в плазме крови он обнаруживается как в форме мономера, так и в составе комплекса с альфа-1-антихимотрипсином (молекулярная масса около 100 000 Да).

Продукция ПСА и его секреция в семенную жидкость осуществляется предстательной железой, поэтому **он является тканеспецифическим маркером**. У мужчин *верхняя граница нормальной концентрации ПСА в сыворотке крови составляет 4,0 нг/мл.*

***Методология клинической лабораторной диагностики заболеваний предстательной железы на основе оценки содержания свободной и общей фракции ПСА.***

Открытие различных молекулярных форм ПСА положило начало новому подходу в дифференциальной диагностике между раком предстательной железы и доброкачественной гиперплазией простаты при интерпретации значений общего ПСА, составляющих интервал так называемой «серой зоны».

***Клинико-диагностическое значение***

Определение уровня ПСА используется для выявления заболеваний предстательной железы, мониторинга течения и эффективности терапии РПЖ, а также для мониторинга состояния пациентов с гипертрофией простаты в целях как можно более раннего обнаружения РПЖ.

Необходимо помнить о том, что определение ПСА в сыворотке информативно не менее, чем через две недели после массажа или пальцевого ректального обследования простаты, трансректального УЗИ (ТРУЗИ), биопсии, лазерной терапии, эргометрии, цисто-, колоноскопии или любых других механических воздействий на простату.

Повышение уровня ПСА может быть выявлено при раке предстательной железы (около 80 % случаев); при доброкачественной гиперплазии предстательной железы; при воспалении или инфекции в простате; при ишемии или инфаркте простаты; при эякуляции накануне исследования; после хирургического вмешательства, травмы или биопсии предстательной железы.

Основные трудности возникают при интерпретации значений ПСA в диапазоне от 4 нг/мл до 10 нг/мл. Для решения вопроса о необходимости биопсии предстательной железы у данных пациентов были предложены такие показатели как плотность ПСА, скорость прироста ПСА, возрастные нормы, соотношение различных сывороточных фракций ПСА.

# **Сиаловые кислоты**

 ***Основное предназначение***

Диагностика опухолей головного мозга и онкологических заболеваний крови.

***Общая характеристика***

Сиаловые кислоты представляют собой N-ацетил- и N-глицил-производные нейраминовой кислоты. Рассматриваются как обычные компоненты всех тканей и биологических жидкостей организма человека и животных. После отщепления от белково-углеводных комплексов тканей свободные сиаловые кислоты инактивируют многие бактериальные и вирусные болезнетворные агенты. Поэтому увеличение содержания в крови сиалогликопротеинов может быть проявлением компенсаторной, защитной реакции организма.

***Методы исследования***

Колориметрия.

***Нормальные и пограничные значения***

В норме содержание сиаловых кислот в сыворотке (плазме) крови составляет 2,00–2,36 ммоль/л.

***Клинико-диагностическое значение***

Увеличение концентрации сиаловых кислот в плазме (сыворотке) крови наблюдается при опухолях головного мозга, лейкозах, лимфогранулематозе; многих других заболеваниях (преимущественно воспалительного характера, сопровождающихся распадом соединительной ткани): ревматизме, эндокардите (в частности, подостром бактериальном), туберкулезе (особенно активном), инфаркте миокарда.

Снижение концентрации сиаловых кислот в плазме (сыворотке) крови отмечается при пернициозной анемии, гемохроматозе, болезни Вильсона, дегенеративных процессах в ЦНС.

# **Тиреоглобулин**

 ***Основное предназначение***

Диагностика рака щитовидной железы.

***Общая характеристика***

Тиреоглобулин (ТГ) – это высокомолекулярный белок, в составе которого депонируются гормоны щитовидной железы тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) и их предшественники. Представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 660 000 Да, который продуцируется эпителиальными клетками фолликулов щитовидной железы.

Гормональной активностью не обладает, поскольку у здоровых людей в плазму крови практически не секретируется. В нормальной щитовидной железе ТГ выделяется в просвет фолликулов, где подвергается ферментативному йодированию, в ходе которого высвобождаются предшественники гормонов Т3 и Т4.

Синтез ТГ регулируется гормонами гипоталамо-гипофизарной оси (тиреолиберином и ТТГ), а также самими гормонами щитовидной железы в случае их введения в терапевтических целях.

***Методы исследования***

ИФА, РИА.

Перед выполнением исследования уровня ТГ следует определить содержание аутоантител к тиреоглобулину.

***Нормальные и пограничные значения***

Содержание ТГ в крови из пупочной вены плода составляет 24,4±3,7 нг/мл, спустя 1 ч после рождения – 29,7±4,2 нг/мл, в возрасте 2 дней – 41,9±5,8 нг/мл, у взрослых – 3–42 нг/мл.

***Клинико-диагностическое значение***

Увеличение содержания ТГ выявляется при раке щитовидной железы (максимальное возрастание концентрации ТГ наблюдается при отдаленных метастазах рака щитовидной железы до и после тиреоидэктомии), токсической аденоме, тиреоидите, диффузном токсическом зобе.

На основании результатов постановки только одного теста – определения содержания тиреоглобулина в крови не представляется возможным дифференцировать доброкачественные и злокачественные новообразования в щитовидной железе.

В клинической практике определение ТГ используется главным образом в качестве маркера новообразований из тканей щитовидной железы у больных после радикальной тиреоидэктомии или лечения радиоактивным йодом.

У больных с дифференцированной аденокарциномой щитовидной железы серийное определение ТГ в сыворотке служит надежным мониторинговым маркером полноты резекции, рецидива и метастатического роста опухоли. При недифференцированном раке щитовидной железы концентрация тиреоглобулина в крови не увеличивается.

Снижение концентрации ТГ отмечается при введении в организм препаратов гормонов щитовидной железы.

# **Тиреоглобулиновые антитела**

***Основное предназначение***

Диагностика рака и доброкачественных заболеваний щитовидной железы.

***Общая характеристика***

Известно 5 видов тиреоспецифических антител: микросомальные; ко второму антигену коллоида (СА-2); к поверхностному антигену тиреоцитов; к рецепторам тиреотропина и тиреоглобулиновые антитела.

***Методы исследования***

ИФА, РИА. Используется также тест агглютинации таннированных эритроцитов.

***Нормальные и пограничные значения***

Показатели нормы содержания антител к ТГ – ниже 50 Ед/мл.

***Клинико-диагностическое значение***

Увеличение уровня тиреоидных антител выявляется при раке щитовидной железы (в 45% случаев), тиреоидите Хашимото (более чем в 85% случаев), болезни Грейвса (более чем в 30% случаев), идиопатической микседеме (более чем в 95% случаев), пернициозной анемии (более чем в 50% случаев).

# **Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ)**

***Основное предназначение***

Диагностика физиологической и патологической беременности, пузырного заноса, генетических и онкологических заболеваний плода; диагностика и мониторинг герминогенных опухолей (применяется в сочетании с тестом определения АФП).

***Общая характеристика***

Хорионический гонадотропин (ХГЧ) – наиболее важный из гестагенных (плацентарных) гормонов.

Хорионический гонадотропин представляет собой гликопротеиновый гормон молекулярной массой 46 кД. Молекула ХГ состоит из двух нековалентно связанных полипептидных цепей: α- и β-субъединицы (м. м. 14 и 24 кД соответственно). α-субъединица ХГ идентична α-субъединице лютеинезирующего, фолликулостимулирующего гормонов и тиреотропина гипофиза; β-субъединица – специфична для ХГ.

ХГ содержит нейраминовые кислоты, количество которых пропорционально его активности: при их отщеплении биологическая активность ХГ исчезает. ХГ-специфичная антисыворотка взаимодействует только с β-субъединицей.

***Клинико-диагностическое значение***

Определение содержания ХЧГ в сыворотке крови используется главным образом в акушерстве и гинекологии для ранней диагностики и наблюдения за развитием беременности (в первую очередь в группе риска), выявления угрожающего выкидыша и другой патологии беременности, в онкологии – для выявления контроля за эффективностью хирургического лечения и химиотерапии герминогенных опухолей яичника и трофобласта, хорионэпителиомы (пузырного заноса), а также с целью дифференциальной диагностики опухолей яичек.

Увеличение уровня ХГЧ в крови мужчин и небеременных женщин наблюдается при опухолях, исходящих из половых желез: семиномах и тератомах яичка, дисгерминомах, тератомах, опухолях желточного мешка и эмбриональном раке яичников, а также при опухолях трофобласта – хорионэпителиомах, трофобластических тератомах и хориокарциномах.

Верхняя граница нормы у мужчин и небеременных женщин 5 МЕД/мл. Патологическое повышение уровня ХГЧ у мужчин и небеременных женщин является верным признаком наличия злокачественной опухоли.

Чувствительность при карциноме яичка и плаценты – 100 %, при хорионкарциноме – 97 %, при несеминоматозных опухолях – 48–86 %, при семиноме 7–14 %.

Трофобластические неоплазмы, как доброкачественные, так и злокачественные вызывают увеличение содержания ХГЧ. Максимальное количество ХГЧ вырабатывается при хорионкарциноме – наиболее злокачественной опухоли. Она продуцирует около 5 мкг/сутки на каждый миллиграмм влажной массы опухоли. Наряду с высокой злокачественностью хорионкарцинома является одной из немногих локализованных опухолей, при условии своевременной диагностики и химиотерапевтического лечения которой можно ожидать полного излечения в отсутствие метастазов в 95 % случаев, при наличии метастазов – в 83 % случаев.

# **Цитокератиновый фрагмент 21–1 (CYFRA 21–1)**

Cyfra 21-1 - маркер, представляющий собой фрагменты цитокератиновых субъединиц интермедиальных филаментов. Фрагменты цитокератинов, вероятно, попадают в биологические жидкости в процессе пролиферации опухолевых клеток.

Определение Cyfra 21-1 основано на детекции фрагментов цитокератина 19. Последний является кислым белком с молекулярной массой 40000 дальтон. У здоровых лиц концентрация Cyfra 21-1 не превышает 2,5 нг/мл.

В норме фрагменты цитокератинов присутствуют в клетках легких, матки, желудочно-кишечного тракта. Цитокератины – нерастворимые каркасные белки. В отличие от цитокератинов, фрагменты цитокератина растворимы в сыворотке. Цитокератины играют важную роль в дифференциации тканей.

CYFRA-21-1 обладает хорошей специфичностью по отношению к доброкачественным заболеваниям легких. Незначительный подъем уровня CYFRA-21-1 до 10 нг/мл обнаруживается при прогрессирующих доброкачественных заболеваниях печени и особенно при почечной недостаточности.

CYFRA-21-1 является маркером выбора для немелкоклеточной карциномы легкого. При специфичности 95 % CYFRA-21-1 имеет значительно более высокую чувствительность (49 %), чем РЭА (29 %). Чувствительность CYFRA-21-1 при ппоскоклеточной карциноме легких заметно выше (60 %), чем чувствительность РЭА (18 %).

CYFRA-21-1 и РЭА обнаруживают сходную диагностическую чувствительность (42 и 40 % соответственно) при аденокарциноме легких. Сочетание этих двух маркеров увеличивает чувствительность до 55 %.

CYFRA-21-1 – наиболее эффективный из всех известных маркеров для мониторинга течения мышечно-инвазивной карциномы мочевого пузыря. При специфичности 95 % CYFRA-21-1 имеет чувствительность 56 % для инвазивных опухолей всех стадий. Более 50 % опухолей мочевого пузыря не инфильтрируют мышечный слой. Они легко обнаруживаются при урологическом обследовании. Труднее диагностировать инвазивные опухоли. Мониторинг маркера CYFRA-21-1 во многих случаях позволяет выявлять такие формы карцином мочевого пузыря.

# **Белок S-100**

Белок S-100 является специфическим белком, способным связывать кальций. Свое название белок получил благодаря свойству оставаться в растворенном состоянии в насыщенном растворе сульфата аммония.

Семейство белков S-100 состоит из 17 тканеспецифичных мономеров, два из которых – а и в, образуют гомо- и гетеродимеры, присутствующие в высокой концентрации в клетках нервной системы.

Белок S-100 (ВВ) присутствует в высоких концентрациях в глиальных и шванновских клетках, гетеродимер S-100 (аВ) находится в глиальных клетках, гомодимер S-100 (аа) – в поперечнополосатых мышцах, печени и почках. Белок метаболизируется почками, время его полураспада составляет 2 ч.

Практически все меланомы (в том числе и беспигментная меланома) и другие опухоли нейроэндокринного происхождения (мелкоклеточный рак легкого, карциноиды, нейроэпителиома) способны продуцировать белок S-100 (аВ+ВВ). Белок активно синтезируется опухолевыми клетками. Поэтому исследование белка S-100 используется в клинической практике как дополнительный диагностический и прогностический маркер при злокачественной меланоме.

Определение сывороточного уровня S-100 у больных меланомой находит применение как фактор прогноза, а также для оценки эффективности лечения больных и мониторинга пациентов в период ремиссии для доклинического выявления прогрессирования заболевания.

Уровень белка S-100 в сыворотке крови до начала лечения является независимым фактором прогноза для больных с метастазирующей меланомой (стадии III и IV). Обнаружение повышенной сывороточной концентрации S-100 у первичных больных позволяет выделить группу пациентов высокого риска метастазирования, которые нуждаются в адъювантной (послеоперационной) терапии.

Уровень белка S-100 в крови хорошо коррелирует с результатами лечения. У подавляющего большинства больных при достижении ремиссии концентрация белка S-100 в крови снижается, при прогрессировании процесса уровень белка S-100 увеличивается.

Исследование белка S-100 дает неоценимую информацию при наблюдении за пациентами с меланомой в стадии ремиссии. Увеличение уровня белка S-100 в крови является единственным параметром, который может до клинических проявлений свидетельствовать о прогрессировании заболевания.

Международные клинические руководства рекомендуют определение белка S-100 в крови всем больным с толщиной опухоли более 1,0 мм.

#

# **Заключение**

Обобщив данные о значимости маркеров в диагностике (топическая диагностика, дифференциальная диагностика, раннее выявление рецидивов и метастазов), мониторинге (оценка степени распространенности опухолевого процесса, выбор адекватной терапии, оценка эффективности лечения), прогнозе можно сделать основные выводы:

1. Не обнаружено универсальных и специфичных опухолевых маркеров для ранней диагностики рака, а также первичного скрининга в группах риска.

2. Ряд маркеров можно с успехом применять для топической диагностики отдельных опухолей.

3. Большинство охарактеризованных маркеров используют для мониторинга и некоторые — для прогноза.

4. Хотя первоначальные ожидания в отношении специфичности и чувствительности отдельных маркеров не вполне себя оправдали, рациональный подход к использованию этих тестов, взвешенность интерпретации результатов обеспечивают непрерывный рост их клинической значимости.

5. Количество предлагаемых для диагностики злокачественных новообразований маркеров постоянно увеличивается, поэтому остро встал вопрос о дифференцированном подходе к ним, создании на основе многофакторного анализа комплексов диагностических тестов, патогномоничных для того или иного вида злокачественной опухоли, которое позволит оптимизировать план обследования конкретного больного, проведение мониторинга и установление прогноза заболевания.

# **Список литературы**

1. Онкомаркеры в диагностике онкологических заболеваний / Якупова К.И., Князева О.А. // Научное обозрение. Педагогические науки. – 2019. – № 5-3. – С. 126-129.
2. Портал российского общества клинической онкологии – <https://rosoncoweb.ru/>
3. Лабораторные маркеры онкологических заболеваний / ООО ХЕМА // часть 2, 2021.
4. Онкомаркеры. Методы определения, референтные значения, интерпретация тестов / Камышников В.С. // Москва: МЕДпрессинформ, 6-е издание, 2019.
5. Валидные онкомаркеры: скрининг, диагностика, прогноз онкозаболеваний / Гуманова Н.Г. // Журнал: Профилактическая медицина. 2022; 25(6): 108–116.