



ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА І КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

№ 3 (60), 2013

Експериментальна і клінічна медицина

Науково-практичний журнал
Періодичність видання – 4 рази на рік
Заснований у вересні 1998 р.

**Засновник, редакція та видавець –
Харківський національний
медичний університет**

Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу ЗМІ
КВ № 16434-4906ПР від 21.01.10
Журнал віднесено до наукових фахових
видань України в галузі медичних наук
(додаток до постанови президії ВАК України
від 26.05.10 № 1-05/4)

Редактор *В.М. Ходоревська*
Комп'ютерне верстання *Л.К. Сокол*

Адреса редакції та видавця:
61022, Харків, просп. Леніна, 4
Тел. (057) 707-73-00
e-mail: ekm.kharkiv@mail.ru

Свідоцтво про внесення до Державного
реєстру суб'єктів видавничої справи
ДК № 3242 від 18.07.2008 р.

Номер рекомендовано до друку
Вченою радою ХНМУ
(протокол № 8 від 19.09.13)

Підписано до друку 20.09.13
Ум. друк. арк. 9,75
Обл.-вид. арк. 11,75
Формат 60x84 1/8. Папір офс. Друк. офс.
Тираж 500 пр. Зам. № 13-3090

Надруковано у редакційно-видавничому
відділі ХНМУ

© Експериментальна і клінічна
медицина, 2013

Головний редактор *В.М. ЛІСОВИЙ*

Перший заступник головного редактора
В.В. М'ясоєдов

Заступники головного редактора:
В.А. Капустник, О.М. Ковальова, В.О. Сипливий

Відповідальний секретар *О.Ю. Степаненко*

Редакційна колегія

*В.І. Жуков, Г.М. Кожина, В.М. Козько,
В.О. Коробчанський, І.А. Криворучко,
В.А. Огнєв, Ю.С. Паращук, Є.М. Рябоконь,
Г.С. Сенаторова, І.А. Тарабан, Т.В. Фролова*

Редакційна рада

*О.Я. Бабак (Харків), П.А. Бездітко (Харків),
О.М. Біловол (Харків),
Р.В. Богатирьова (Київ), В.В. Бойко (Харків),
Джєнс П. Бонд (Копенгаген, Данія),
В.О. Вишневський (Москва, РФ), О.Ф. Возіанов (Київ),
П.В. Волошин (Харків), О.Я. Гречанина (Харків),
І.Я. Григорова (Харків), Д.І. Заболотний (Київ),
Т.В. Звягінцева (Харків), Н.І. Жернакова (Бєлгород, РФ),
В.М. Козаков (Донецьк), Ю.М. Колесник (Запоріжжя),
М.О. Корж (Харків), І.Ф. Костюк (Харків),
В.І. Лупальцов (Харків), В.Д. Марковський (Харків),
С.Ю. Масловський (Харків),
В.В. Мінухін (Харків), В.Ф. Москаленко (Київ),
М.І. Пилипенко (Харків), Г.П. Рузін (Харків),
Ж.Д. Семидоцька (Харків)
Данієла Стрітт (Кройцлінген, Швейцарія),
А.О. Терещенко (Харків), Ю.І. Феценко (Київ)*

Харків • ХНМУ • 2013

ЗМІСТ / CONTENT

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА
МЕДИЦИНА

Журавлєв А.С., Губина-Вакулик Г.И., Мани Ханс. Клинико-патоморфологический анализ случаев тонзилэктомии

5

Лебедева Н.Ю. Фибринолитичні властивості бактерій роду *Staphylococcus*, ізольованих з поверхні шкіри

11

Мінухін В.В., Коваленко Н.І., Ткаченко В.Л., Сіріца Г.В. Вивчення протимікробної активності ефірної олії мануки та її комбінацій з антибіотиками по відношенню до збудників опікової інфекції *in vitro*

14

Симонова-Пушкарь Л.И., Гертман В.З. Маркёры метаболизма коллагена в сыворотке крови больных раком молочной железы при фотомангнитной терапии радиоиндуцированных повреждений кожи

19

Хазієв В.В., Сорокіна І.В. Експресія рецепторів до ендотеліну-1 у вузлових еутиреоїдних неоплазіях щитовидної залози

24

Щерба В.В., Корда М.М. Модулювання NO-синтаз при пародонтиті на фоні супутнього хронічного гепатиту

29

ТЕРАПІЯ

Амбросова Т.М. Ефективність застосування метформіну при цукровому діабеті 2-го типу: кардіоваскулярні, протективні та метаболічні ефекти

35

Коваль С.Н., Першина Е.С., Старченко Т.Г., Арсеньєв А.В. Прогнозирование тяжести течения гипертонической болезни у больных сахарным диабетом 2-го типа методом «деревьев классификации»

41

THEORETICAL AND EXPERIMENTAL
MEDICINE

Zhuravlev A.S., Gubina-Vakulik G.I., Manee Hans. Clinico-pathomorfologic analysis of cases tonsillectomy

Lebedeva N.Yu. Fibrinolytic properties of the different *Staphylococci* species which were isolated from skin surface

Minukhin V.V., Kovalenko N.I., Tkachenko V.L., Siritsa G.V. Study of antibacterial activity of manuka essential oil and its combination with antibiotics against causative agents of burn infection in experiments *in vitro*

14

Simonova-Pushkar L.I., Gertman V.Z. Serum markers of collagen metabolism in blood of breast cancer patients at photomagnetic therapy for radioinduced skin injuries

19

Khaziev V.V., Sorokina I.V. Expression of endothelin-1 receptors in the nodular thyroid neoplasia

24

Shcherba V.V., Korda M.M. Modulation of NO-synthases in periodontitis on the chronic hepatitis background

29

THERAPY

Ambrosova T.N. Effect of metformin in type 2 diabetes: cardiovascular, protective and metabolic effects

35

Koval S.N., Pershyna K.C., Starchenko T.G., Arsenyev A.V. Prediction of severity of essential hypertension in patients with diabetes mellitus type 2 by method «classification tree»

41

Коваль С.Н., Снегурская И.А., Мысниченко О.В., Юшко К.А., Пенькова М.Ю.

Структурно-функциональные показатели сердца, инсулинорезистентность и нарушения липидного обмена у больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом и бессимптомной гиперурикемией

46

Коломієць М.В. Виявлення порушень обміну ксантинів у хворих на хронічну серцеву недостатність із супутньою хронічною хворобою нирок

53

Осовська Н.Ю. Клінічне значення аномальних хорд лівого шлуночка

56

Чуб О.И. Выявляемость плазмид-индуцированных генных механизмов резистентности у больных пиелонефритом

64

Ясинский Р.Н., Шальмин А.С., Растворов А.А. Изменения в белковом обмене при ВИЧ/СПИД-ассоциированном впервые диагностированном туберкулезе лёгких у больных с различным уровнем угнетения иммунной системы

68

ПЕДІАТРІЯ

Логвінова О.Л. Оцінка виживаності дітей з легеневою гіпертензією на тлі бронхолегеневої дисплазії

74

Чайченко Т.В. Система інтегральної допомоги дітям з ожирінням і метаболічним синдромом

80

Чернуский В.Г. Роль сенсбилизации в патогенезе бронхиальной астмы у детей

90

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Бондаренко А.В., Максименко И.Н., Гвоздецкая М.Г. Клиническая эффективность применения доксициклина при лечении болезни от кошачьих царапин

95

Соломенник А.О. Сложные липиды крови у больных хроническим гепатитом С

99

Юрко К.В. Клініко-епідеміологічна характеристика ВІЛ-інфекції в Харківській області

105

ХІРУРГІЯ

Аксенко А.А., Савенков В.И. Эндоваскулярное и эндоваскулярно-хирургическое лечение аневризм аортоподвздошного сегмента: проблемы и решения

111

Koval S.N., Snegurskaja I.A., Mysnichenko O.V., Juhsko K.A., Penkova M.Yu. Structural and functional performance of the heart, insulin resistance and lipid abnormalities in hypertensive patients with metabolic syndrome and asymptomatic hyperuricemia

Kolomyets M.V. Detection of xanthine metabolism violation in patients with chronic heart failure and concomitant chronic kidney disease

Osovska N.Yu. Clinical value of anomalous chords of the left ventricle

Chub O.I. The frequency of detection plasmid-mediated resistance mechanisms in patients with pyelonephritis

Yasinskiy R.N., Shal'min A.S., Rastvorov A.A. Changes in protein metabolism at HIV/AIDS-associated primarily diagnosed pulmonary tuberculosis in patients with different levels of immune system suppression

PEDIATRICS

Logvinova O.L. Assessment of survival of children with pulmonary hypertension against bronchopulmonary dysplasia

Chaychenko T.V. The system of integrated care for children with obesity and metabolic syndrome

Chernuskiy V.G. Role of sensitization in the pathogenesis of asthma in children

INFECTIONS DISEASES

Bondarenko A.V., Maksimenko I.N., Hvozdetzkaya M.G. Clinical effectiveness of doxycycline in the treatment of cat-scratch disease

Solomennyk A.O. Complex blood lipids in patients with chronic hepatitis C

Iurko K.V. Clinical and epidemiological characteristics HIV-infections in the Kharkiv region

SURGERY

Aksenko A.A., Savenkov V.I. Endovascular and endovascular-surgical treatment of aneurysms of aortoiliac segment: problems and decisions

Каджоян А.В. Значення онкомаркерів у діагностиці та лікуванні недрібноклітинного раку легені. (Огляд літератури)

123

Kajojan A.V. Tumor markers' significance in diagnostics and treatment of non-small cell lung cancer

Лесовой В.Н., Галлямов Э.А., Савенков В.И. Проблема обучения технике лапароскопических урологических операций в Украине и пути её решения

130

Lesovoy V.M., Gallyamov E.A., Savenkov V.I. Problem of training technique of laparoscopic urological surgery in Ukraine and ways of its solutions

Пятикоп В.А., Кутовой И.А., Сергиенко Ю.Г., Котляревский Ю.А., Пшеничный А.А., Набойченко А.Г. Преимущества предоперационной эмболизации гиперваскуляризованных менингососудистых опухолей

135

Pyatikop V.A., Kutovyi I.A., Sergienko Yu.G., Kotlyarevskiy Yu.A., Pshenichny A.A., Naboychenko A.B. Benefits of preoperative embolization of hypervascular meningovascular tumors

ОРТОПЕДИЯ І ТРАВМАТОЛОГІЯ

ORTHOPAEDY AND TRAUMATOLOGY

Голка Г.Г., Фадеев О.Г., Рябов О.В., Истомин Д.А., Олейник А.А. Рентгенометрический анализ кинематики шейных позвоночных сегментов при ортезировании больных с дегенеративной нестабильностью

139

Golka G.G., Fadeev O.G., Ryabov O.V., Istomin D.A., Oleynik A.A. Rentgenometric analysis of the kinematics of cervical spine segments with orthotics patients with degenerative instability

Литовченко В.А., Березка Н.И., Гулида М.О., Горячий Е.В. Клиническая эффективность комплексного лечения больных ревматоидным артритом с применением экстракта плаценты

144

Litovchenko V.A., Berezka N.I., Gulida M.O., Garyachiy Ye.V. Clinical efficiency of combined treatment of patients with rheumatoid arthritis using placenta extract

СТОМАТОЛОГИЯ

STOMATOLOGY

Соколова И.И., Савельева Н.Н. Стоматологическая заболеваемость пожилых больных

150

Sokolova I.I., Savel'eva N.N. Dental disease patients aged

УДК 616.24-006.6-018-07:577.1123:616-07-08

А.В. Каджоян

Запорізький державний медичний університет

ЗНАЧЕННЯ ОНКОМАРКЕРІВ У ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНІ. (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

В даний час із близько 200 сполук, які використовують в якості пухлинно-асоційованих маркерів при різних локалізаціях раку, жодна не відповідає повною мірою критеріям «ідеального» онкомаркера. Раково-ембріональний антиген (РЕА) і фрагмент цитокератину 19 (Cyfra 21-1) рекомендовані до застосування Європейською групою з онкомаркерів і є найбільш чутливими та специфічними при недрібноклітинному раку легені (НДКРЛ). РЕА і Cyfra 21-1 в сироватці крові при НДКРЛ можуть застосовуватися з метою скринінгу, ранньої та диференційної діагностики, моніторингу перебігу захворювання та ефективності проведеного лікування, у тому числі для своєчасної корекції лікувальної тактики. Також їх використання можливе для тривалого спостереження за хворими з метою раннього доклінічного виявлення рецидиву, генералізації захворювання та отримання прогностичної інформації. Через відсутність чітких стандартів застосування онкомаркерів сироватки крові у хворих з НДКРЛ необхідно подальше дослідження обґрунтованості призначення пухлинно-асоційованих маркерів.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легені, онкомаркери, діагностика, лікування, прогноз.

Пухлинно-асоційовані маркери, або онкомаркери, – це речовини, що утворюються в підвищених кількостях у зв'язку зі зміненням метаболізмом злоякісно трансформованої клітини. Перший пухлинний маркер був відкритий у 1846 р. Бенс-Джонсом, який виявив випадання специфічного кристалічного осаду при підкисленні сечі хворих, що страждають «кістковим розм'якшенням» (мієломною хворобою) [1]. На сьогоднішній день визначення онкомаркерів у сироватці крові широко використовується для скринінгу, ранньої і диференційної діагностики злоякісних новоутворень різних локалізацій, моніторингу перебігу захворювання та ефективності проведеного лікування (у тому числі для своєчасної корекції лікувальної тактики). Застосування пухлинно-асоційованих маркерів також виправдано для тривалого спостереження за хворими з метою раннього доклінічного виявлення

рецидиву і генералізації захворювання, а також отримання прогностичної інформації [2].

Натепер відомо близько 200 сполук, які використовують в якості онкомаркерів при різних локалізаціях раку [2]. Однак жодна з них не відповідає повною мірою критеріям «ідеального» онкомаркера, запропонованим L. Sokoll et al. [3]: висока чутливість і специфічність; присутність у достатніх концентраціях у біологічних середовищах; кореляція рівня онкомаркера з розміром пухлини, стадією, ефектом від лікування та прогнозом захворювання; короткий період напіврозпаду, що дозволяє проводити визначення маркера з досить високою частотою; дешевина і доступність методу визначення, легкість отримання досліджуваного біологічного матеріалу, можливість скринінг-тестування.

Останнім часом Європейською групою з онкомаркерів (EGTM) рекомендовано викори-

© А.В. Каджоян, 2013

стання при раку легені трьох онкомаркерів сироватки крові, найбільш прийнятних для подальшого моніторингу: нейронспецифічної енолази (NSE), фрагмента цитокератину 19 (Cyfra 21-1) і раково-ембріонального антигену (PEA) [4]. У відповідності з основними гістологічними типами раку легені доцільно використовувати наступні онкомаркери, що визначаються в сироватці крові:

- при дрібноклітинному раку легені: NSE, Cyfra 21-1, а також pro-GRP (попередник гастрин-релізінг-пептиду);

- при недрібноклітинному раку легені (НДКРЛ):

- а) аденокарцинома: Cyfra 21-1, PEA, CA125;

- б) плоскоклітинна карцинома: Cyfra 21-1, SCC (антиген плоскоклітинного раку);

- в) великоклітинна карцинома: Cyfra 21-1, PEA, CA125;

- при якому гістологічний тип невідомий: NSE, PEA і Cyfra 21-1 [4–7].

Метою даного огляду літератури було вивчення ефективності використання онкомаркерів в діагностиці та лікуванні хворих з НДКРЛ.

Встановлено, що пухлинна тканина НДКРЛ здатна продукувати й інші онкомаркери. Так, T. Sakai et al. [8] описаний випадок аденокарциноми легені, при якій в сироватці крові визначалося підвищення рівня СА 19-9 на тлі нормального вмісту інших онкомаркерів; імуногістохімічне дослідження підтвердило експресію СА 19-9, а також фактора тиреоїдної транскрипції-1. M. Kitada et al. [9] виявлений випадок експресії альфа-фетопротеїну помірно-диференційованою аденокарциномою легені. Підвищення рівня сироваткової NSE при НДКРЛ вказує на його нейроендокринні властивості і вимагає більш агресивної лікувальної тактики [10]. Проте можливість тестів на визначення вмісту даних онкомаркерів у крові хворого обмежені. Ці тести є низькочутливими, неспецифічними і вимагають подальшого вивчення. Найбільш вивченими і виправданими до застосування при НДКРЛ онкомаркерами вважають Cyfra 21-1 і PEA.

PEA є трансмембранним глікопротеїном, що належить до суперсімейства імуноглобулінів, з молекулярною масою близько 180 кДа, в лініях пухлинних клітин він опо-

середковує Ca^{2+} -незалежну міжклітинну адгезію, як гомогенну, так і гетерогенну [11]. Можливість використання PEA в сироватці / плазмі крові в якості прогностичного маркера при НДКРЛ була вивчена в 25 дослідженнях, результати яких опубліковані в системі PubMed. У 18 з них PEA виявляється корисним прогностичним маркером рецидивування після оперативного лікування, безрецидивної і загальної виживаності у пацієнтів на НДКРЛ. Слід відзначити, що в досліджуваних групах переважали хворі з I–II стадією аденокарциноми легені. В 7 дослідженнях, які не показали прогностичного значення рівня PEA при НДКРЛ, переважали пацієнти з плоскоклітинним типом пухлини [11]. В 4 із 6 досліджень PEA виявився хорошим маркером ризику рецидивування або смерті при НДКРЛ, а також маркером метастазування раку легені в медіастинальні лімфовузли [11].

Рівень PEA в пухлинній тканині НДКРЛ немає прогностичного, діагностичного або предиктивного значення для оцінки загальної виживаності або рецидивування після лікування.

В роботі [12] було показано взаємодію селективних антитіл до кислій субодиниці цитокератину 19 з усіма гістологічними типами раку легені, на підставі чого у подальшому розроблена діагностична тест-система для сандвіч-аналізу Cyfra (Cytokeratin FRAGMENT) 21-1. Цитокератини – сімейство структурних білків епітеліальних клітин, які кодуються різними генами і експресуються різним чином відповідно до типу епітелію.

Серед усіх пухлинних маркерів крові НДКРЛ Cyfra 21-1 володіє найбільшою діагностичною чутливістю, чітко перевищує таку для PEA [6]. У проспективному дослідженні [12] у 211 пацієнтів з вперше діагностованим НДКРЛ I–IV стадій чутливість Cyfra 21-1 (маркер визначався до початку терапії) склала 76 %. В іншому дослідженні у 180 пацієнтів з підозрою на рак легені за допомогою Cyfra 21-1 вдалося виявити 65 % випадків онкопатології, не виявлених бронхоскопічно, а також встановити відсутність малігнізації в 88 % випадків, де вона була відсутня, у порівнянні з 72 % випадків, що виявлялися тільки за допомогою бронхоскопії [13].

Прогностичне значення рівня Cyfra 21-1 при НДКРЛ розглянуто у метааналізі, прове-

деному J. Pujol et al. [12]. У нього увійшло понад 2000 пацієнтів, приблизно у 85 % з них була діагностована стадія захворювання IIIA і вище. Переконаливо показано, що початково підвищений рівень Cyfra 21-1 сироватки крові негативно прогностично впливає на річну і півторарічну виживаність пацієнтів, які отримали хірургічне лікування і яких проліковано консервативно. Для таких хворих автори пропонують одразу ж планувати більш агресивну лікувальну тактику.

У дослідженні T. Hanagiri et al. [14] показано прогностичне значення рівня Cyfra 21-1 у 340 хворих НДКРЛ I стадії, які отримали оперативне лікування. Відсоток п'ятирічної виживаності виявився достовірно вищим у пацієнтів з нормальним передопераційним вмістом Cyfra 21-1 в крові (92,8 %), ніж у пацієнтів із первісно підвищеним Cyfra 21-1 (75,4 %). Автори також запропонували ретельно обстежити на предмет раннього виявлення метастазів пацієнтів з високою чи зростаючою концентрацією Cyfra 21-1 в сироватці крові [14].

Рівень Cyfra 21-1 також може бути запропонований в якості предиктивного для оцінки чутливості НДКРЛ до хіміопроменевої терапії. Так, у дослідженні J. Wang et al. [15] частота повного регресу пухлинного процесу, встановленого за допомогою комп'ютерної томографії, становила 2,9 % у пацієнтів з початково високими рівнями Cyfra 21-1 проти 20,3 % у хворих з початково низьким рівнем Cyfra 21-1; частота ефективного лікування (повний регрес + частковий регрес) склала 52,9 і 72,9 % відповідно.

Зменшення концентрації Cyfra 21-1 в крові в динаміці лікування розглядається як сприятливий чинник, що вказує на об'єктивний ефект і кращу виживаність у пацієнтів з поширеними формами НДКРЛ. Проспективне дослідження 117 хворих на нерезектабельний НДКРЛ III–IV стадій показало зниження рівня Cyfra 21-1 більш ніж на 20 % порівняно з вихідним після двох циклів поліхіміотерапії у 81 % пацієнтів з об'єктивною відповіддю на лікування і тільки у 45 % у пацієнтів без відповіді на поліхіміотерапію [16].

Клінічна значущість спільного визначення онкомаркерів PEA, Cyfra 21-1, а також CA125, CA199 та NSE для діагностики раку легені

доведена F. Chen et al. [17]. Виявилося, що Cyfra 21-1 є найбільш чутливим (60,0 %), а CA199 – найбільш специфічним (99,4 %) маркером для виявлення раку легені. Cyfra 21-1 продемонстрував максимальну чутливість (79,6 %) щодо визначення плоскоклітинного раку, NSE – максимальну чутливість (76,2 %) у визначенні дрібноклітинного раку легені. Діагностична значущість закономірно зростає при одночасному визначенні двох (найбільш чутлива комбінація: Cyfra 21-1 + NSE, найбільш специфічна комбінація: CA125 + CA199), трьох (найбільш чутлива комбінація: Cyfra 21-1 + NSE + PEA, найбільш специфічна комбінація: CA125 + CA199 + PEA), а також всіх 5 наведених онкомаркерів (чутливість 93,8 %, специфічність 71,5 %) [17]. Через порівняно невисоку вартість і простоту виконання запропоновано скринінгове дослідження рівня пухлинних маркерів крові з наступним виділенням пацієнтів, які потребують подальшого дообстеження для підтвердження, виключення або уточнення діагнозу раку легені [18, 19].

У дослідженні M.D. Seemann et al. [20] зроблено спробу диференціальної діагностики доброякісних і злоякісних пухлин легені із застосуванням сироваткового PEA, Cyfra 21-1 і NSE. Ні самостійно, ні в комбінації дані онкомаркери не показали достатньої диференційованої чутливості і точності. Однак специфічність Cyfra 21-1 і NSE досягала 100 %, що дозволяє використовувати їх в якості корисного доповнення до стандартних методів візуалізації. Незадовільні діагностичні можливості показані і для визначення комбінації онкомаркерів PEA + SCC + Cyfra 21-1 + NSE при підозрі на НДКРЛ, чутливість даної комбінації склала 37,4 % [13].

Визначення онкомаркерів у промивних водах, отриманих при фібробронхоскопії, може мати діагностичне значення у разі неможливості ендоскопічної візуалізації пухлини. Так, польські дослідники [21] довели, що концентрації PEA і CA125 у промивних водах у хворих з НДКРЛ достовірно вищі, ніж у здорових людей і пацієнтів із саркоїдозом. Разом з тим, вміст Cyfra 21-1 у промивних водах виявився в рівній мірі підвищеним як у хворих з НДКРЛ, так і у пацієнтів із саркоїдозом. На сьогодні ще не проведені великі рандомізовані дослідження, де було б позна-

чено референтний вміст онкомаркерів у промивних водах бронхів, а також у мокроті [18].

Y.J. Hong et al. [22] проаналізували значення онкомаркерів у цитологічному матеріалі, отриманому шляхом КТ-контрольованої аспіраційної біопсії в діагностиці НДКРЛ. Виявилося, що чутливість цитологічного методу в діагностиці НДКРЛ може бути істотно підвищена шляхом одночасного визначення онкомаркерів у аспіраті (до 100 % при дослідженні Cyfra 21-1, до 92,9 % при дослідженні PEA).

Онкомаркери можуть бути корисними у встановленні злоякісної природи плевриту, що вказує на неоперабельний НДКРЛ. При дослідженні онкомаркерів у плевральній рідині в таких випадках PEA має більш значну діагностичну цінність, ніж Cyfra 21-1 (75 і 60 % відповідно); разом з тим, при плоскоклітинному раку Cyfra 21-1 у плевральному випоті виявляється частіше (71 %), ніж PEA (52 %) [23]. Разом з тим, високі рівні PEA в плевральній рідині також реєструються в 9–44 % випадків доброякісних плевритів, особливо при емпіємах плеври і параневмонічних випотах [11].

Прогностичне значення спільного визначення онкомаркерів при I стадії НДКРЛ розглянуто дослідниками T. Muley et al. [24]. Ними встановлено, що у хворих, які отримували лише хірургічне лікування, спільне підвищення рівня сироваткового Cyfra 21-1 (більше 3,3 нг/мл) і PEA (більше 9,8 нг/мл) асоціювалося з підвищенням ранньої післяопераційної летальності до 21,3 % проти 13,1 % у пацієнтів з початково низьким рівнем цих маркерів ($p < 0,05$). Трирічна виживаність склала 60,2 % у хворих з початково збільшеним рівнем Cyfra 21-1 і приблизно 40 % у пацієнтів зі збільшеним рівнем PEA порівняно з 78,4 і 79,0 % у разі нормальних показників зазначених маркерів ($p < 0,05$). Визначення пацієнтів з гіршим передбачуваним результатом виявилось більш ефективним при використанні обох маркерів. Так, трирічна виживаність в групі пацієнтів з підвищеними значеннями PEA і Cyfra 21-1 склала 55,7 проти 82,5 % у хворих з нормальним вмістом обох онкомаркерів. Таким чином, обидва маркери, взяті до початку лікування, можуть вказувати на гірші прогнози і виживаність, незважаючи на повну ерадикацію пух-

лини. K. Matsuoka et al. [25] запропоновано проводити ад'ювантну терапію всім пацієнтам з НДКРЛ I стадії, у яких рівень PEA є первісно підвищеним.

Аналогічно у пацієнтів на нерезектабельній НДКРЛ підвищений рівень сироваткового Cyfra 21-1 є незалежним негативним прогностичним фактором [26]. Прогресування захворювання після стандартних курсів хіміотерапії достовірно частіше відзначається при вихідних значеннях Cyfra 21-1 понад 10 нг/мл або активності лактатдегідрогенази понад 480 ОД/л (норма до 270 ОД/л). Рівні Cyfra 21-1 > 10 нг/мл, PEA > 3 нг/мл, ЛДГ > 480 ОД/л і NSE > 20 нг/мл також асоційовані зі зниженням загальної виживаності хворих на НДКРЛ і погіршенням прогнозу при їх одночасному виявленні [27].

У дослідженні J. Kulpa et al. [10] показано, що при плоскоклітинному раку легені рівень Cyfra 21-1 виступає незалежним прогностичним фактором на ранніх стадіях захворювання, а рівень NSE – на пізніх стадіях; в якості альтернативного прогностичного фактора для всіх стадій плоскоклітинного НДКРЛ V. Nisman et al. [28] запропонували тканинний поліпептидний специфічний антиген (TPS). При аденокарциномах незалежними прогностичними факторами можуть служити вихідні рівні PEA, Cyfra 21-1 та TPS, при крупноклітинному раку – жоден з наведених маркерів.

Для кількісної характеристики спільного впливу PEA і Cyfra 21-1 на прогноз при НДКРЛ був розроблений індекс пухлинних маркерів (tumor marker index – TMI), який являє собою середньгеометричний добуток нормалізованих (тобто наведених до верхнього граничного значення) рівнів обох онкомаркерів (в нг/мл) і може бути обчислений за формулою

$$TMI = \sqrt{\frac{Cyfra\ 21-1}{3,3} \cdot \frac{PEA}{5,0}}$$

де 3,3 і 5,0 – вищі нормальні значення для Cyfra 21-1 і PEA.

П'ятирічна виживаність у пацієнтів з $TMI \leq 1,0$ склала 72,3 %, а у хворих з $TMI > 1,0$ – тільки 37,1 %. TMI визнаний незалежним значущим прогностичним фактором при НДКРЛ [24].

У багатьох публікаціях розглядається питання про оцінку ефективності лікування НДКРЛ згідно з динамікою рівнів РЕА і Суфра 21-1. Так, L. Li et al. [29] показали, що у пацієнтів з поширеним процесом при досягненні часткової регресії (критерії RECIST 1.1.) рівень РЕА знижувався в 68,4 % випадків, рівень Суфра 21-1 – в 88,9 % випадків, і, навпаки, при прогресуванні захворювання не зареєстровано жодного випадку зниження рівня онкомаркерів, показник РЕА зростав у 59,4 % випадків, показник Суфра 21-1 – в 76,2 %. Зростання концентрації онкомаркерів НДКРЛ на тлі стабілізації процесу вказувало на зниження часу без прогресування.

В дослідженні [16] розглядалася «відповідь» онкомаркерів (зниження їх рівня в сироватці крові більш ніж на 20 % у порівнянні з вихідним значенням) на традиційну поліхіміотерапію (2-й курс) при занедбаному НДКРЛ. Показано, що «відповідь» РЕА та Суфра 21-1 реєструється відповідно у 38 і 61 % випадків радіологічно документованого об'єктивного ефекту. Медіана виживаності склала 13 місяців у пацієнтів з «РЕА-відповіддю» та 11 місяців у хворих з «Суфра-відповіддю» проти 8 і 6 місяців відповідно у разі відсутності зміни рівня пухлинних маркерів на тлі поліхіміотерапії. Таким чином, «відповідь» онкомаркерів на перші два курси поліхіміотерапії визнано значущим і незалежним прогностичним фактором [16].

Наведені результати дозволяють використовувати моніторинг рівня РЕА та Суфра 21-1 для оцінки відповіді НДКРЛ на лікування в тих випадках, коли візуальна оцінка лікувального ефекту утруднена. Це актуально, наприклад, у пацієнтів з ателектазом легені або плевральним/перикардіальним випотом, з локалізацією пухлини в зоні попередньої радіотерапії, з порушеннями лімфовідтоку, які вимагають багаторазового проведення комп'ютерної томографії, що є

досить дорогим, трудомістким і несе додаткове променеве навантаження для хворого [16, 30]. Показано, що Суфра 21-1 є більш точним предиктивним маркером, ніж РЕА, і більшою мірою придатний для розподілу хворих на прогностичні групи з точки зору результатів виживаності. Відсутність «відповіді» Суфра 21-1 при рентгенологічно підтверженому об'єктивному ефекті не перевищує 3 % [16]. В цілому, для оцінки ефективності лікування придатні дослідження в динаміці як Суфра 21-1, так і РЕА й NSE, однак лише «відповідь» Суфра 21-1 вказує на збільшення часу до прогресування [30]. Доцільним видається прийняття клінічних рішень на основі динаміки онкомаркерів. Наприклад, за відсутності «відповіді» Суфра 21-1 хіміотерапія НДКРЛ може бути зупинена після двох курсів поліхіміотерапії навіть без радіологічної оцінки, зважаючи на малу виживаність таких хворих і дуже низьку ймовірність об'єктивної відповіді [16].

Таким чином, останнім часом зростає розуміння необхідності визначення онкомаркерів сироватки крові в якості допоміжного діагностичного методу НДКРЛ (є високочутливим і специфічним) для моніторингу перебігу захворювання та ефективності проведеного лікування, а також отримання прогностичної інформації, що дозволить індивідуалізувати тактику ведення хворих з НДКРЛ. У зв'язку з тим, що ці дані часом суперечливі та неоднозначні, немає чітких стандартів застосування онкомаркерів крові у хворих з НДКРЛ. Необхідні подальші дослідження значення пухлинно-асоційованих маркерів у хворих з НДКРЛ. Після розгляду надійності діагностичної, предиктивної та прогностичної інформації застосування онкомаркерів у хворих з НДКРЛ наступним кроком буде визначення питання, як інтегрувати цю інформацію в терапевтичне рішення.

Список літератури

1. Waxman J. Tumor markers / J. Waxman // Quart. J. Med. – 1995. – Vol. 88. – P. 233–241.
2. NACB: Practice guidelines and recommendations for use of tumor markers in the clinic: Quality requirements / C. Sturgeon, E. Hammond, S.L. Chang [et al.]. – 2008; Режим доступу: http://www.aacc.org/NR/rdonlyres/3CAF1DC0-2E83-4BB1-8517-9300F58DF1DB/0/chp2_qreqspdf
3. Sokoll L.J. Clinical chemistry: Tumor markers / L.J. Sokoll, D.W. Chan. – Clinical Oncology. Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone; 3rd ed. – 2004.

4. Рекомендации EGTM (European Group on Tumour Markers). Режим доступа: <http://egtm.web.med.uni-muenchen.de/index2.html>
5. Кадагидзе З.Г. Основные опухолевые маркеры / З.Г. Кадагидзе, В.М. Шелепова. Режим доступа: www.pror.ru/articles/36.doc
6. Mahler B. Tumor markers used in diagnosis and monitoring of primary bronchopulmonary carcinoma / B. Mahler // *Pneumologia*. – 2008. – Vol. 57. – P. 175–177.
7. Tumor markers (CEA, CA 125, CYFRA 21-1, SCC and NSE) in patients with non-small cell lung cancer as an aid in histological diagnosis and prognosis. Comparison with the main clinical and pathological prognostic factors // R. Molina, X. Filella, J.M. Augé [et al.] // *Tumour Biol*. – 2003. – № 24 (4). – P. 209–218.
8. Bronchioloalveolar carcinoma producing CA19-9 / T. Sakai, T. Tsushima, D. Kimura [et al.] // *Kyobu Geka*. – 2011. – Vol. 64. – P. 483–486.
9. Alpha-fetoprotein-producing primary lung carcinoma: A case report / M. Kitada, K. Ozawa, K. Sato [et al.] // *World J. Surgical Oncology*. – 2011. – № 9. – P. 47.
10. Carcinoembryonic antigen, squamous cell carcinoma antigen, CYFRA 21-1, and neuron-specific enolase in squamous cell lung cancer patients / J. Kulpa, E. Wójcik, M. Reinfuss, L. Kolodziejski // *Clin. Chem*. – 2002. – Vol. 48 (11). – P. 1931–1937.
11. Grunnet M. Carcinoembryonic antigen (CEA) as tumor marker in lung cancer / M. Grunnet, J.B. Sorensen // *Lung. Cancer*. – 2011. – № 6. – P. 11–14.
12. CYFRA 21-1 is a prognostic determinant in non-small-cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients / J.L. Pujol, O. Molinier, W. Ebert [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2004. – Vol. 90. – P. 2097–2105.
13. Diagnostic values of SCC, CEA, Cyfra21-1 and NSE for lung cancer in patients with suspicious pulmonary masses: a single center analysis / X.Y. Chu, X.B. Hou, W.A. Song [et al.] // *Cancer Biol. Ther*. – 2011. – № 11 (12). – P. 995–1000.
14. Hanagiri T. Preoperative CYFRA 21-1 and CEA as prognostic factors in patients with stage I non-small cell lung cancer / T. Hanagiri, M. Sugaya, M. Takenaka // *Lung. Cancer*. – 2011. – Vol. 74. – P. 112–117.
15. CYFRA 21-1 can predict the sensitivity to chemoradiotherapy of non-small-cell lung carcinoma / J. Wang, Y. Yi, B. Li [et al.] // *Biomarkers*. – 2010. – Vol. 15. – P. 594–601.
16. Decline in serum carcinoembryonic antigen and cytokeratin 19 fragment during chemotherapy predicts objective response and survival in patients with advanced nonsmall cell lung cancer / A. Ardizzoni, M.A. Cafferata, M. Tiseo [et al.] // *Cancer*. – 2006. – Vol. 107. – P. 2842–2849.
17. Clinical value of combined detection of serum tumor markers in lung cancer diagnosis / F. Chen, W.M. Li, D.M. Wang [et al.] // *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. – 2008. – Vol. 39. – P. 832–835.
18. Dragomir A. Update regarding the role of biomarkers in early diagnosis of non-small cell bronchopulmonary cancer // A. Dragomir, E. Moldoveanu, F. Mihaltan. – *Pneumologia*. – 2011. – Vol. 60 (1). – № 7. – P. 9–13.
19. Role of biological tumor markers CEA, Cyfra-21, NSE, TU M2-PK in diagnosis and treatment of lung cancer / S.M. Lazarev, Zh. Massard, A.V. Reshetov [et al.] // *Vestn. Khir Im II Grek*. – 2010. – Vol. 169 (1). – P. 39–43.
20. An evaluation of the tumour markers, carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin marker (CYFRA 21-1) and neuron-specific enolase (NSE) in the differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions / M.D. Seemann, T. Beinert, H. Fürst, U. Fink // *Lung Cancer*. – 1999. – Vol. 26 (3). – P. 149–155.
21. Diagnostic usefulness of selected tumor markers (CA125, CEA, CYFRA 21-1) in bronchoalveolar lavage fluid in patients with non-small cell lung cancer / M. Dabrowska, H. Grubek-Jaworska, J. Domagala-Kulawik [et al.] // *Pol. Arch. Med. Wewn*. – 2004. – Vol. 111 (6). – P. 659–665.
22. Analysis of tumor markers in the cytological fluid obtained from computed tomography-guided needle aspiration biopsy for the diagnosis of non-small cell lung cancer / Y.J. Hong, J. Hur, H.J. Lee [et al.] // *J. Thorac Oncol*. – 2011. – Vol. 6 (8). – P. 1330–1335.
23. Elevated level of carcinoembryonic antigen in nonmalignant pleural effusion / E. Garcia-Pachon, I. Padilla-Navas, D. Dosda, A. Miralles-Llopis // *Chest*. – 1997. – Vol. 111. – P. 643–647.

24. Muley T. CYFRA 21-1 and CEA are Independent Prognostic Factors in 153 Operated Stage I NSCLC Patients / T. Muley, H. Dienemann, W. Ebert // *Anticancer Research*. – 2004. – Vol. 24. – P. 1953–1956.

25. Prognostic value of carcinoembryonic antigen and CYFRA 21-1 in patients with pathological stage I non-small cell lung cancer / K. Matsuoka, S. Sumitomo, N. Nakashima [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac Surg*. – 2007. – Vol. 32 (3). – P. 435–439.

26. Prognostic factors in patients with stage III and IV non-small cell lung cancer / L.H. Song, X.R. Song, M.Q. Liu [et al.] // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. – 2004. – Vol. 26 (6). – P. 345–348.

27. Prognostic value of combination of Cyfra 21-1, CEA and NSE in patients with advanced non-small cell lung cancer / F. Barlési, C. Gimenez, J.P. Torre [et al.] // *Respir. Med*. – 2004. – Vol. 98 (4). – P. 357–362.

28. Prognostic value of CYFRA 21-1, TPS and CEA in different histologic types of non-small cell lung cancer / B. Nisman, G. Amir, J. Lafair [et al.] // *Anticancer Res*. – 1999. – Vol. 19 (4C). – P. 3549–3552.

29. Clinical value of CEA and CYFRA21-1 as an assessment indicator of therapeutic efficacy in advanced non-small cell lung cancer patients / L. Li, L.H. Song, S.C. Ding [et al.] // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. – 2010. – Vol. 32. – P. 850–854.

30. The value of tumor markers in evaluating chemotherapy response and prognosis in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer / Bo Jin, Ai-mi Huang, Run-bo Zhong, Bao-hui Han // *Chemotherapy*. – 2010. – Vol. 56. – P. 417–423.

А.В. Каджоян

ЗНАЧЕНИЕ ОНКОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО. (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В настоящее время ни одно из известных около 200 соединений, которые используют в качестве опухолево-ассоциированных маркёров при различных локализациях рака, не отвечает в полной мере критериям «идеального» онкомаркера. Раково-эмбриональный антиген (РЭА) и фрагмент цитокератина 19 (Cyfra 21-1) рекомендованы к применению Европейской группой по онкомаркерам и являются наиболее чувствительными и специфичными при немелкоклеточном раке лёгкого (НМКРЛ). РЭА и Cyfra 21-1 в сыворотке крови при НМКРЛ определяют с целью скрининга, ранней и дифференциальной диагностики, мониторинга течения заболевания и эффективности проводимого лечения, в том числе для своевременной коррекции лечебной тактики. Также их применение возможно для длительного наблюдения за больными с целью раннего доклинического выявления рецидива, генерализации заболевания и получения прогностической информации. Ввиду отсутствия чётких стандартов применения онкомаркеров сыворотки крови у больных с НМКРЛ необходимо дальнейшее исследование обоснованности назначения опухолево-ассоциированных маркёров.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгкого, онкомаркеры, диагностика, лечение, прогноз.

А. V. Kajoian

TUMOR MARKERS' SIGNIFICANCE IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Currently there are about 200 compounds, which are used as tumor-associated markers in various cancer localizations. However none of them meets the criteria of «ideal» tumor marker. Carcinoembryonic antigen (CEA) and cytokeratin 19 fragment (Cyfra 21-1) are recommended for use by the European Group on oncomarkers and are the most sensitive and specific in case of non-small cell lung cancer. Defenition of blood serum CEA and Cyfra 21-1 in non-small cell lung cancer (NSCLC) can be applied for screening, early and differential diagnosis, monitoring of the disease course and treatment effectiveness (including for timely correction of treatment strategy). The use of CEA and Cyfra 21-1 is also possible for long-term patients' monitoring with the aim of early preclinical detection of recurrence, generalization of the disease and receiving prognostic information. Due to lack of clear standards for serum tumor markers' application in patients with NSCLC, further study of tumor-associated markers' prescribing validity.

Key words: non-small cell lung cancer, tumor markers, diagnostics, treatment, prognosis.

Поступила 04.07.13