

Оглавление

Введение	2
Критерии значимости опухолевых маркеров	3
Клинически-значимые опухолевые маркеры	6
α-Фетопротеин (АФП)	6
Раково-эмбриональный антиген (РЭА)	7
Простата-специфический антиген (ПСА)	10
Мукогликопротеин СА 125	13
Хорионический гонадотропин (ХГЧ)	14
Cyfra 21-1	15
Пролактин	16
Альвеомуцин	17
Бета-2 микроглобулин	18
Белок S-100	19
Литература	20

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: 1) избирательная связь с опухолевым ростом; 2) наличие корреляции между концентрацией онкомаркера в биологической жидкости и размером опухоли; 3) повышение уровня онкомаркера до клинического проявления рецидивов.

При использовании в диагностике онкомаркеров следует помнить об основных отличиях доброкачественных и злокачественных опухолей:

- доброкачественные опухоли не прорастают окружающие ткани, не нарушают базальную мембрану и не обладает способностью к неограниченному росту;
- злокачественные опухоли прорастают окружающие ткани, разрушают базальную мембрану и обладают способностью к неконтролируемому инвазивному росту и метастазированию.

Критерии значимости опухолевых маркеров

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) (рис. 1).

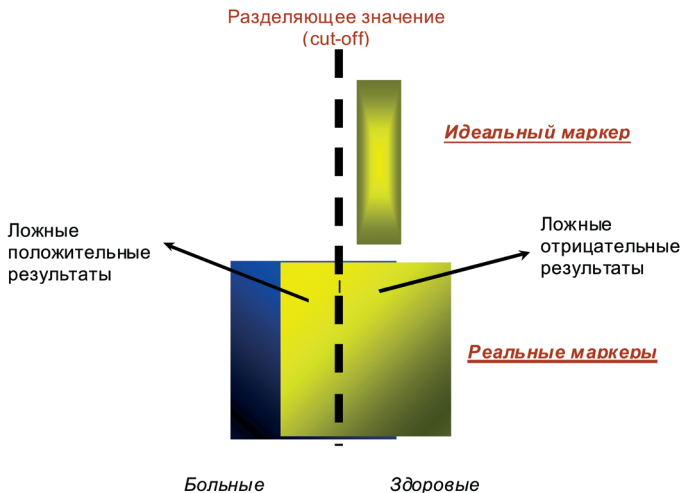


Рис.1. Информативность диагностического определения опухолевого маркера.

В идеальном тесте нет значений, на которых распределения для здоровых и больных перекрываются. Такой тест, если установлено подходящее разделяющее значение, дает нормальный результат для всех здоровых людей и ненормальный – для всех больных. Такому стандарту соответствует мало тестов. Если распределения результатов теста для

здоровых и больных перекрываются, некоторая часть больных пациентов будет иметь нормальные результаты теста. Рисунок 1 показывает, что сдвиг разделяющего значения (на рисунке – вертикальная линия) между условно нормальными и ненормальными результатами теста изменит относительное соотношение между этими группами. Если разделяющее значение отодвигается дальше от среднего нормального значения, возрастает число ложных отрицательных и уменьшается число ложных положительных результатов.

Истинные положительные (TP) результаты – положительные результаты у людей действительно больных (тест правильно классифицирует их как больных).

Истинные отрицательные (TN) результаты – отрицательные результаты у людей действительно не больных данной болезнью (тест правильно классифицирует их как здоровых).

Ложные положительные (FP) результаты – положительные результаты у людей, данной болезнью не больных (тест неправильно классифицирует их как больных).

Ложные отрицательные (FN) результаты – отрицательные результаты у людей больных (тест неправильно классифицирует их как здоровых).

Основными критериями значимости опухолевых маркеров являются диагностическая чувствительность (доля истинных положительных результатов), специфичность и прогностическая значимость.

Специфичность опухолевого маркера представляет собой процентное выражение частоты истинно-отрицательных результатов (true negative rate – TNR) в группе здоровых индивидуумов или пациентов с доброкачественными опухолями, т. е. чем ниже процент ложно-положительных результатов, тем выше специфичность:

$$TNR = \frac{TN}{TN + FP}, \text{ где}$$

TN – истинные отрицательные результаты;

FP – ложные положительные результаты.

Чувствительность опухолевого маркера представляет собой процентное выражение частоты истинно-положительных результатов (true-positive rate – TPR) теста в группе онкологических больных:

$$TPR = \frac{TP}{TP + FN}, \text{ где}$$

TP – истинные положительные результаты;

FN – ложные отрицательные результаты.

Стандартно уровень отсечки (cut-off, граница разделения результатов на отрицательные и положительные) определяют таким образом, чтобы достигнуть 95 % специфичности при обследовании здоровых людей и пациентов с доброкачественными опухолями. Значимость диагностической специфичности и чувствительности во многом определяется результатами тестирования контрольной группы и стадией опухоли у пациентов онкологической группы.

Важной характеристикой диагностической значимости маркера являются его прогностические показатели (ПП) (predictive value), определяемые для смешанной группы людей, включающей здоровых людей и пациентов с доброкачественными и злокачественными опухолями. Различают отрицательные и положительные прогностические показатели теста.

Положительный ПП (PV+) отражает вероятность соответствия положительных результатов тестирования (в смешанной контрольной группе) наличию опухоли у данного конкретного индивидуума:

$$PV = \frac{TP}{TP + FP}, \text{ где}$$

TP – истинные положительные результаты;

FP – ложные положительные результаты.

Отрицательный ПП (PV-) отражает вероятность отсутствия опухоли у данного конкретного пациента при отрицательном результате теста:

$$PV = \frac{TN}{TN + FN}, \text{ где}$$

TN – истинные отрицательные результаты;

FN – ложные отрицательные результаты.

Диагностическая значимость теста на опухолевый маркер определяется:

1. чувствительностью и специфичностью: для использования онкомаркера в клинической лабораторной диагностике при специфичности не менее 95 % чувствительность должна быть больше 50 %;
2. прогностическими показателями;
3. методической надежностью теста, т. е. внутритестовая погрешность должна быть меньше 5 %, а межтестовая погрешность – меньше 10 %.

Клинически-значимые опухолевые маркеры.

α-Фетопроtein (АФП)

АФП представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 70000 дальтон. АФП является физиологическим продуктом желточного мешка, печени и желудочно-кишечного тракта плода.

В сыворотке плода АФП обнаруживается с 4-й недели беременности. Его концентрация достигает пика между 12-й и 16-й неделей и затем постепенно снижается вплоть до рождения. В возрасте 1 года нормальный уровень АФП в сыворотке такой же, как у взрослых, т. е. менее 15 нг/мл.

АФП является основным белком плодной сыворотки, у взрослых содержание АФП в сыворотке крови незначительно. Определение АФП в сыворотке крови используется для первичной диагностики и мониторинга гепатоцеллюлярного рака печени, эмбрионально-клеточных опухолей яичников и яичек, тератом и тератокарцином любой локализации. Определение АФП в сыворотке крови беременных женщин или в амниотической жидкости в период с 15 до 20 недели служит одним из лабораторных методов выявления тяжелой врожденной патологии плода – синдрома Дауна и дефектов нервной трубки.

Концентрация АФП, продуцируемого эмбриональными карциномами, очень высока. Клетки дисгерминомы яичников содержат также элементы синцитиотрофобласта, и поэтому наряду с АФП в них синтезируется хорионический гонадотропин. Оба этих маркера используются для дифференциальной диагностики дисгермином.

Уровень АФП выше 500 нг/мл (400 МЕ/мл) можно расценивать как патологический. Именно такая концентрация АФП характерна для дисгерминомы, гепатобластомы (детский вариант гепатоцеллюлярной аденокарциномы). При метастазах в печень опухолей, отличных от перечисленных, повышение уровня АФП, как правило, не наблюдается. АФП можно рассматривать в качестве «абсолютного маркера» для диагностики эмбриональных карцином и опухолей желточного мешка, тем не менее уровень АФП более 400 МЕ/мл наблюдается лишь у 80–90 % детей с указанными опухолями. У взрослых с гепатоцеллюлярной аденокарциномой в 50 % случаев уровень АФП превышает 800 МЕ/мл. Период полувыведения АФП – 5 дней, что позволяет использовать этот маркер для оценки эффективности химиотерапии. Большое значение имеет динамический контроль за уровнем АФП у пациентов групп риска. Население Южной и Восточной Африки, Южной и Средней Азии считаются популяциями высокого риска по гепатоцеллюлярной аденокарциноме. Скрининг по АФП позволяет эффективно выявлять это заболевание до возникновения клинических признаков, повышая тем самым эффективность лечения.

Повышенный уровень АФП определяется также приблизительно у 9 % пациентов с метастатическим поражением печени при злокачественных опухолях молочной железы, бронхов и колоректальной карциноме. Однако уровень АФП у таких пациентов редко превышает 100 нг/мл и практически никогда 500 нг/мл. У большинства из них выявляется очень высокий уровень РЭА, вследствие чего сочетание определения АФП и РЭА дает возможность для дифференциации данного типа патологии от первичной гепатоцеллюлярной карциномы.

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.

Уровень АФП (в МЕ/мл) при некоторых патологиях:

гепатоцеллюлярная карцинома	>800;
гепатобластома (дети)	>400;
тератобластома семенников	>500;
дисгерминома яичников	>1000;
метастазы в печени	>10;
гепатит в и С	10–50;
острые отравления	до 100.

Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения α -фетопротеина в сыворотке (плазме) крови.

Набор «АФП-ИФА» – каталожный номер K225

Характеристики набора:

1. Число определений: 96
2. Объем пробы, мкл: 50
3. Чувствительность: 2 Ед/мл
4. Количество стадий: 1
5. Время постановки : 80 мин.
6. Температура инкубации: +37 °С

Раково-эмбриональный антиген (РЭА)

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. В определенном количестве выявляется в III триместре беременности. Небольшое и умеренное повышение РЭА наблюдается у 20–50 % больных с доброкачественными заболеваниями кишечника, легких, при болезни Крона, язвенном колите, панкреатите и геморрое. При этих доброкачественных (с точки зрения онкологии) заболеваниях уровень РЭА имеет тенденцию оставаться в пределах 10 нг/мл. Более того, перемежающиеся легкие подъемы уровня имеют тенденцию к нормализации при улучшении клинической картины. 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 (рис. 2).



Рис. 2. Чувствительность РЭА при уровне специфичности 95 % при диагностике опухолей различной локализации. Указан % РЭА-позитивных опухолей от всех опухолей данной локализации.

РЭА – не обязательный маркер: у 30 % больных раком толстой кишки он не выявляется. После радикальных операций систематическое определение РЭА позволяет выявить в 47 % случаев рецидивы (в том числе и бессимптомные). Для опухолей толстого кишечника было показано, что уровень РЭА на старте лечения коррелирует со стадией процесса, с продолжительностью безрецидивного периода и степенью выживаемости. После удаления опухоли происходит снижение уровня антигена в крови. Динамическое определение уровня РЭА в крови оправдано для раннего выявления рецидивов или метастазов рака в отдаленные сроки после хирургического лечения. Повышение концентрации РЭА наблюдается не только при различных карциномах пищеварительного тракта, но и при раке легких, молочной железы, головы и шеи, при саркомах. Среди больных раком молочной железы высокий уровень РЭА отмечается у 20–53 % лиц. По мере распространения опухолевого процесса уровень РЭА в крови повышается, в основном в соответствии со степенью поражения опухолевыми клетками регионарных лимфатических узлов. Следовательно, очень высокая концентрация РЭА в крови до операции дает основание заподозрить их поражение. Определение РЭА в сыворотке крови не может быть применено для диагностики начальных стадий рака молочной железы из-за его низкой специфичности, но может быть использовано для выявления рецидивов и метастазов в отдаленный период после операции, для оценки эффективности лечения. Использование РЭА для мониторинга колоректальных карцином и злокачественных опухолей настолько хорошо отработано, что является эталоном для всех новых опухолевых маркеров.

Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения Раково-эмбрионального антигена в сыворотке (плазме) крови.

Набор «КЭА-ИФА» – каталожный номер К224

Характеристики набора:

1. Число определений: 96
2. Объем пробы, мкл: 50
3. Чувствительность: 1 нг/мл
4. Количество стадий: 1
5. Время постановки : 80 мин.
6. Температура инкубации: +37 °С

Простата-специфический антиген (ПСА)

Простата-специфический антиген (ПСА), представляет собой гликопротеин м. м. 34 кД, впервые выделенный в 1979 году Wang et al. из ткани предстательной железы человека и обладающий свойствами сериновой протеазы. Продукция ПСА и его секреция в семенную жидкость осуществляется предстательной железой, поэтому он является ткане-специфическим маркером. У мужчин верхняя граница нормальной концентрации ПСА в сыворотке крови составляет 4,0 нг/мл. Однако чувствительность и специфичность ПСА как опухолевого маркера ограничены его присутствием в плазме в норме, а также повышением его концентрации при доброкачественной гипертрофии предстательной железы у пожилых людей. Этот белок в небольших количествах поступает в кровь, где его содержание в крови обычно пропорционально массе простаты. В сыворотке крови ПСА содержится в двух формах – свободной (несвязанный ПСА, или free-PSA) (около 10 %) и связанной с различными ингибиторами протеаз. Большая часть ПСА (90 %) связана с альфа-1-антихимотрипсином и доступна для лабораторного определения. Небольшая часть антигена простаты связана с альфа-2-макроглобулином и недоступна для исследования обычными методами, так как молекула ПСА находится внутри комплекса. Свободная и связанная фракции составляют общий ПСА. Для уточнения диагноза в случае подозрения на рак простаты при небольшом повышении общего ПСА в пределах от 4,0 до 10,0 нг/мл производят расчет соотношения свободной и общей фракции ПСА:

Свободный ПСА

----- x 100 %

Общий ПСА

Соотношение свободного и общего ПСА: >15–70 % – благоприятный прогноз;
<15 % – неблагоприятный прогноз.

При доброкачественной гиперплазии простаты соотношение свободной фракции и общего иммунореактивного ПСА составляет более 15 %. Нарастающие или устойчиво повышенные концентрации ПСА, определяемые в ходе наблюдения за больным, свидетельствуют об опухолевом росте и неэффективности терапии и/или хирургического вмешательства. Наоборот, понижение величин ПСА, определяемое в ходе наблюдения за больным, свидетельствует о положительном терапевтическом эффекте. При уровне ПСА в диапазоне 2–10 нг/мл использование данного соотношения значительно увеличивает специфичность метода при крайне незначительном уменьшении чувствительности и помогает избежать ненужной биопсии. Клинически значимый рак предстательной железы может быть обнаружен благодаря использованию данного соотношения даже при более низком диапазоне ПСА. Значение ПСА выше 30 нг/мл, как правило, свидетельствует о наличии злокачественного новообразования.

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 ПСА 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.

Плотность ПСА: ПСА не является специфическим маркером именно рака предстательной железы, что обуславливает одинаковые показатели маркера у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты (ДГП) и начальными формами рака. Частота ложно-положительных значений при ДГП при пороговом уровне 4 нг/мл колеблется от 20 до 55 %. Плотность ПСА представляет собой отношение концентрации ПСА к объему предстательной железы, определяемому с помощью ТРУЗИ. Учитывая более высокие концентрации ПСА у больных раком по сравнению с ДГП при одинаковом объеме железы, данный показатель теоретически может быть использован для определения вероятности наличия аденокарциномы в нормальной при пальцевом исследовании железе при значениях ПСА 4–10 нг/мл, и соответственно, для принятия решения о показаниях к биопсии. Некоторые авторы полагают, что при нормальных данных пальцевого исследования и плотности ПСА $< 0,15$ нг/мл больного можно оставить под наблюдением. Однако ряд других исследований говорит о ненадежности данного показателя, особенно при учете возрастных колебаний ПСА.

Скорость прироста ПСА: Увеличение объема ДГП, как и рака предстательной железы, сопровождается увеличением уровня сывороточного ПСА. Однако низкодифференцированная аденокарцинома простаты продуцирует значительно меньшее количество ПСА по сравнению с высокодифференцированными формами рака, что делает интерпретацию результатов одного теста сложной. При сравнении темпов прироста ПСА в течение нескольких лет оказалось, что больные раком предстательной железы имеют достоверно более высокий прирост ПСА, чем пациенты с ДГП. Ежегодный прирост ПСА более чем на 0,75 нг/мл говорит о возможном наличии рака предстательной железы даже у пациентов с показателями ПСА, находящимися в пределах возрастной нормы.

Возрастные нормы показателей ПСА: наличие рака предстательной железы имеет различное клиническое значение для разных возрастных групп. С увеличением возраста теоретическое влияние рака предстательной железы на сокращение продолжительности жизни уменьшается. Для увеличения чувствительности ПСА у молодых мужчин с большей ожидаемой продолжительностью жизни (т. е. тех, кто может выиграть от радикальных методов лечения) и повышения специфичности у более пожилых пациентов (т. е. тех, кому радикальное лечение показано в меньшей степени) были предложены нормативные показатели ПСА в зависимости от возраста:

40–49 лет – 0–2,5 нг/мл,

50–59 лет – 0–3,5 нг/мл,

60–69 лет – 0–4,5 нг/мл,

70–79 лет – 0–6,5 нг/мл.

Применение данных показателей делает ПСА клинически более значимым для выявления ранних форм рака предстательной железы. В скрининговых программах традиционно используют пороговый уровень ПСА в 4 нг/мл для всех возрастных групп.

Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения Простата-специфического антигена в сыворотке (плазме) крови.

1. Набор «общий ПСА-ИФА» – каталожный номер K221

Характеристики набора:

1. Число определений: 96
2. Объем пробы, мкл: 50
3. Чувствительность: 0.1 нг/мл
4. Количество стадий: 1
5. Время постановки : 80 мин.
6. Температура инкубации: +37 °С

2. Набор «св. ПСА-ИФА» – каталожный номер K231

Характеристики набора:

1. Число определений: 96
2. Объем пробы, мкл: 50
3. Чувствительность: 0.07 нг/мл
4. Количество стадий: 2
5. Время постановки : 80 мин.
6. Температура инкубации: +37 °С

Мукогликопротеин СА 125

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.

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.

Опухоли желудочно-кишечного тракта, карцинома бронхов и карцинома молочной железы также в некоторых случаях могут быть причиной значительного подъема уровня СА 125.

Повышение уровня СА 125 отмечается при различных доброкачественных опухолях яичников и матки, а также при воспалительных процессах в органах репродуктивной системы женщин. Незначительное увеличение концентрации СА 125 возможно при аутоиммунных заболеваниях, гепатите, хроническом панкреатите и циррозе печени. В высоком проценте случаев содержание СА125 повышается при аденокарциномах яичников, за исключением муцинозной и гранулезоклеточной гистологической формы. Определение уровня СА125 полезно для контроля эффективности лечения и слежения за течением аденокарцином яичников; вместе с тем, результаты измерения СА125 всегда следует интерпретировать в комплексе с результатами других методов исследования и клиническими данными.

Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения СА125 в сыворотке (плазме) крови.

Набор «св. СА125-ИФА» – каталожный номер К222

Характеристики набора:

1. Число определений: 96
2. Объем пробы, мкл: 50
3. Чувствительность: 0.5 ЕД/мл
4. Количество стадий: 1
5. Время постановки : 80 мин.
6. Температура инкубации: +37 °С

Хорионический гонадотропин (ХГЧ)

Хорионический гонадотропин представляет собой гликопротеиновый гормон м. м. 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 лютеинизирующего, 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.

Концентрацию ХГ в моче и сыворотке крови определяют для ранней диагностики беременности. При многоплодной беременности уровень ХГ в сыворотке значительно превышает соответствующие сроку нормы. Напротив, внематочная беременность и плацентарная недостаточность характеризуются снижением этого показателя. Определение ХГ в сыворотке крови во втором триместре беременности (наряду с АФП и эстриолом) входит в программу обследования для выявления синдрома Дауна. Кроме того, ХГ является основным лабораторным диагностическим маркером хорионэпителиомы и других трофобластических опухолей и хорошо отражает эффективность проводимой противоопухолевой терапии. 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. Повышение концентрации происходит при пузырьном заносе, хорионкарциноме, семиноме, тератоме яичника и яичек, при раке желудка-кишечного тракта, при раке толстой и прямой кишки, у больных раком легкого. Тестирование ХГТ проводится в основном:

1. для обнаружения и мониторинга беременности;
2. для диагностики и определения эффективности терапии хорионкарциномы;
3. для мониторинга гермином яичка и яичника.

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.

Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения хорионического гонадотропина в сыворотке (плазме) крови.

Набор «ХГ-ИФА» – каталожный номер K205

Характеристики набора:

1. Число определений: 96
2. Объем пробы, мкл: 50
3. Чувствительность: 2.5 МЕ/л
4. Количество стадий: 1
5. Время постановки : 80 мин.
6. Температура инкубации: +37 °С

Суфра 21-1

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

Определение Суфра 21-1 основано на детекции фрагментов цитокератина 19. Последний является кислым белком с молекулярной массой 40000 дальтон. У здоровых лиц концентрация Суфра 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, уровень cutoff 3,3 нг/мл обеспечивает специфичность 95%. 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. Чувствительность CYFRA-21-1 зависит от стадии заболевания: 4 % – в I стадии, более 33 % –

во II стадии, 36 % – в III стадии и до 73 % – в IV стадии рака мочевого пузыря.

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.

Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения антигена CYFRA21-1 в сыворотке (плазме) крови.

Набор «CYFRA21-1-ИФА» – каталожный номер K236

Характеристики набора:

1. Число определений: 96
2. Объем пробы, мкл: 50
3. Чувствительность: 1 нг/мл
4. Количество стадий: 1
5. Время постановки : 80 мин.
6. Температура инкубации: +37 °С

Пролактин

Пролактин представляет собой полипептид из 198 аминокислот с молекулярной массой около 22500 Да, секретируемый эозинофилами передней доли гипофиза. Одной из основных причин бесплодия являются гиперплазия и аденомы гипофиза. Кроме того, функциональные изменения в регуляции репродуктивной функции также связаны с нарушениями в секреции гипофизарных гормонов. Одним из маркеров этих нарушений является нарушенная секреция пролактина. В связи с этим ВОЗ рекомендовала использовать определение уровня пролактина в крови в качестве скринингового теста при первичном обследовании супругов, обращающихся в медицинские учреждения по поводу бесплодия. До наступления менархе уровень пролактина в крови низкий и повышается в пубертатный период. В это время пролактин стимулирует развитие молочных желез. В течение менструального цикла уровень пролактина непостоянен. Он повышается в перiovуляторный период и во вторую половину лютеиновой фазы (его уровень может достигать 900 мМЕд/л), поэтому определять уровень пролактина рекомендуется в первую фазу цикла. Во время беременности и лактации секреция гормона возрастает. Кроме того, физиологическая гиперпролактинемия наблюдается при стрессовой ситуации и при физической нагрузке. Секреция пролактина осуществляется в определенном суточном ритме: максимум приходится на период сна (в 3–7 раз выше, чем в течение дня). В связи с этим очень важным является время отбора образцов крови для анализа. Увеличение концентрации пролактина отмечено при пролактинпродуцирующих опухолях гипофиза; идиопатических гиперпролактинемиях

(симптомы: у женщин – нарушение менструаций, у мужчин – импотенция); гипофункции щитовидной железы; почечной недостаточности; приеме производных фенотиазина, галоперидола, имизина, эстрогенов, пероральных контрацептивов, гистаминных препаратов, опиатов; постинсулиновой гипогликемии. Уменьшение концентрации пролактина наблюдается при: хирургическом удалении гипофиза; лечении бромокриптином; приеме тироксина; рентгенотерапии.

Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения пролактина в сыворотке (плазме) крови.

Набор «ПРОЛАКТИН-ИФА» – каталожный номер K206

Характеристики набора:

1. Число определений: 96
2. Объем пробы, мкл: 50
3. Чувствительность: 10 мМЕ/л
4. Количество стадий: 1
5. Время постановки : 80 мин.
6. Температура инкубации: +37 °С

Альвеомуцин

Альвеомуцин (АМ), или муциновый антиген 3EG5, продуцируется в бронхах альвеолоцитами 2-го типа и в норме секретируется в бронхоальвеолярный секрет. Повышение его концентрации в сыворотке крови отмечено у больных с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ), причем степень повышения коррелирует со степенью выраженности клинической картины. Определение уровня АМ может быть полезным для диагностики ИЗЛ и оценки активности и степени тяжести воспалительного процесса.

Наборы реагентов ООО «ХЕМА» для иммуноферментного определения альвеомуцина в сыворотке (плазме) крови.

Набор «АЛЬВЕОМУЦИН-ИФА» – каталожный номер K240

Характеристики набора:

1. Число определений: 96
2. Объем пробы, мкл: 50
3. Чувствительность: 20 ЕД/мл
4. Количество стадий: 2
5. Время постановки : 80 мин.
6. Температура инкубации: +18...+25 °С

Бета-2 микроглобулин

Бета-2 микроглобулин низкомолекулярный белок (11,8 КДа), присутствующий на поверхности ядросодержащих клеток в качестве легкой цепи антигена главного комплекса гистосовместимости. 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. Элиминируется из крови бета-2 микроглобулин почками, где он подвергается фильтрации и затем практически полной реабсорбции и катаболизму в проксимальных канальцах почек. В норме в моче выявляются лишь следовые количества. Уровень бета-2 микроглобулина в крови возрастает при почечной недостаточности (снижении почечного клиренса). При повреждении клеток проксимальных канальцев вследствие заболевания почек, лекарственной интоксикации, токсического воздействия тяжелых металлов и т. д. экскреция бета-2 микроглобулина с мочой возрастает. Поэтому определение бета-2 микроглобулина мочи используют в качестве маркера поражения проксимальных канальцев почек и при дифференциальной диагностике инфекции верхних и нижних отделов мочевого тракта. 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.

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 (BB) присутствует в высоких концентрациях в глиальных и шванновских клетках, гетеродимер S-100 (aB) находится в глиальных клетках, гомодимер S-100 (aa) – 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 (aB+BB). 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). Установлено, что при IV стадии средняя продолжительность жизни больных с уровнем S-100 менее 0,2 мкг/л составляет 14 мес, а у пациентов с уровнем S-100 выше 3,0 мкг/л – только 3 мес. 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.

Литература

1. А. А. Кишкун. Современная клиническая лабораторная диагностика. Электронный справочник.
2. Е. Е. Зуева. Иммунологическая диагностика в клинике внутренних болезней. Ч. I. Иммунодиагностика онкологических заболеваний. Опухолевые маркеры. Рекомендации по применению в лечебно-диагностическом процессе.
3. М. Л. Алексеева, Е. В. Гусарова, С. М. Муллабаева, Т. С. Понкратова. Онкомаркеры, их характеристика и некоторые аспекты клинко-диагностического использования (обзор литературы). Проблемы репродукции, 3, 2005.
4. Шевцова А. И. Альфа – фетопротеин: биохимические свойства, функции и клинко – диагностическое значение. Укр. Биохим. Журн. – 1995. – Т. 67, №6. – С. 11–20.
5. Fendrick Y. L., Staley K. A., Gree M. K. et al. Characterization of CA 125 synthesized by human epithelial amnion WISH cell line. Tumor Biol 1993; 14: 310–8
6. Braunstein, G. D., Rasor, J., Adleer, D., et al: Serum Human Chorionic Gonadotropin Levels Throughout Normal Pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 126: 678, 1976.
7. Catalona WJ et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Eng J Med 1991, 324: 1156-61.
8. J-L Pujol, O Molinier, W Ebert et al. (2004) British Journal of Cancer 90 (11):2097–2105