

БИОХИМИЯ

© Н.Е. КУШЛИНСКИЙ, Н.В. ЛЮБИМОВА, 2014

УДК 616.006.88-008.9-074

Кушлинский Н.Е., Любимова Н.В.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

В обзоре рассматриваются общие представления о нейроэндокринных опухолях, а также представлены результаты собственных исследований биохимических маркеров этого типа опухолей. Описаны различные клинические симптомы и синдромы, связанные с гиперпродукцией биологически активных соединений, и дана характеристика наиболее важных биохимических маркеров в диагностике и наблюдении за эффективностью лечения нейроэндокринных опухолей.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль; биохимические маркеры; диагностика; мониторинг.

N.E. Kushlinskiy, N.V. Lyubimova

THE BIOCHEMICAL MARKERS IN DIAGNOSTIC OF NEUROENDOCRINE TUMORS

The review considers common concepts of neuroendocrine tumors. The results of original studies of biochemical markers of this type of tumor are presented. The various clinical symptoms and syndromes related to hyper-production of biologically active compounds are described. The characteristic of the most important biochemical markers in diagnostic and monitoring of effectiveness of treatment of neuroendocrine tumors is given.

Key words: neuroendocrine tumor; biochemical markers; diagnostic; monitoring.

Введение. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) — гетерогенная группа новообразований, локализующихся в любом органе и способных продуцировать биологически активные соединения, которые проявляют себя своеобразными клиническими синдромами и симптомами [6, 9, 13]. Нейроэндокринная природа таких опухолей может быть верифицирована при комплексном морфологическом исследовании с включением иммуногистохимического анализа, позволяющего не только установить их нейроэндокринную структуру, но и верифицировать по типу биологически активного пептида или экспрессируемого маркера. Существенную помощь в постановке диагноза и последующем мониторинге эффективности лечения НЭО может оказать определение циркулирующих маркеров при биохимическом исследовании крови и мочи, перечень которых постоянно растет и в настоящее время включает более 30 показателей.

Необходимо отметить особое место хромогранина А (ХгА) в группе общих маркеров, который в отличие от нейронспецифической енолазы (НСЕ) и панкреатического пептида (ПП) характеризуется наилучшим сочетанием диагностической чувствительности и специфичности, что делает его основным маркером НЭО. Биохимическая диагностика дополняется специфическими маркерами в соответствии с типом опухоли и клинической картиной заболевания.

Важными маркерами для оценки биологической активности НЭО и карциноидного синдрома являются серотонин и его метаболит 5-оксииндолилуксусная кислота (5-ОИУК), экскретирующийся с мочой. При наличии клинической картины, характерной для эктопической или эутопической продукции биологически активных пептидов, а также при иммуногистохимическом выявлении экспрессии одного из перечисленных ниже специфических пептидов рекомендуется

дополнительно провести исследование соответствующего маркера в сыворотке или плазме крови. Спектр таких маркеров многообразен и включает гастрин, глюкагон, инсулин, С-пептид, ПП, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), соматостатин (СС), гистамин, кальцитонин, паратиреоидный, соматотропный, тиреотропный и адренокортикотропный гормоны, кортизол, основные катехоламины (адреналин и норадреналин в сыворотке крови или моче) и их метаболиты (нор- и метанефрин в моче), пролактин и некоторые другие гормоны и нейропептиды.

Ниже будут представлены общие молекулярно-биологические характеристики наиболее информативных биохимических маркеров НЭО, а также оценка их клинической значимости с учетом данных зарубежных авторов и результатов собственных исследований, выполненных в лаборатории клинической биохимии при обследовании 105 больных с гастроэнтеропанкреатическими НЭО, получавших лечение в отделении химиотерапии Российского онкологического научного центра (РОНЦ) им. Н.Н. Блохина РАМН с 2008 по 2012 г.

Общие представления о биохимических маркерах НЭО. За последние полвека достигнут ощутимый прогресс в изучении молекулярно-биологических особенностей НЭО. Идентификация и изучение пептидных гормонов и биогенных аминов, продуцируемых нейроэндокринными клетками, стимулировали совершенствование методов лабораторного анализа и способствовали появлению многочисленных панелей антител, используемых для иммунохимического анализа этих биологически активных соединений.

Впервые секреторные свойства НЭО были подтверждены в 50-е годы прошлого столетия несколькими группами авторов в результате исследования сыворотки крови и мочи больных с карциноидным синдромом, а также последующего выделения серотонина из карциноидной опухоли подвздошной кишки и энтерохромаффинных клеток животных и человека [4]. Ключевая роль этого биогенного амина в проявлении карциноидной симптоматики нашла отражение в использовании термина "карциноид" до настоящего времени: несмотря на пересмотр используемой ранее терминологии и

Для корреспонденции:

Кушлинский Николай Евгеньевич, д-р мед. наук, проф.,
член-корр. РАМН, зав. лаб. клин. биохимии
Адрес: 115478, Москва, Каширское ш., 24
E-mail: biochemia@mtu-net.ru

введения четкого понятия НЭО, этот термин остается в современной классификации для опухолей, секретирующих серотонин. Кроме того, этот научный факт стал основанием для использования серотонина в качестве основного маркера НЭО в течение длительного времени [11].

В настоящее время перечень биохимических маркеров НЭО представлен широким спектром различных показателей, и этот список постоянно растет и пересматривается по мере развития научно-теоретической, методической и клинической базы. В соответствии с современными представлениями о молекулярно-биологических особенностях НЭО охарактеризованные в качестве маркеров соединения делят на две группы, одна из которых объединяет общие, или универсальные, маркеры, другая — специфические маркеры (см. таблицу).

Общие маркеры нейроэндокринных опухолей. *Хромогранин А (ХгА)* — основной маркер этой группы, представляет собой кислый гликопротеин с мол. массой 49 кД, состоящий из 439 аминокислотных остатков. ХгА относится к большому семейству растворимых высокомолекулярных кислых белков хромогранinov/секретогранinov, ассоциированных с секреторным процессом нейроэндокринных клеток [3, 21]. Первый член семейства хромогранinov (ХгА) был идентифицирован более 30 лет назад как совместный с катехоламинами продукт экзоцитоза хромоаффинных клеток надпочечников. Впоследствии были охарактеризованы ХгВ (секретогранин I), ХгС (секретогранин II) и другие гранины, однако ХгА в связи с его биодоступностью остается наиболее изученным и важным в клиническом отношении представителем этого семейства гликопротеинов. Хромогранины обнаруживаются в нейроэндокринных клетках всех органов, а также нейронах центральной и периферической нервной системы. При этом ХгА и ХгВ являются наиболее распространенными гранинами и для большинства нейроэндокринных клеток характерна их комплементарность. В то же время по своей экспрессии ХгА и ХгВ существенно различаются. Так, в хромоаффинных клетках надпочечников они экспрессируются в равной степени, тогда как в клетках паразитовидной железы и энтерохромоаффинных клетках желудочно-кишечного тракта доминирует ХгА [3, 21].

В соответствии с особенностями молекулярной структуры ХгА является предшественником нескольких биологически активных пептидов, включая вазостатин, панкреастатин и хромоаффинин. Для первичной структуры ХгА характерно распределение 10 пар основных аминокислот по всей длине молекулы, которые являются участками, доступными для специфических эндогенных протеаз, и в результате расщепления которых образуются различные статины. В соответствии с этим циркулирующий в крови ХгА представлен разными молекулярными формами, среди которых идентифицировано по крайней мере 6 дополнительных к интактному ХгА пептидов, состоящих из различного количества аминокислотных остатков — от 20 (катестатин) до 113 (вазостатин II). Аналогично ХгА ХгВ также является молекулой-предшественником, в результате посттрансляционных изменений которой при расщеплении под воздействием специфических эндогенных протеаз возникает множество различных пептидов. В целом по своей молекулярной структуре ХгВ является гомологом ХгА с тем отличием, что он имеет большую молекулярную массу (70 кД), состоит из 657 аминокислот, которые формируют 15 потенциальных сайтов для эндогенных протеаз [3, 22]. В последнее время в качестве дополнительного к ХгА маркера среди представителей семейства хромогранinov/секретогранinov рассматривается прежде всего ХгВ [8].

С тех пор как была подтверждена связь фосфорилирования ХгА с секреторной активностью хромоаффинных клеток, хромогранины стали рассматриваться в качестве иммуноцитохимических маркеров нейроэндокринных тканей, а затем и опухолей нейроэндокринной природы [7, 8, 19].

За последнее десятилетие накоплены убедительные данные, свидетельствующие о ведущей роли ХгА как биохими-

ческого маркера НЭО, которые будут представлены в разделе статьи, посвященном клиническим аспектам использования маркеров. Необходимо отметить, что существуют факторы, которые могут оказывать влияние на конечный результат определения ХгА. В качестве общих факторов, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов анализа большинства используемых в клинической практике маркеров, следует отметить состояние функции почек, печени, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и иммунной системы, нарушения которых могут искажать (как правило, повышать) уровень ХгА в плазме крови. Специфическими факторами, ограничивающими исследование ХгА, являются препараты, снижающие кислотность желудочного сока (ингибиторы протонной помпы, антагонисты H₂-рецепторов гистамина); они способствуют усилению секреции ХгА путем опосредованной стимуляции такими лекарственными средствами продукции гастрина, в связи с чем рекомендуется отменять их прием за 2—4 нед до выполнения анализа. Кроме того, результаты определения ХгА, как и в случае иммуноферментного анализа других биохимических показателей, зависят от аналитической чувствительности и специфичности используемых в тест-системах антител. Этот факт необходимо учитывать при обследовании больных в динамике, поскольку использование наборов реактивов, основанных на разных методических принципах и антителах, может привести к расхождению результатов и соответственно к ошибочной оценке течения опухолевого процесса.

Панкреатический полипептид (ПП) представляет собой линейный пептид из 36 аминокислотных остатков (мол. масса 4200 Д). ПП продуцируется в F-клетках слизистой

Биохимические маркеры нейроэндокринных опухолей

Общие маркеры	Специфические маркеры
Сыворотка или плазма крови	
Хромогранин А (ХгА)	Серотонин (5-НТ)
Панкреатический полипептид (ПП)	Гастрин
Нейронспецифическая енолаза (НСЕ)	Инсулин
α-Субъединица гликопротеиновых гормонов	С-пептид
	Глюкагон
	Вазоактивный интестинальный пептид (ВИП)
	Соматостатин
	Кальцитонин
	Гистамин
	АКТГ
	Кортизол
	СТГ
	ПТГ
Пролактин	
Катехоламины	
Тахикинины	
Нейропептиды	
Суточная моча	
	5-оксииндолилуксусная кислота (5-ОИУК, 5-ГИУК, 5-НИАА)
	Серотонин
	Метанефрин
	Норметанефрин

кишечника и островков поджелудочной железы. Он стимулирует секрецию желудочного сока и, наоборот, угнетает при ее стимуляции пентагастрином. Являясь антагонистом холецистокинина, ПП подавляет также стимулированную секрецию панкреатических ферментов. Концентрация ПП в крови повышается после приема пищи (особенно белковой), при диарее, приеме слабительных, при воспалительных заболеваниях кишечника, хронической почечной недостаточности, а также у лиц преклонного возраста. У здорового человека базальная концентрация ПП в плазме крови не превышает 200 пг/мл. Гиперплазия клеток, секретирующих ПП, обнаруживается в поджелудочной железе лиц, страдающих инсулинзависимым сахарным диабетом. Уровни ПП в плазме крови, превышающие 800—1000 пг/мл, регистрируются у большинства больных с функционирующими опухолями поджелудочной железы (глиогастромами, ВИПомами, инсулиномами, гастриномами), а также у всех больных с опухолями из островковых F-клеток поджелудочной железы [12]. ПП часто секретируют также клинически "нефункционирующие" опухоли поджелудочной железы. Если ПП является единственным гормональным продуктом НЭО, то клинический эндокринный синдром не развивается, даже если концентрация ПП в крови 1000-кратно превышает его нормальную концентрацию [12, 14].

Нейронспецифическая энолаза (НСЕ) является изоферментом широко распространенного цитоплазматического гликолитического фермента энолазы (2-фосфо-D-глицерат-гидролаза). По молекулярной структуре представляет собой димер из полипептидов γ -типа с мол. массой 80 кД. Идентифицированы также изоформа энолазы из субъединиц α -типа и гибридный изофермент $\alpha\gamma$. Все изоформы обладают сходным сродством к субстрату 2-фосфоглицерату, превращая его в фосфоенолпируват. Изоферменты $\alpha\alpha$ и $\alpha\gamma$ синтезируются глиальными клетками мозга, в большинстве соматических тканей, а также эритроцитах и тромбоцитах крови и отличаются от НСЕ рядом структурных, физико-химических и иммунологических свойств.

Впервые НСЕ была выделена в 1975 г. из экстрактов ткани мозга крысы; при использовании иммуногистохимического анализа в 1978 г. была обнаружена в нейроэндокринных клетках центральной и периферической нервной системы. В 1981 г. НСЕ впервые была охарактеризована как маркер НЭО, что сделало ее, таким образом, родоначальником опухолевых маркеров МРЛ. С тех пор опубликовано множество работ, подтверждающих экспрессию НСЕ в нейронах и нейроэндокринных клетках центральной и периферической нервной системы и клетках опухолей, развивающихся из них [14, 16].

Следует отметить, что наиболее часто уровень НСЕ повышается у больных МРЛ, а также у 30—60% больных различными видами НЭО. Повышение уровня этого маркера не дает специфической картины и чаще всего указывает на наличие низкодифференцированной опухоли. В целом специфичность НСЕ ниже, чем у ХгА.

Хорионический гонадотропин человека (ХГ) относится к гликопротеинам и имеет мол. массу 36—40 кД. Синтезируется во время беременности трофобластическими клетками плаценты и состоит из двух субъединиц (α - и β -ХГ) — мономеров, образующихся при диссоциации ХГ. Эти субъединицы различаются по углеводному и аминокислотному составу и биологическому значению. Может эктопически синтезироваться опухолями. Определение интактного ХГ и его субъединиц используется в скрининге ряда НЭО желудочно-кишечного тракта, в частности у больных островковоклеточными опухолями поджелудочной железы: при клинически "нефункционирующих" панкреатических опухолях концентрации α - и β -ХГ часто оказываются повышенными [1, 16].

Специфические маркеры нейроэндокринных опухолей.
Серотонин, или 5-гидрокситриптамин (5-НТ) является промежуточным продуктом метаболизма незаменимой аминокислоты триптофан, происходящего в основном в клетках желудочно-кишечного тракта и головного мозга. Именно се-

ротонин оказался первым биологически активным соединением, идентифицированным в результате исследования сыворотки крови и мочи больных с карциноидным синдромом [17]. Этим клиническим исследованиям предшествовали экспериментальные работы, в результате которых из сыворотки крови животных было выделено биологически активное соединение со свойствами вазоконстриктора, которое затем при его выделении из экстрактов энтерохромаффинных тканей осьминога и лягушки было охарактеризовано как энтерамин, или 5-НТ [4]. Впоследствии 5-НТ был выделен из карциноидной опухоли подвздошной кишки [17], что подтверждало присутствие этого биогенного амина в энтерохромаффинных клетках человека. Установленные факты позволили связать серотонин с эндокринной системой кишечника, а с учетом цитохимических характеристик и таких свойств энтерохромаффинных клеток, как способность захватывать 5-НТ с последующим его декарбокислированием до серотонина, сформулировать понятие APUD-системы [13]. Открытие такой связи в конечном итоге привело к пониманию того, что серотонин и его метаболиты могут играть ключевую роль в проявлении карциноидной симптоматики, что послужило основанием для последующего изучения этого биогенного амина как маркера карциноидов.

Образование серотонина происходит в два этапа, каждый из которых катализируется определенной ферментной системой: в результате гидроксирования в 5-м положении, осуществляемого триптофангидроксилазой, триптофан превращается в непосредственный предшественник серотонина 5-окситриптофан (5-НТР), последующее декарбокислирование которого при участии триптофандекарбоксилазы приводит к образованию 5-окситриптамина, т.е. серотонина. Триптофандекарбоксилаза, катализирующая превращение 5-НТР в серотонин, содержится в значительных количествах в различных органах и тканях, особенно в головном мозге, слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, печени, почках. Активность ферментов регулируется концентрацией триптофана, чрезвычайно высокая скорость метаболизма которого обеспечивается наличием запасов аминокислоты, которые характерны прежде всего для глиальных клеток и клеток слизистой оболочки кишечника. В соответствии с особенностями распределения триптофана и участвующих в его метаболизме ферментов серотонин синтезируется и накапливается в основном в энтерохромаффинных клетках кишечника (до 80%) и серотонинергических нейронах головного мозга с последующим его депонированием в тромбоцитах крови, где осуществляется хранение этого биогенного амина.

Серотонин относится к важнейшим нейромедиаторам и нейротрансмиттерам центральной нервной системы. Он участвует в сокращении гладкой мускулатуры, регуляции артериального давления и нейротрансмиссии как на периферии, так и в центральной нервной системе, при этом механизм различных эффектов серотонина реализуется через множество сигнальных систем в цитоплазме и мембране клеток, включая и аппарат транскрипции. Его биологическое действие опосредуется расположенными на поверхностной плазматической мембране клеток рецепторами с семью трансмембранными доменами, в свою очередь сопряженными с G-белками.

Изменение концентрации циркулирующего серотонина выявляется при целом ряде патологических состояний, включающих острую кишечную непроходимость, хроническую головную боль напряжения, шизофрению, гипертензию, мышечную дистрофию Дюшена, демпинг-синдром и др. Определение концентрации серотонина в крови и моче имеет важное клиническое значение при диагностике и мониторинге НЭО. Особую значимость исследование серотонина в сыворотке крови приобретает при наличии карциноидного синдрома и нормальной экскреции с мочой его метаболита 5-ОИУК, что может наблюдаться при некоторых видах НЭО [11].

5-окси-3-индолуксусная кислота. В норме значительное количество циркулирующего в крови серотонина пре-

вращается в 5-окси-3-индолилуксусную кислоту (5-ОИУК, 5-ГИУК, 5-Н1АА). Этот конечный продукт метаболизма серотонина выводится с мочой.

Суточная экскреция 5-ОИУК — более стабильный и менее подверженный вариабельности показатель, чем концентрация серотонина в периферической крови, так как на него в меньшей степени влияют индивидуальные особенности больных, их психологическое состояние в момент взятия крови, суточные биоритмы.

Как правило, при повышенном уровне серотонина в сыворотке крови наблюдается достаточно координированное увеличение экскреции 5-ОИУК с суточной мочой (совпадение результатов отмечено примерно в 65% случаев), однако существуют и исключения из данного правила. Повышение уровня серотонина при нормальной секреции 5-ОИУК наблюдается значительно чаще (примерно у 30% больных), чем противоположное соотношение (5—7%). Расхождения могут быть связаны как с индивидуальными особенностями метаболизма серотонина, так и с особенностями реакции больного на взятие крови. Уровень серотонина при нормальной экскреции 5-ОИУК может быть, в частности, повышен у больных с синдромом раздраженной толстой кишки, сопровождающимся диареей.

На показатели экскреции 5-ОИУК могут также влиять различные эндогенные и экзогенные факторы. Так, заниженные результаты могут наблюдаться у больных с нарушениями функции почек и у находящихся на гемодиализе. С другой стороны, этот показатель может быть повышен у пациентов с нарушениями всасывания аминокислот и повышенным выведением метаболитов триптофана, что характерно для таких заболеваний, как целиакия, тропические афты, болезнь Уиппла, кишечный стаз или хроническая непроходимость. Существенное влияние на показатели 5-ОИУК и серотонина может оказать употребление в пищу богатых триптофаном продуктов. К ним относятся сливы, ананасы, бананы, баклажаны, помидоры, авокадо, грецкие орехи, шоколад, кофе. Пациентам следует воздерживаться от употребления этих продуктов в течение 3 сут до начала сбора мочи или взятия крови на серотонин. На уровень 5-ОИУК в суточной моче влияют также некоторые лекарственные препараты. При этом повышение его концентрации могут вызвать парацетамол, кофеин, ацетанилид (анальгетик), фенацетин, резерпин, дисплатин, фторурацил, мелфалан, гваяколовый эфир глицерина (часто входит в состав различных сиропов от кашля), препараты на основе раувольфии. В то же время аспирин, леводопа, метилдопа, ингибиторы моноаминоксидазы, фенотиазины, трициклические антидепрессанты, кортикотропин, хлорпромазин, гепарин, имипраимид, октреотид могут привести к обратному, ложноотрицательному или заниженному результату. При исследовании 5-ОИУК, особенно в диагностических целях, пациенты должны по возможности воздерживаться от приема этих препаратов [11, 16, 17].

Гистамин (β-имидазолэтиламин) является одним из важнейших медиаторов, образуясь при ферментативном декарбоксилировании аминокислоты гистидина. Его биологическое действие опосредуется тремя различными рецепторами (H1, H2, H3), локализующимися на поверхности клеточной мембраны. В организме гистамин присутствует во всех тканях, при этом его основным депо являются метакроматические гранулы тучных клеток и базофилов, в которых он находится в неактивном связанном состоянии. В желудке гистамин продуцируется энтерохромаффиноподобными клетками (ECL-клетками), которые составляют 35% нейроэндокринных клеток желудка здорового человека. Гистамин ECL-клеток обеспечивает паракринную стимуляцию секреции HCL париетальными клетками желудка. В меньших количествах он обнаружен в печени, почках, клетках кишечника. Являясь медиатором быстрого типа аллергических реакций, гистамин определяется в высоких концентрациях в основном на начальных стадиях анафилактических кризов. Как и некоторые другие медиаторы, гистамин опосредует не только

клинические симптомы анафилаксии, но также индуцирует серию эффектов, направленных на ингибирование анафилактических реакций. Избыток гистамина в крови быстро исчезает в процессе метаболизма. В норме концентрация гистамина в плазме крови составляет 0,2—1,0 нг/мл, а с мочой экскретируется 5—56 мкг/сут. Гиперэкспрессия гистамина характерна для НЭО преимущественно передней кишки, при этом клинически секреция этого амина проявляется зудом, кожными реакциями, приливами, дуоденальными язвами [7].

Вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП) — полипептид, состоящий из 28 аминокислотных остатков, является нейромедиатором и паракринным регулятором клеток желудочно-кишечного тракта. Подобно другим гастроинтестинальным пептидам, ВИП синтезируется в виде молекулы-предшественника с сигнальной пептидной последовательностью, содержащей 22 аминокислоты, которая процессируется до активной формы, содержащей 28 аминокислот. Известны также несколько других пептидов — продуктов экспрессии ВИП-гена, функция которых не выяснена, известно только, что один из этих продуктов (пептид гистидин-изолейцин), так же как и ВИП, стимулирует секрецию жидкости в тонкой кишке [19].

Впервые ВИП был выделен из стенки толстой кишки. Максимальное его количество экстрагируется из тонкой и толстой кишки. Обнаружен ВИП также в нервах кишечника и в нейронах центральной нервной системы, что указывает на роль этого пептида в нейротрансмиссивных процессах, помимо его основной роли в регуляции деятельности желудочно-кишечного тракта. ВИП оказывает наиболее выраженное сосудорасширяющее и гипотензивное действие в сравнении с другими гастроинтестинальными гормонами. В пищеварительной системе ВИП ингибирует секрецию HCl, вызванную гастрином и гистамином; ингибирует секрецию пепсина и способствует релаксации гладкой мускулатуры желудка. Он также стимулирует секрецию воды и электролитов в тонкой кишке и образование желчи. Уровень ВИП в плазме крови в норме не превышает 200 пг/мл и не изменяется после приема пищи [5, 19]. Незначительное повышение уровня ВИП в плазме может быть обнаружено и при болезни Крона.

Определение содержания ВИП в плазме имеет важное значение для диагностики синдрома Вернера—Моррисона (панкреатическая холера) — тяжелой, иногда смертельной диареи, достигающей 10 л в день, с гипокалиемией и гипоахлоргидрией, обезвоживанием, похудением. Опухоль поджелудочной железы (ВИПома), дающая клиническую картину этого заболевания, состоит из ВИП-продуцирующих клеток. Випомы в 70—80% случаев возникают в поджелудочной железе (в 75% случаев — в ее хвостовой части). 25% опухолей, продуцирующих большое количество ВИП, располагаются вне поджелудочной железы (в нервных ганглиях, надпочечниках, тонкой кишке, средостении, легких) и имеет морфологические черты ганглионейробластомы. Панкреатические випомы почти всегда злокачественные (в 80% метастазируют в печень), тогда как экстрапанкреатические носят, как правило, доброкачественный характер. Концентрация ВИП в плазме крови при ВИПомах, как правило, превышает 800 пг/мл, тогда как у больных с диареей другой этиологии могут обнаруживаться повышенные значения, которые, однако, не достигают такого уровня секреции этого пептида [5, 19].

Соматостатин (СС) — пептидный гормон дельта-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы (расположенных между альфа- и бета-клетками на периферии островков), а также один из гормонов гипоталамуса. СС был идентифицирован в 1973 г. при его выделении из экстрактов гипоталамуса. СС существует в двух биологически активных формах, состоящих из 14 и 28 N-концевых аминокислотных остатков (SST-14 и SST-28). В центральной нервной системе и поджелудочной железе преобладает СС-14, тогда как для тонкой кишки характерна экспрессия СС-28. Эффекты СС опосредованы по крайней мере шестью рецепторами. Рецепторы СС подразделяются на две группы (SRIF1 — sst2,

sst3, sst5 и SRIF2 — sst1, sst4) на основании связывания с классическими октапептидными и гексапептидными аналогами СС (октреотид, лантреотид, сеглитид, вапреотид), с которыми легко связываются SRIF1-рецепторы в отличие от SRIF2-рецепторов. Высокоаффинные рецепторы СС обнаруживаются в большей части аденом гипофиза, секретирующих гормон роста, в большинстве метастатических НЭО поджелудочной железы и в карциноидах, а также в нефункционирующих НЭО [15].

Описаны многие центральные эффекты СС, хотя данные литературы о нем носят противоречивый характер. Основная функция СС в желудочно-кишечном тракте, по-видимому, заключается в паракринной регуляции активности островковой ткани поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта. В норме СС тормозит секрецию, но не синтез гормона роста и тиреотропного гормона в гипофизе. В желудочно-кишечном тракте он угнетает секрецию гастрина, энтероглюкагона, мотилина, нейротензина, бомбезина, секретина, холецистокинина, VIP, в поджелудочной железе — инсулина, глюкагона, ПП, ИФР-1. Кроме того, СС угнетает желудочную секрецию, секрецию панкреатических ферментов и бикарбонатов, снижает скорость кровотока в сосудах желудочно-кишечного тракта, замедляет прохождение содержимого по кишечнику, блокирует всасывание воды, электролитов, питательных веществ в кишечнике [15].

СС-продуцирующие опухоли наиболее часто встречаются в головке поджелудочной железы и составляют около 1% от опухолей гастроэнтеропанкреатической зоны. Панкреатические соматостатиномы обычно больших размеров и в 70—92% случаев дают метастазы на момент постановки диагноза. Определение СС в плазме крови имеет важное диагностическое значение. В норме концентрация СС в сыворотке крови редко превышает 100 пг/мл. У больных соматостатиномой, как правило, выявляется существенное увеличение его концентрации в плазме крови (более 800—1000 пг/мл), при этом уровень инсулина и глюкагона резко снижен (выявляется умеренный сахарный диабет без значительной гипергликемии и кетоза) как проявление его ингибирующих эффектов.

Инсулин — гормон бета-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Образуется из проинсулина, протеолиз которого приводит к образованию эквивалентных количеств инсулина и С-пептида. Паракринным путем инсулин ингибирует секреторную активность альфа-клеток островков Лангерганса. С-пептид биологически неактивен, имеет большой период полужизни, что обеспечивает ему большую стабильность в отличие от инсулина, поэтому при ряде клинических ситуаций определение С-пептида приобретает решающее значение.

Инсулинома, наиболее часто встречающаяся из эндокринных опухолей поджелудочной железы, клинически проявляется повторяющимися приступами гипогликемии. Типично длительное существование периодических гипогликемических приступов, со временем более частых и тяжелее протекающих. При этом симптомы гипогликемии обычно нарастают в течение нескольких часов, чаще развиваются ночью или рано утром натощак и провоцируются голоданием и физической нагрузкой.

Для подтверждения диагноза инсулиномы у больного с типичным анамнезом и клиникой следует провести одновременное определение базальной секреции инсулина (натощак после ночного голодания) и уровня глюкозы в одной и той же пробе сыворотки крови. При гипогликемии, регистрируемой по снижению концентрации глюкозы до 2,2 ммоль/л, и уровне инсулина, превышающем его секрецию без экзогенных стимулов (около 10 мкЕд/мл), подтверждают диагноз инсулиномы, поскольку нормальная секреция гормона β-клетками поджелудочной железы при этом полностью подавляется. Следует отметить, что инсулин в сыворотке крови при инсулиноме редко превышает 200 мкЕд/мл, а при обнаружении его уровнем, достигающих 500 мкЕд/мл, можно

предполагать экзогенное введение гормона. Индуцированную введением инсулина гипогликемию удастся исключить путем определения содержания С-пептида, эндогенная секреция которого при этом полностью подавляется.

Глюкагон — полипептид из 29 аминокислотных остатков, секретируемый альфа-клетками островков Лангерганса. Панкреатический глюкагон наряду с несколькими другими пептидами образуется из более крупного предшественника преглюкагона. Глюкагон является антагонистом инсулина и участвует в регуляции уровня глюкозы в крови. Секретируется в ответ на снижение уровня глюкозы крови; попадая по портальной вене в печень, он стимулирует гликогенолиз, снижает утилизацию глюкозы и синтез гликогена, повышает глюконеогенез и образование кетоновых тел. Суммарным эффектом этих воздействий является увеличение мобилизации глюкозы из печени. В периферических тканях глюкагон оказывает липолитическое действие, снижает липогенез и синтез белка. Метаболизм глюкагона осуществляется печенью и почками. В норме базальный уровень (натощак) глюкагона в плазме крови составляет не более 75 пг/мл и не превышает 200 пг/мл при физиологической гипогликемии.

Глюкагонпродуцирующие опухоли развиваются из альфа-клеток островков поджелудочной железы и характеризуются эндокринно-метаболическими нарушениями, описанными как синдром Маллисона [7, 14]. Синдром глюкагономы включает в себя характерные кожные поражения (некролитическую мигрирующую эритему), глоссит, стоматит, похудение, умеренный диабет или нарушение толерантности к глюкозе. Кетоацидоз, а также развитие осложнений диабета (ангиопатий и полинейропатии) не характерны. Отмечается нормохромная, нормоцитарная анемия, гипоаминоацидемия (особенно выражено снижение содержания гликогенных аминокислот аланина, глицина, серина). Ввиду относительной неспецифичности и слабой выраженности симптомов, особенно при небольших размерах опухоли, в момент постановки диагноза обычно наблюдается выраженная гиперглюкагонемия (более 700 пг/мл).

Гастрин — полипептидный гормон желудочно-кишечного тракта, регулирующий секрецию соляной кислоты париетальными клетками дна желудка и пролиферацию клеток слизистой оболочки. Другой функцией гастрина является стимуляция выделения пепсиногена, внутреннего фактора, секретина, а также ферментов поджелудочной железой и желчи в печени. Кроме того, гастрин активизирует моторику желудочно-кишечного тракта. Гормон вырабатывается специализированными G-клетками, рассеянными по слизистой оболочке почти всего пищеварительного тракта, которые в наибольшем количестве локализованы в антральном отделе желудка и двенадцатиперстной кишке. Экстраантральные клетки вносят незначительный вклад в общую секрецию гастрина в норме.

С момента выделения гастрина из ткани желудка в эксперименте в 1964 г. и последующей характеристики его структуры и биологических свойств [6] потребовалось лишь несколько лет для создания тест-системы на основе радиоиммунного анализа, однако гастрин оказался непростой молекулой для его определения. Оказалось, что в циркуляторном русле он существует по крайней мере в пяти биологически активных формах: гастрин-71, гастрин-52, гастрин-34, или "большой" гастрин, гастрин-17 (составляет С-концевой участок пептидной цепи гастрина-34), гастрин-14, известный под названием "минигастрин". Идентифицированы также короткие гепта- и тетрапептидные амидированные фрагменты гастрина, кроме того, все известные формы гормона могут находиться в сульфатированном и несulfатированном состоянии. При детальном изучении клеточного синтеза гастрина стало понятным, что в G-клетках вначале синтезируется высокомолекулярный белок-предшественник (прогастрин), включающий аминокислотную последовательность гастрина-34. В результате его специфического ограниченного протеолиза образуется гастрин-34, а затем гастрин-17. Таким образом, как результат множественности этапов постоянно

действующих путей его синтеза и протеолиза гастрин секретируется G-клетками в виде гетерогенной смеси прогастрина и его производных. При этом в норме более 95% биологически активного гастрина находится в амидированном состоянии. В свою очередь в G-клетках гастрин-17 является доминирующей формой (85—90%), на долю гастрина-34 приходится 5—10% и около 5% представлено другими формами. В настоящее время установлено, что в норме гастрин-17 и гастрин-34 являются преобладающими формами, которые циркулируют как в сульфатированном, так и несulfатированном виде и их уровень в сыворотке крови примерно одинаков, что обусловлено более медленным метаболическим клиренсом гастрина-34.

Следует отметить, что в клетках гастриномы нарушены механизмы регуляции секреции гормона, что приводит к изменению соотношения форм гастрина в циркулирующей плазме крови. В отличие от нормы при гастриномах повышен уровень крупных молекулярных форм гастрина — гастрин-34 и гастрин-71. При этом уровень гастрина-34 значительно превышает уровень гастрина-17, который при синдроме Золлингера—Эллисона в сыворотке крови находится в небольших количествах или практически отсутствует. Такое нарушение секреции делает необходимыми диагностические методы, которые выявляют как крупные, так и малые формы гастрина с одинаковой чувствительностью. Тест-системы, которые измеряют лишь уровень гастрина-17, дают заниженные или непредсказуемые концентрации гастрина в сыворотке крови больных гастриномами. Как правило, общий уровень гастрина натощак у больных с синдромом Золлингера—Эллисона значительно превышает референсные пределы (110—115 пг/мл), достигая многократно более высокие значения.

Определение концентрации гастрина в сыворотке крови играет важную роль в диагностике опухолей, секретирующих гастрин. Для гастрином, при которых повышенный уровень гастрина приводит к гиперсекреции кислоты, характерны язвенная болезнь агрессивного течения, развитие диареи и других тяжелых нарушений деятельности желудочно-кишечного тракта. В этом аспекте при обследовании больных НЭО необходимо использовать тест-системы для иммуноферментного анализа гастрина на основе антител как к мелким, так и крупным его молекулярным формам.

Клиническое значение определения биохимических маркеров нейроэндокринных опухолей. В соответствии с современными представлениями о молекулярно-биологических особенностях НЭО, а также имеющейся методической базой Европейским обществом по НЭО (ENETS) были разработаны рекомендации по стандартизации обследования больных [14, 16, 18]. В разделе, посвященном биохимическим маркерам, в качестве основного маркера, характеризующегося в отличие от других маркеров наилучшим сочетанием диагностической чувствительности и специфичности, рассматривается ХгА. Повышение эффективности биохимической диагностики НЭО может быть достигнуто при расширении спектра исследуемых маркеров, как общих, так и специфических, в соответствии с типом опухоли и имеющейся у больного клинической картиной.

1. Маркеры карциноидного синдрома: серотонин, 5-ОИУК.

2. Гастроэнтеропанкреатические опухоли: ХгА, гастрин, глюкагон, инсулин, проинсулин, С-пептид, ПП, ВИП, СС, гистамин, АКТГ, СТГ, тахикинины, α - и β -субъединицы ХГ.

3. НЭО легких и средостения: ХгА, кальцитонин, ПТГ, СТГ, НСЕ, гистамин, проинсулин, АКТГ.

4. Феохромоцитома: ХгА, основные катехоламины (адреналин, норадреналин), метаболиты катехоламинов (метанефрин, норметанефрин).

5. Опухоли гипофиза: ХгА, пролактин, ЛГ, ФСГ, эстрадиол, тестостерон, ТТГ, свободные Т3 и Т4.

6. АКТГ-эктопический синдром: ХгА, АКТГ, кортизол.

В настоящее время ХгА является обязательным маркером биохимического обследования больных в целях диагностики,

мониторинга и прогноза НЭО. ХгА характеризуется высокой диагностической чувствительностью при НЭО желудка (95%), подвздошной кишки (80%), синдроме множественных эндокринных неоплазий (78%), бронхолегочной системы (70%), при этом в различных исследованиях была выявлена зависимость ХгА от распространенности процесса. Определение маркеров приобретает особое значение при нефункционирующих опухолях: диагностическая чувствительность комплексного определения ХгА и ПП достигает 90—95% у больных с неактивными НЭО поджелудочной железы [13].

В различных исследованиях показана связь уровня ХгА с распространением заболевания, опухолевой массой и наличием метастазов. Самые высокие концентрации ХгА наблюдаются при метастатических опухолях кишечника и поджелудочной железы и коррелируют с опухолевой массой. Получены убедительные доказательства значительного повышения уровня маркера у пациентов с прогрессирующим заболеванием или с метастазами в печени по сравнению с локализованным процессом [1, 9, 10, 12]. Повышение уровня ХгА в плазме является первым маркером развития рецидива у пациентов с НЭО кишечника и поджелудочной железы после радикального удаления опухоли. Уровень ХгА может использоваться для прогнозирования заболевания. На примере 187 случаев НЭО было показано, что величина ХгА 30,3 Ед/л является пороговой при развитии рецидива. Примечательно, что уровень маркера повышается задолго до обнаружения прогрессии на компьютерной или магниторезонансной томограмме [2, 20]. ХгА считают ранним маркером гастроинтестинальных карциноидных опухолей. Если не доказана другая причина, повышение уровня ХгА в плазме должно рассматриваться как биохимическое проявление НЭО. Так, сочетание высоких уровней ХгА и серотонина может свидетельствовать о наличии НЭО тонкой кишки, сочетание с высоким уровнем глюкагона подтверждает наличие глюкагономы и свидетельствует о панкреатической НЭО и т.д.

Концентрация ХгА может использоваться для оценки проводимого лечения. Так, снижение уровня маркера на 80% и более после циторедуктивных операций связано с ослаблением симптомов и улучшением контроля заболевания и прогноза. В то же время применение аналогов СС также приводит к значительному снижению уровня ХгА в плазме, что скорее всего связано с непосредственным угнетением синтеза и секреции гормонов, а не с уменьшением массы опухоли.

По данным, полученным в лаборатории клинической биохимии РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН при использовании тест-системы на основе антител к С-концевому фрагменту человеческого ХгА с мол. массой 23 кД (Chromogranin A ELISA Kit, Dako), секреция ХгА коррелирует с биологической активностью и распространенностью НЭО. Наиболее выраженная степень повышения (более чем в 100 раз) маркера по отношению к пороговому уровню (30 Ед/л) обнаружена у пациентов с НЭО тонкой кишки, сопровождающейся карциноидным синдромом, а также при метастазировании НЭО в печень (более чем в 300 раз). Важное клиническое значение определения ХгА доказано в группе больных с нефункционирующими опухолями поджелудочной железы: у 72% больных при отсутствии клинической симптоматики наблюдалось умеренное или выраженное повышение секреции ХгА, что свидетельствовало о возможности использования этого гликопротеина в качестве независимого маркера НЭО. В целом по группе подтверждена самостоятельная роль ХгА как маркера диагностики и мониторинга.

Важными маркерами для оценки биологической активности НЭО и карциноидного синдрома до сих пор остаются серотонин, продукция которого является одним из его главных этиологических факторов, и метаболит серотонина 5-ОИУК. В клинической практике в качестве маркера карциноидных опухолей наиболее оправдано исследование 5-ОИУК, суточная экскреция которого является более стабильным показателем, чем концентрация серотонина в периферической крови, так как на него в меньшей степени влияют индиви-

дуальные особенности больных, их психологическое состояние в момент взятия крови, суточные биоритмы. При исследовании этих маркеров пациенты должны исключать из своего рациона богатые триптофаном продукты питания, а также по возможности воздерживаться от приема ряда препаратов. С особым вниманием к влияющим на определение 5-ОИУК факторам нужно подходить при назначении анализа в диагностических целях: учитывая ингибирующее действие аналогов СС на синтез серотонина, необходимо проводить первичное исследование его метаболита до назначения специфического противоопухолевого лечения.

Содержание 5-ОИУК в суточной моче — один из важнейших маркеров для диагностики и мониторинга больных НЭО, особенно при наличии карциноидного синдрома. Диагностическая чувствительность и специфичность этого маркера при карциноидном синдроме составляют около 70 и 90% соответственно. Чаще всего повышение содержания 5-ОИУК наблюдается при НЭО кишечника.

При проведении корреляционного анализа нами была установлена прямая зависимость между биохимическими маркерами НЭО (ХгА, серотонином, 5-ОИУК), выраженность которой усиливалась при неблагоприятных факторах — карциноидном синдроме, Ki-67 > 2%. Так, была выявлена достоверная ($p < 0,001$) зависимость между серотонином и 5-ОИУК в группе пациентов без карциноидного синдрома ($R = 0,574$), которая существенно усиливалась у пациентов с таковым ($R = 0,911$; $p < 0,012$). Корреляционная зависимость между ХгА и 5-ОИУК носила более выраженный характер при карциноидном синдроме ($R = 0,782$; $p < 0,0001$) по сравнению с больными без карциноидной симптоматики ($R = 0,672$; $p < 0,0001$), что также подтверждает тесную взаимосвязь этих маркеров с биологической активностью НЭО. Корреляционная зависимость между ХгА и серотонином была менее выраженной в обеих группах ($R = 0,349$ и $R = 0,535$; $p < 0,02$). Дополнительный факторный анализ подтвердил тесную взаимосвязь между 5-ОИУК и ХгА, что позволило сделать вывод об их ведущей роли в диагностике и мониторинге карциноидного синдрома.

Таким образом, найденные нами закономерности свидетельствуют о том, что ХгА является клинически наиболее значимым маркером функционально активных и нефункционирующих НЭО. Максимально высокую чувствительность (87—100%) и специфичность (100%) как маркер НЭО ХгА приобретает у больных с метастазами в печени.

Заключение. Современная лабораторная диагностика НЭО основывается на исследовании продуцируемых опухолевыми клетками соединений, которые могут определяться в различных видах биологического материала. В настоящее время в качестве дополнительных к морфологическим и иммуногистохимическим методам диагностики широкое внедрение получили биохимические маркеры, определяемые в биологических жидкостях и успешно используемые в целях диагностики, мониторинга и прогноза НЭО. ХгА признан в качестве обязательного биохимического маркера при обследовании больных НЭО.

Следует отметить, что в последние годы существенно расширились возможности определения маркеров НЭО, что связано с разработкой тест-систем на основе высокоспецифичных моноклональных антител. В то же время используемые различными разработчиками антитела обладают разной аналитической чувствительностью. Этот факт необходимо учитывать при обследовании больных в динамике, поскольку использование наборов реактивов, основанных на разных методологических принципах и антителах, может привести к получению неадекватного для конкретного больного результата и соответственно к ошибочной оценке течения опухолевого процесса.

Как отмечалось ранее, биохимическое обследование больных с опухолями нейроэндокринной природы требует соблюдения методических условий взятия крови и сбора мочи, а также проведения их специальной подготовки по

крайней мере за 2—3 сут до исследования в соответствии с особенностями метаболизма определяемых маркеров. Большинство маркеров этой группы нестабильны и требуют особых условий взятия, обработки, транспортировки и хранения биологического материала. В частности, исследование таких пептидов, как ПП, ВИП, СС требует взятия крови с добавлением протеазного ингибитора аprotинина. В целом, методики определения маркеров этой группы более трудоемки и сложны по сравнению с распространенными методами иммуноферментного анализа, требуют четкого соблюдения условий стандартизации, поэтому они должны выполняться в специализированных лабораториях онкологических учреждений с высококвалифицированным персоналом в области иммуноферментного анализа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ardill J.E.S. Circulating markers for endocrine tumours of gastroenteropancreatic tract. *Ann. Clin. Biochem.* 2008; 45: 539—59.
2. Arnold R., Wilke A., Rinke A. et al. Plasma Chromogranin A as Marker for Survival in Patients with Metastatic Endocrine Gastroenteropancreatic Tumors. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2008; 6: 820—7.
3. Aunis D., Metz-Boutigue M.-H. Chromogranins: current concepts. In Book: *Chromogranins: Functional and Clinical Aspects.* 2000; 21—38.
4. Esparmer V., Avero B. Identification of enteroamine the specific hormone of the enterochromaffine cell system, as 5-hydroxytryptamine. *Nature.* 1952; 169: 800—1.
5. Ghaferi A.A., Chojnacki A., Long W.D., Cameron J.L., Yeo C. Pancreatic VIPomas: Subject Review and One Institutional Experience. *J. Gastrointest. Surg.* 2008; 12: 382—93.
6. Gregory H., Hardy P.M., Jones D.S. et al. The antral hormone gastrin: structure of gastrin. *Nature.* 1964; 204: 931—3.
7. de Herder W.W. Biochemistry of neuroendocrine tumours. *Best Practice and Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2007; 21 (1): 34—41.
8. Kidd M., Modlin I.M., Mane Sh.M., Camp R.L., Shapiro M.D. Q RT-PCR Detection of Chromogranin A. A new standard in the Identification of Neuroendocrine Tumor Disease. *Ann. Surg.* 2006; 243: 273—80.
9. Korse C.M., Bonfrer J.M., Aaronson N.K., Hart A.A., Taal B.G. Chromogranin A as an alternative to 5-hydroxyindoleacetic acid in the evaluation of symptoms during treatment of patients with neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology.* 2009; 89(3): 296—301.
10. Lamberts S.W.J., Hofland L.J., Nobels F.R.E. Neuroendocrine Tumor Markers. *Frontiers in Neuroendocrinology.* 2001; 22: 309—39.
11. Lesurtel M., Soll C., Graf R., Clavien P. Role of serotonin in the hepato-gastrointestinal tract: an old molecule for new perspectives. *Cell. Mol. Life Sci.* 2008 (65): 940—52.
12. Lindholm D.P., Oberg K. Biomarkers and molecular imaging in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Horm. Metab. Res.* 2011; 43(12): 832—7.
13. Nikou G.C., Marinou K., Thomakos P. et al. Chromogranin A levels in diagnosis, treatment and follow-up of 42 patients with non-functioning pancreatic endocrine tumours. *Pancreatology.* 2008; 8(4—5): 510—9.
14. Oberg K. *Diagnostic Pathways.* Handbook of neuroendocrine tumors: their current and future management. 2006; 103—19.
15. Olias G., Violet C., Kusserow H. et al. Regulation and function of somatostatin receptors. *J. Neurochem.* 2004; 89: 1057—191.
16. O'Tool D., Grossman A., Gloss D. et al. Consensus Guidelines For The Standards Of Care In Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers. *Neuroendocrinology.* 2009; 90: 194—202.
17. Pernow B., Waldenstrom J. Determination of 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxy indolacetic acid and histamine in 33 cases

- of carcinoid tumor (argentafinoma). *Am. J. Med.* 1957; 23: 16—25.
18. Ramage J.K., Ahmed A., Ardill J. et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut.* 2012; 61: 6—32.
19. Remme C.A., de Groot G.H., Schrijver G. Diagnosis and treatment of VIPoma in female patient. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 18: 93—9.
20. Rorstad O. Prognostic Indicators for Carcinoid neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract. *J. Surg. Oncol.* 2005; 89: 151—60.
21. Settleman J., Fonseca R., Nolan J., Hogue-Angeletti R.H. Relationship of multiple forms of chromogranin A. *Am. J. Biol. Chem.* 1985; 260: 1645—51.
22. Simon J., Aunis D. Biochemistry of the chromogranin A protein family. *Biochem. J.* 1989; 262: 1—13.

Поступила 27.01.14

Received 27.01.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.12-008.46-036.12-037-074

Ройтман А.П.¹, Лысыков О.Ю.¹, Бугров А.В.¹, Максимова И.А.², Долгов В.В.¹

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ БИОМАРКЕРОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

¹ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ", 123995, Москва; ²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, 119991, Москва

В настоящее время лабораторные маркеры миокардиальной дисфункции (мозговой натрийуретический пептид — Nt-pro-BNP), нестабильности атеросклеротической бляшки (высокочувствительный С-реактивный протеин — hsCRP), повреждения сердечной мышцы (высокочувствительный сердечный тропонин I — hsTnI) играют ключевую роль в диагностике, прогнозировании течения и верификации риска неблагоприятных исходов у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В данной работе представлены результаты изучения в динамике уровней Nt-pro-BNP, hsCRP, hsTnI у 71 пациента с ХСН II и III функционального класса (в соответствии с классификацией Нью-Йоркской ассоциации кардиологов — NYHA). Проведено сравнение исследуемых лабораторных маркеров с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) и индексом массы тела относительно их прогностической роли у больных ХСН с различным клиническим состоянием и разными исходами заболевания. Показано, что уровень hsTnI является наиболее значимым в отношении неблагоприятного прогноза течения ХСН и риска летального исхода. Уровень Nt-pro-BNP имеет обратную корреляционную связь с ФВЛЖ и может рассматриваться как лабораторный показатель функционального состояния миокарда у больных ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; лабораторные маркеры; сердечный тропонин I; мозговой натрийуретический пептид; С-реактивный белок.

A.P. Roitman, O.Yu. Lysikov, A.V. Bugrov, I.A. Maksimova, V.V. Dolgov

THE EVALUATION OF PROGNOSTIC VALUE OF BIOMARKERS IN PATIENTS WITH CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY

Nowadays, the laboratory markers of myocardial dysfunction (cerebral natriuretic peptide - NT-proBNP); instability of atherosclerotic plaque (highly sensitive C-reactive protein - hsCRP); damages of cardiac muscle (highly sensitive cardiac tropine I - hs-cTnI) play a key role in diagnostic, course prognostics and verification of risk of unfavorable outcomes in patients with chronic cardiac insufficiency. The article presents the results of study of dynamics of levels of NT-proBNP, hsCRP, hs-cTnI in 71 patients with chronic cardiac insufficiency of II and III functional class (according classification of New-York association of cardiologists - NYHA). The comparison was made concerning analyzed laboratory markers with fraction of output of left ventricle of heart and index of body mass relatively to their prognostic role inpatients with chronic cardiac insufficiency with different clinical conditions and various outcomes of disease. It is demonstrated that level of hs-cTnI is the most valuable in respect to unfavorable prognosis of course of chronic cardiac insufficiency and risk of lethal outcome. The level of NT-proBNP has invert correlation relationship with fraction of output of left ventricle of heart and can be considered as a laboratory indicator of functional condition of myocardium in patients with chronic cardiac insufficiency.

Key words: chronic cardiac insufficiency; laboratory markers; cardiac tropine I; cerebral natriuretic peptide; C-reactive protein.

В структуре заболеваемости и смертности населения экономически развитых стран хроническая сердечная недостаточность (ХСН) продолжает занимать ведущие позиции. По данным эпидемиологических исследований в России распространенность ХСН составляет 7% (7,9 млн человек), а терминальная стадия — III и IV функциональный класс

Для корреспонденции:

Ройтман Александр Польевич — д-р мед. наук, проф. каф.

КЛД РМАПО

Адрес: 125047, Москва, ул. Лесная 22/24, 46

E-mail: roitman@mail.ru

(ФК) ХСН (в соответствии с классификацией Нью-Йоркской ассоциации кардиологов — NYHA) имеется у 2,4 млн человек [1]. Весьма актуальной в клинической практике является своевременная диагностика сердечной недостаточности на ранних стадиях ее развития и в сложных дифференциально-диагностических случаях. По некоторым данным, бессимптомная ХСН в течение нескольких лет трансформируется в состояние, при котором пациенты оказываются в группе самых тяжелых больных, плохо поддающихся терапии [2].

В настоящее время большое значение уделяется разработке новых и усовершенствованию уже имеющихся надежных критериев диагностики ХСН, а также поиску лабораторных