

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.71-006-079.4-078

Г.В. Коршунов, Н.Н. Павленко, Д.М. Пучиньян, Е.В. Гладкова, С.Г. Шахмартова, Д.А. Марков

ОПЕРАЦИОННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СПОСОБОВ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОСТНОЙ СИСТЕМЫ

ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии» Минздрава России, 410002, Саратов, Российская Федерация

Представлены операционные характеристики серологических (неоптерин, фактор некроза опухоли α , интерлейкин-6, молекулы адгезии сосудистого эндотелия, молекулы межклеточной адгезии) методов дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований костной системы. Более успешно дифференциация новообразований происходит при исследовании комплекса серологических показателей.

Ключевые слова: доброкачественные и злокачественные новообразования костной системы; неоптерин; фактор некроза опухоли; интерлейкин-6; молекулы адгезии сосудистого эндотелия; молекулы межклеточных молекул адгезии; диагностическая чувствительность; диагностическая специфичность; общая диагностическая эффективность.

G.V. Korshunov, N.N. Pavlenko, D.M. Puchiniyan, E.V. Gladkova, S.G. Shakhmartova, D.A. Markov

THE OPERATIONAL CHARACTERISTICS OF MODES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTIC OF BENIGN AND MALIGNANT NEOPLASMS OF SKELETAL SYSTEM

The Saratov research institute of traumatology and orthopedics of Minzdrav of Russia, 410002, Saratov, Russia

The article presents the operational characteristics of serological methods (neopterin, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, molecules of adhesion of vascular endothelium, molecules of inter-cellular molecules of adhesion) of differential diagnostic of benign and malignant neoplasms of skeletal system. The differentiation of neoplasms occurs in a most successful way under analysis of complex of serological indicators.

Key words: benign and malignant neoplasm; skeletal system; neopterin; tumor necrosis factor; interleukin-6; molecules of adhesion of vascular endothelium; molecules of inter-cellular molecules of adhesion; diagnostic sensitivity; diagnostic specificity; overall diagnostic effectiveness.

Активные молекулы, выступающие в роли биомаркеров, участвуют в воспалительных и противовоспалительных реакциях организма, процессах пролиферации, клеточной дифференцировки, цитотоксичности клеток, в межклеточных взаимодействиях и в поддержании гомеостаза организма, а также в развитии патологических процессов, включая неопластические [1–5]. Так, увеличение содержания в крови TNF α свидетельствует об активации системной неспецифической резистентности организма в отношении развития опухолевого процесса. Установлено, что TNF α является единственным цитокином, обладающим прямым цитотоксическим эффектом в отношении опухолевых клеток [6]. В последнее время все больше появляется сведений в литературе относительно роли нарушений баланса цитокинов в патогенезе различных заболеваний, в частности инфекционных, иммуноаллергических, онкологических [3, 6–8]. Провоспалительные цитокины могут не только усиливать рост, но и способствовать метастазированию опухолевых клеток [1, 2, 6]. Однако результаты отдельных серологических методов исследования крови, применяемых в клинике, как правило, не выявляют изменений, специфичных для злокачественных и доброкачественных костных опухолей. Известно, что стабильными характеристиками любого диагностического теста признаются чувствительность и специфичность [9–11]. Определенная информативная ценность серологических методов может быть получена при оценке операционных характеристики исполь-

зуемых тестов. Ранее нами описаны способы дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей костной ткани [12–14].

Целью работы явилось сравнение операционных характеристик разработанных способов дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей костной ткани.

Материалы и методы. Обследованы 229 больных с доброкачественными (гигантоклеточная опухоль, костная киста, фиброзная дисплазия, хондрома, костно-хрящевой экзостоз) и злокачественными (метастатическое поражение костей, солитарная миелома, остеогенная саркома, хондросаркома) опухолями костной системы. Верификацию злокачественных и доброкачественных поражений костей проводили с использованием клинических, лучевых (рентгенографических, магнитно-резонансных и компьютерно-томографических) способов обследования, гистоморфологических и биохимических методов исследований. Для обследования больных использовали: цифровой рентгеновский аппарат фирмы Apelem (Франция), магнитно-резонансный томограф Aperto фирмы Hitachi Medikal Systems (Япония), компьютерный томограф Aquilon фирмы Toshiba (Япония). В сыворотке крови иммуноферментным методом определяли уровни неоптерина (в нг/мл), молекул адгезии сосудистого эндотелия (в пг/мл), молекул межклеточных молекул адгезии (в пг/мл), фактора некроза опухолей α и интерлейкина-6 (в нг/мл) на ридере Anthos 2020 (Австрия) с помощью наборов Bender MedSystems (Австрия). Разработку способов серологической дифференциальной диагностики между доброкачественным и злокачественным процессами в костной ткани проводили с использованием групп больных с верифицированными диагнозами.

Статистическая обработка результатов исследования была осуществлена с помощью программы Statistica 6.0. В

Для корреспонденции:

Коршунов Геннадий Васильевич, гл. науч. сотр. отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований
Адрес: 410002, Саратов, ул. Чернышевского, 148
E-mail: gkors@mail.ru

Значения операционных характеристик способов дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей костной системы

Диагностические способы определения	Диагностический порог теста	Диагностическая чувствительность теста, %	Диагностическая специфичность теста, %	Диагностическая эффективность теста, %
Уровень интерлейкина-6	15,3 пг/мл	85,7	75	77
Уровень фактора некроза опухоли α	31 пг/мл	87,5	96,3	94,3
Уровень неоптерина	7,1 нг/мл	91,3	72,9	79
Отношение уровня фактора некроза опухоли к уровню интерлейкина-6	2,2 усл. ед.	96,2	71,5	90,1
Коэффициент К	12,5 усл. ед.	91,2	97,5	95,3

процессе обработки рассчитывали выборочную среднюю (M), медиану выборки (Me), определяли границы 95% доверительного интервала (ДИ). Операционные характеристики способов рассчитаны по [9–11]. Применяли следующие показатели операционных характеристик способов: диагностическую чувствительность, диагностическую специфичность, диагностическую эффективность, а также диагностический порог. Диагностическим порогом, или точкой разделения, для оценки количественного результата теста называют величину признака организма, с помощью которой разделяют здоровых и больных (годных и негодных, нуждающихся в дальнейшем обследовании и не нуждающихся).

Результаты и обсуждение. Операционные характеристики способов дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований костной системы представлены в таблице.

Результаты исследования уровня интерлейкина-6 для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований костной системы показали, что при его уровне менее 15,3 пг/мл диагностируют доброкачественный опухолевый процесс, при значении 15,3 и выше – злокачественную опухоль. Диагностическая чувствительность данного способа составила 85,7%, диагностическая специфичность – 75%, диагностическая эффективность – 77,1%. Диагностический порог составил 15,3 пг/мл.

Установлено, что при уровне фактора некроза опухоли TNF α в сыворотке крови от 15 до 31 нг/мл диагностируют доброкачественный опухолевый процесс, при значении выше 31 нг/мл – злокачественную опухоль. Диагностическая чувствительность данного способа составила 87,5%, диагностическая специфичность – 96,3%, диагностическая эффективность – 94,3%. Диагностический порог составил 31 нг/мл.

При значениях неоптерина в сыворотке крови от 2,6 до 7,1 нг/мл диагностируют доброкачественный опухолевый процесс, при значениях выше 7,1 нг/мл – злокачественный. Диагностическая чувствительность способа составила 91,3%, диагностическая специфичность – 72,9%, диагностическая точность – 79%. Диагностический порог теста составил 7,1 нг/мл.

Способ диагностики опухолей костной системы, при котором после определения количественного значения уровня фактора некроза опухоли и интерлейкина-6 вычисляли коэффициент соотношения концентраций TNF α и IL-6, при значениях соотношения менее 2,2 диагностируют доброкачественный опухолевый процесс, при значениях 2,2 и выше – злокачественный. Диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность способа составляют соответственно 96,2 и 71,5%, а диагностическая общая точность – 90,1%. Диагностический порог теста установлен на уровне 2,2 усл. ед.

В другом способе проводили определение количественных значений уровней неоптерина (NP), молекулы адгезии

сосудистого эндотелия (vCAM), молекулы межклеточной адгезии (ICAM), фактора некроза опухоли- α (TNF α), интерлейкина-6 (IL-6) и рассчитывали коэффициент К по формуле:

$$K = NP + \frac{\sqrt{vCAM}}{\sqrt{ICAM}} + \frac{\sqrt{TNF\alpha}}{\sqrt{IL-6}}$$

при значении $K \leq 12,5$ диагностируют доброкачественный процесс, при значении $K > 12,5$ – злокачественный процесс. Диагностическая чувствительность данного способа дифференциальной диагностики 91%, диагностическая специфичность 97,5%, общая диагностическая точность 95,3%. Диагностический порог теста составил 12,5 усл. ед.

В работах [9–11] подчеркивается тот факт, что, если у теста высокая чувствительность, то его отрицательный результат позволяет достоверно исключить подозреваемую болезнь. При использовании такого теста вероятность “пропустить” больных невелика. Таким образом, результаты определения диагностической чувствительности позволяют построить ряд из способов дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных поражений костной ткани, основанных на серологических исследованиях, по возрастающим значениям их чувствительности – 1, 2, 3–5, 4.

Если у теста высокая специфичность, то его положительный результат (которого почти никогда не бывает у здоровых людей!) всего лишь дает основание заподозрить болезнь и включить ее в дальнейшую дифференциальную диагностику. По этому признаку расположение методов серологической диагностики выстраивается в следующий ряд по возрастанию значения – 4, 3, 1, 2, 5.

По диагностической эффективности предложенные способы дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных опухолей костной ткани расположены в ряд по возрастающей значимости следующим образом: 1, 3, 4, 2, 5.

Учитывая данное распределение способов серологической дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований костной системы по значениям их операционных характеристик (чувствительности, специфичности, эффективности), можно высказать мнение о том, что 5-й способ, в основе которого лежит интегративная оценка неспецифической реактивности организма по пяти показателям (уровням неоптерина, фактора некроза опухоли α , интерлейкина-6, молекул адгезии VCAM и ICAM), наиболее информативен.

Таким образом, полученные результаты определения уровней молекулярных маркеров при различных опухолевых процессах костной ткани позволяют проводить дифференцировку между патологическими опухолевыми процессами, способствуя повышению качества диагностики. Эффективность дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными новообразованиями костной системы повышается при использовании комплекса серологических маркеров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yoshimura A. Signal transduction of inflammatory cytokines and tumor development. *Cancer Sci.* 2006; 97: 439–47.
2. Телетаева Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет. *Практическая онкология.* 2007; 8 (4): 211–8.
3. Глыбочко П.В., Свистунов А.А., Чеснокова Н.П., Ледванов М.Ю., ред. Шок как проявление реакции дезадаптации при стрессе. М.: Академия; 2009.
4. Бережная Н.М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. Взаимодействие клеток системы иммунитета с

- другими компонентами микроокружения. Онкология. 2009; 11 (2): 86–93.
5. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. Чита: Экспресс-издательство; 2010.
 6. Тарасова Т.А. Интерлейкин-6 и его рецептор в сыворотке крови больных с опухолями и опухолеподобными поражениями костей: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.; 2010.
 7. Aydin Y., Kaplan I., Bilen Y. et al. Plasma levels of IL-6 and TNF α in patients with esophageal cancer. Turk. J. Med. Sci. 2012; 42 (5): 762–7.
 8. Sacu D., Bildik A. Levels of interleukin 6 and tumor necrosis factor- α in serum from fibrosarcoma induced rats. Kafkas. Univ. Vet. Med. J. 2009; 15: 681–6.
 9. ГОСТ Р 53022.3–2008. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила оценки клинической информативности лабораторных тестов. М.: Стандартинформ; 2009.
 10. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Пер. с англ.: Леонов В.П., ред. М.: Практическая медицина; 2011.
 11. Меньшиков В.В., Первушин Ю.В. Обеспечение и контроль качества клинических лабораторных исследований. В кн.: Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР–Медиа; 2012; т. 1: 42–3.
 12. Коршунов Г.В., Павленко Н.Н., Шахмартова С.Г., Пучиньян Д.М. Способ диагностики опухолей костной системы. Пат. РФ № 2454665; 2012.
 13. Коршунов Г.В., Павленко Н.Н., Пучиньян Д.М., Гладкова Е.В., Шахмартова С.Г. Содержание некоторых цитокинов при опухолях костной ткани. Клиническая лабораторная диагностика. 2012; 9: 58–9.
 14. Коршунов Г.В., Павленко Н.Н., Гладкова Е.В. и др. Серологические маркеры при доброкачественных и злокачественных опухолях костной системы. Клиническая лабораторная диагностика. 2013; 9: 38–9.
 3. Glybochko P.V., Svistunova A.A., Chesnokova N.P., Ledvanov M.Yu., eds. Shok kak proyavlenie reaktsii dezadaptatsii pri stresse. Moscow: Akademiya Publ.; 2009. (in Russian)
 4. Berezhnaya N.M. Rol' kletok sistemy immuniteta v mikrookruzhении opukholi. Vzaimodeystvie kletok sistemy immuniteta s drugimi komponentami mikrookruzheniya. Onkologiya. 2009; 11 (2): 86–93. (in Russian)
 5. Kuznik B.I. Kletochnye i molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii sistemy gemostaza v norme i patologii. Chita: Ekspress-izdatel'stvo; 2010. (in Russian)
 6. Tarasova T.A. Interleykin-6 i ego retseptor v syvorotke krovi bol'nykh opukholyami i opukholepodobnymi porazheniyami kostey: Diss. Moscow; 2010. (in Russian)
 7. Aydin Y., Kaplan I., Bilen Y. et al. Plasma levels of IL-6 and TNF α in patients with esophageal cancer. Turk. J. Med. Sci. 2012; 42 (5): 762–7.
 8. Sacu D., Bildik A. Levels of interleukin 6 and tumor necrosis factor- α in serum from fibrosarcoma induced rats. Kafkas. Univ. Vet. Med. J. 2009; 15: 681–6.
 9. State Standard 53022.3-2008 Tekhnologii laboratornye klinicheskie. Trebovaniya k kachestvu klinicheskikh laboratornykh issledovaniy. Chast' 3. Pravila otsenki klinicheskoy informativnosti laboratornykh testov. Moscow: Standartinform Publ.; 2009. (in Russian)
 10. Lang T.A., Sesik M. Kak opisyyat' statistiku v meditsine. Leonov V.P., ed. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2011. (in Russian)
 11. Men'shikov V.V., Pervushin Yu.V. Obespechenie i kontrol' kachestva klinicheskikh laboratornykh issledovaniy. In: Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. Natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR–Medya; 2012; vol. 1: 42–3 (in Russian)
 12. Korshunov G.V., Pavlenko N.N., Shakhmartova S.G., Puchin'yan D.M. Sposob diagnostiki opukholey kostnoy sistemy. Pat. RF N 2454665; 2012. (in Russian)
 13. Korshunov G.V., Pavlenko N.N., Puchin'yan D.M., Gladkova E.V., Shakhmartova S.G. Soderzhanie nekotorykh tsitokinov pri opukholyakh kostnoy tkani. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2012; 9: 58–9. (in Russian)
 14. Korshunov G.V., Pavlenko N.N., Gladkova E.V. et al. Serologicheskie markery pri dobrokachestvennykh i zlokachestvennykh opukholyakh kostnoy sistemy. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2013; 9: 38–9. (in Russian)

Поступила 29.11.13

REFERENCES

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.24-007.272-036.12-07:616.155.25

Лобанова Е.Г., Кондратьева Е.В., Минеева Е.Е., Караман Ю.К.

МЕМБРАННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ МИТОХОНДРИЙ ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Владивостокский филиал ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Сибирского отделения РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, Владивосток

Изучен мембранный потенциал митохондрий (МПМ) тромбоцитов у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Индекс МПМ (ИМПМ) отражает нарушение потребления кислорода клетками крови и развитие гипоксии, а также указывает на формирование и прогрессирование бронхолегочной патологии. Установлена прямая взаимосвязь между степенью бронхиальной проходимости и состоянием митохондриального аппарата клетки: чем ниже бронхиальная проходимость, тем меньше ИМПМ, что свидетельствует о повреждении митохондрии и развитии митохондриальной дисфункции. Таким образом, выявленная закономерность может быть учтена в разработке медицинских технологий прогнозирования нарушений бронхиальной проходимости при заболеваниях органов дыхания.

Ключевые слова: митохондрии; мембранный потенциал; тромбоциты; хроническая обструктивная болезнь легких.

Для корреспонденции:

Лобанова Елена Григорьевна, науч. сотр.
Адрес: 690105, Владивосток, ул. Русская, 73г
E-mail: isachenko1@yandex.ru