

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(16)

2016 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 30.09.16.
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 200 экз.
Усл. печ. л. 17,25. Уч.-изд. л. 8,7.
Зак. 1408.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и экологии
человека»
ЛИ № 02330/619 от 3.01.2007 г.
Продлена до 03.01.2017

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Бебяковский (д.м.н., профессор), Н.Г. Власова (д.б.н., доцент, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веялкин (к.б.н.), В.В. Евсеенко (к.пс.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н.), А.Н. Лызикив (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Э.А. Надзыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н.), А.Е. Силин (к.б.н.), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), А.Н. Цуканов (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н.)

Редакционный совет

В.И. Жарко (министр здравоохранения Республика Беларусь, Минск), А.В. Аклаев (д.м.н., профессор, Челябинск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), Ю.Е. Демидчик (д.м.н., член-корреспондент НАН РБ, Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., Минск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Ф.И. Тодуа (д.м.н., академик НАН Грузии, Тбилиси), Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции

246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2016

№ 2(16)

2016

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

- О.А. Сердюкова, М.Г. Шитикова, О.В. Пархоменко, Е.В. Бредихина**
Современные аспекты патогенеза и клиники атопического дерматита 5
- Е.Н. Сницаренко, С.М. Яковец**
Клинические аспекты гипергомоцистеинемии 12
- Ю.И. Ярец**
Острый и хронический раневой процесс: патогенетические особенности 21

Медико-биологические проблемы

- Л.И. Ляско, Е.В. Воронцова, Ю.З. Артамонова**
Методы коррекции симптомов психической дезадаптации у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленный период 35
- В.Н. Мартинков, Э.А. Надыров, А.Е. Силин**
Клинико-морфологические особенности рака молочной железы у пациенток с герминальными мутациями BRCA1, BRCA2 и CHEK2 40
- А.С. Портянко, К.Г. Рукша, П.А. Перевощиков, С.Н. Русак М.Ю. Малько, Ю.В. Горгун**
Экспрессия различных посттрансляционных модификаций С-концевой последовательности α -тубулина при хронических воспалительных заболеваниях кишечника 48
- А.Е. Силин, Д.К. Новик, В.Н. Мартинков, И.Б. Тропашко, А.А. Силина, С.М. Мартыненко, А.В. Воропаева**
Распространенность соматических мутаций генов JAK2 и CALR в группе пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями 56
- А.А. Чешик, И.В. Вейалкин, А.В. Рожко**
Заболеваемость лейкозами в Республике Беларусь 62

Клиническая медицина

- Л.С. Ковальчук, Л.П. Ковальчук**
Медицинский озон в восстановительном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца 70

Reviews and problem articles

- O.A. Serdyukova, M.G. Shitikova, O.V. Parkhomenko, E.V. Bredikhina**
Modern aspects of the pathogenesis and clinics of atopic dermatitis 5
- E.N. Snitsarenko, S.M. Yakovets**
The clinical aspects of hyperhomocysteinemia 12
- Y. Yarets**
Acute and chronic wound healing: the peculiarities of pathogenesis 21

Medical-biological problems

- L. Lyasko, E. Vorontsova, Y. Artamonova**
Correction methods of mental dysadaptation symptoms within liquidators of Chernobyl accident in a long-term period 35
- V.N. Martinkov, E.A. Nadyrov, A.E. Silin**
Clinico-morphological features of breast cancer in patients with germline BRCA1, BRCA2 and CHEK2 mutations 40
- A. Portyanko, K. Ruksha, P. Peravoshchykay, S. Rusak, M. Malko, J. Gorgun**
Expression of different posttranslational modifications of the C-terminal sequence of α -tubulin in patients with inflammatory bowel diseases 48
- A. Silin, D. Novik, V. Martinkov, I. Tropashko, A. Silina, S. Martynenko, A. Voropaeva**
The prevalence of JAK2 and CALR somatic gene mutations within the group of patients with chronic myeloproliferative diseases 56
- A.A. Cheshik, I.V. Veyalkin, A.V. Razhko**
Leukemia incidence rates in the Republic of Belarus 62

Clinical medicine

- L.S. Kovalchuk, L.P. Kovalchuk**
Medical ozone in the rehabilitative treatment of patients with coronary heart disease 70

- О.В. Мурашко, О.К. Доронина, Ю.И. Ярец, Н.И. Шевченко**
Анализ показателей цитокинов при лечении кистозных доброкачественных опухолей яичников 78
- Н.А. Некрасова, Е.Л. Товажнянская, Г.В. Галиновская, А.Н. Цуканов**
Некоторые аспекты эндотелиальной дисфункции у пациентов молодого возраста со спондилогенной вертебрально-базиллярной недостаточностью 85
- Г.Д. Панасюк, М.Л. Лушик**
Узловая патология у детей Гомельской области по данным скрининга 91
- Н.П. Паштаев, Н.А. Поздеева, М.В. Синицын**
Трехлетний анализ клинико-функциональных результатов имплантаций интрастромальных колец MyoRing с применением фемтосекундного лазера у пациентов с кератоконусом 96
- И.Г. Савастеева, Ю.И. Ярец, В.Д. Селькина, М.Г. Русаленко**
Неалкогольная жировая болезнь печени и поджелудочной железы как дополнительные ранние маркеры развития метаболического синдрома 101
- А.В. Селицкий, О.П. Кезля, Д.И. Карпович, Н.Л. Курьян**
Современные возможности и перспективы диагностики сосудистых нарушений при сложных сегментарных и многооскольчатых диафизарных переломах большеберцовой кости 109

Обмен опытом

- О.В. Готько, Л.А. Державец**
Новые возможности лабораторной оценки риска прогрессирования опухолевого процесса при раке яичников 116
- Л.А. Квиткевич, М.А. Назарова, А.Н. Стожаров, А.Р. Аветисов**
Итоги работы и перспективы развития кафедры радиационной медицины и экологии. К 30-летию катастрофы на Чернобыльской АЭС 124

O.V. Murashko, O.K. Doronina, Y.I. Yarets, N.I. Shevchenko

The analysis of cytokine indices in the treatment of benign cystic ovarian tumors

N. Nekrasova, E. Tovazhnyanskaya, G. Galinovskaya, A. Tsukanov

Some aspects of endothelial dysfunction within the patients of young age with spondylogenic vertebrobasilar insufficiency

G.D. Panasyuk, M.L. Luschik

Nodular goiter in children Gomel region according to screening

N.P. Pashtayev, N.A. Pozdeyeva, M.V. Sinitsyn

The three-year analysis of clinical and functional results of intrastromal MyoRing implantation using femtosecond laser in patients with keratoconus

I.G. Savasteeva, Y.I. Yarets, V.D. Selkina, M.G. Rusalenko

Nonalcoholic fatty liver and pancreas disease as additional early markers of the development of the metabolic syndrome

A.V. Sialitski, O.P. Kezlja, D.I. Karpovich, N.L. Kuryan

Modern opportunities and prospects of diagnosis of vascular disorders of complex segmentary and irregular fractures of tibial bone

Experience exchange

O.V. Gotko, L.A. Derzhavets

New features of laboratory assessment of the risk of tumor progression in ovarian cancer

L.A. Kvitkevich, M.A. Nazarova, A.N. Stozharov, A.R. Avetisov

Work results and development prospects of the department of radiation medicine and ecology. On the 30th anniversary of the Chernobyl disaster

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ОЦЕНКИ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

*ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии
им. Н.Н. Александрова», г. Минск, Беларусь*

В статье представлены сведения об установленных закономерностях содержания опухолевых маркеров (HE4, LPA), провоспалительных цитокинов (IL-8, TNF- α) и растворимого рецептора p55 в крови пациенток, страдающих раком яичников. В исследование включена 101 пациентка и 30 клинически здоровых женщин. С использованием непараметрических методов статистического анализа проанализировано содержание всех изучаемых показателей в зависимости от распространенности опухолевого процесса и основных клинкоморфологических характеристик опухоли. Определена их диагностическая значимость для дооперационной оценки риска прогрессирования рака яичников. Выявлены наиболее информативные лабораторные тесты (HE4 и p55) и на основе их совместного определения разработан метод оценки степени риска опухолевой прогрессии, позволяющий на дооперационном этапе оценить риск опухолевой прогрессии с диагностической чувствительностью, специфичностью и эффективностью 82,0%, 79,0 % и 80,5% соответственно.

Ключевые слова: рак яичников, опухолевые маркеры, провоспалительные цитокины, опухолевая прогрессия

Введение

Раннее выявление и повышение эффективности лечения рака яичников остается на сегодня одной из главных проблем в онкогинекологии. До настоящего времени не разрешены вопросы патогенеза заболевания, нет достаточно эффективных программ скрининга, а предлагаемые диагностические тесты на ранних стадиях дают высокий процент ложноотрицательных результатов [1].

В Республике Беларусь в течение последних лет отмечается увеличение заболеваемости раком яичников [2]. 5-летняя выживаемость колеблется даже при I стадии в широких пределах, однако на долю I-II стадий приходится лишь 32-36% вновь выявленных случаев заболевания. Большую часть наблюдений составляют распространенные формы [3]. Известно, что результаты лечения в значительной степени зависят от биологических особенностей опухоли (степени дифференцировки, метастатического и инвазивного потенциа-

ла), определяемых гистологически. Поиск лабораторных показателей биологической активности опухоли, определяемых малоинвазивными методами на дооперационном этапе, является актуальным, так как позволит получить информацию о характере и молекулярном генезе опухоли до гистологической верификации, будет способствовать выбору адекватной тактики лечения и повышению его эффективности [4].

В настоящее время маркером выбора для диагностики и мониторинга рака яичников является карбогидратный антиген 125 (CA 125). Однако его диагностическая чувствительность при серозном раке яичников варьирует от 42% (I-II стадии) до практически 100% (IV стадия) [5]. Выявлен ряд ограничений для его применения: CA 125 повышается менее чем в 50% случаев при I стадии заболевания, а также при других доброкачественных и злокачественных заболеваниях; остается в норме при муцинозных (32%), эндометриоидных (30-60%) и светлоклеточных (40%) карциномах [6].

Секреторный белок 4 эпидидимиса человека (HE4) продемонстрировал большую чувствительность для ранней диагностики, чем СА 125, а при рецидиве его уровень в крови повышается раньше, чем СА 125, что делает его потенциальным маркером и для раннего выявления рецидива [7,8]. Лизофосфатидиловая кислота (LPA) обладает многочисленными функциями в различных типах клеток: усиливает пролиферацию и диссеминацию злокачественных клеток яичника, увеличивает продукцию фактора роста эндотелия сосудов и активатора плазминогена урокиназного типа [9].

Важным этапом прогрессии злокачественных опухолей является активация ростовых факторов и провоспалительных цитокинов, определяющих выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, функциональную активность и апоптоз [10]. Фактор некроза опухоли- α (TNF- α) – цитокин, биологическая активность которого заключается в усилении экспрессии молекул адгезии, стимуляции ангиогенеза, нарушении антикоагулянтной активности, активации нейтрофилов и тромбоцитов, пролиферации фибробластов, модулировании апоптоза [11]. Высокие уровни TNF- α и растворимой формы его рецептора p55 в крови наблюдаются при различных нозологических формах рака, а также связаны с развитием кахексии у онкологических пациентов [12].

Особую роль в патогенезе злокачественных опухолей играет интерлейкин-8 (IL-8), относящийся к факторам иммунной системы. IL-8 секретируется как эндотелиальными клетками и фибробластами, так и опухолевыми клетками, и считается фактором ангиогенеза солидных опухолей, необходимым для их роста по периметру. Гипоксия, возникающая по периметру быстро растущей опухоли вследствие отставания васкуляризации от ее роста, и ацидоз, связанный с плохим отводом метаболитов, способствуют активации синтеза в опухолевых клетках IL-8, обладающего мощным ангиогенным действием [13]. Корреляция между способностью к про-

дукции IL-8 и прогрессированием злокачественного заболевания установлена как в экспериментальных моделях, так и в клинике [14], что доказывает важную роль IL-8 в опухолевой прогрессии.

Перечисленные лабораторные показатели могут с той или иной степенью достоверности рассматриваться с позиций комплексного подхода к прогнозированию течения рака яичников. Однако, ни один из них не имеет абсолютной (100%) ценности для оценки риска прогрессирования заболевания, а использование всей совокупности маркеров нерентабельно. Наиболее адекватным было бы одновременное определение нескольких взаимодополняющих показателей, способных наиболее полно охарактеризовать злокачественный потенциал опухоли и оценить риск опухолевой прогрессии. Поэтому выявление информативных тестов и разработка на основе их определения в крови пациенток, страдающих раком яичников, метода дооперационной оценки риска опухолевой прогрессии является клинически обоснованным, что послужило основанием для выполнения данного исследования и явилось его целью.

Материал и методы исследования

В исследование включена 101 пациентка, страдающая раком яичников, и 30 клинически здоровых женщин в возрасте от 21 до 87 лет (средний возраст $53,5 \pm 1,1$ года). Стадирование проводилось согласно клинко-хирургической классификации Международной федерации акушеров и гинекологов FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics). Распределение пациенток по стадиям представлено в таблице 1.

Серозная аденокарцинома верифицирована у 92 пациенток (91,09%). По 3 пациентки (2,97%) имели муцинозный, эндометриоидный и светлоклеточный рак. Высокая степень дифференцировки опухоли (G1) установлена у 9 пациенток (8,9%), умеренная (G2) – у 21-й (20,8%),

Таблица 1 – Распределение пациенток, страдающих раком яичников, в рамках стадирования по FIGO и TNM

TNM	FIGO	Количество пациенток	%
T1aN0M0	IA	9	8,9
T1bN0M0	IB	1	1,0
T1cN0M0	IC	11	10,8
T2aN0M0	IIA	4	3,9
T2bN0M0	IIB	10	10,0
T2cN0M0	IIC	3	3,0
T3aN0M0	IIIA	18	17,9
T3bN0M0	IIIB	2	2,0
T3cN0,1M0	IIIC	25	24,7
T3cN0,1M1	IV	18	17,8
Всего		101	100

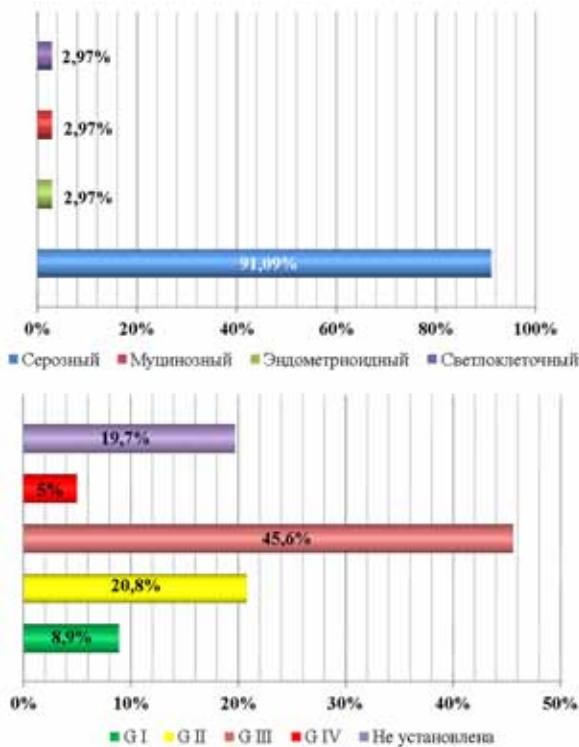


Рисунок 1 – Распределение пациенток по гистологической структуре и гистопатологической дифференцировке опухоли

низкая (G3) – у 46-ти (45,6%), 5 пациенток (5%) имели недифференцированную опухоль (G4), у 20 пациенток (19,7%) степень дифференцировки опухоли не установлена (рисунок 1).

Содержание опухолевых маркеров HE4 и LPA, провоспалительных цитокинов IL-

8, TNF-α и рецептора p55 в крови клинически здоровых женщин и пациенток, страдающих раком яичников, определяли иммуноферментным методом на анализаторах Cobas e411 «Roche» (Германия) и Brio-Sirio «Seac» (Италия) с использованием стандартных наборов.

Результаты обработаны непараметрическими методами статистического анализа с использованием пакета программ STATISTICA (версия 7.0), MedCalc. Количественные значения показателей описывались в виде медианно-квартильных характеристик: медианы, 25-го и 75-го процентилей (Me (25%-75%)), минимального и максимального значений (min-max). При изучении статистических различий исследуемых показателей использовали метод Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis), для анализа взаимосвязи между показателями – непараметрический корреляционный анализ Спирмена (Spearman). В качестве критерия статистической значимости принимали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Выявлены статистически значимые различия содержания всех изучаемых показателей в крови пациенток, страдающих раком яичников, от значений, наблюдаемых у женщин контрольной группы. Следует отметить, что IL-8 отсутствовал в крови 70% клинически здоровых женщин и только у 5,8% пациенток, страдающих раком яичников. Медианы значений TNF-α и p55 были больше значений, наблюдаемых в контрольной группе, в 1,6 и 1,4 раза соответственно (рисунок 2).

Концентрации опухолевых маркеров LPA и HE4 в крови пациенток, страдающих раком яичников, значимо отличались от значений, наблюдаемых у женщин без онкологической патологии (p Kruskal-Wallis $< 0,0001$ для обоих показателей). Медиана HE4 в 6 раз превышала таковую у клинически здоровых женщин, а максимальное значение – в 28 раз превышало верхнюю границу референсного диапазона (рисунок 3).

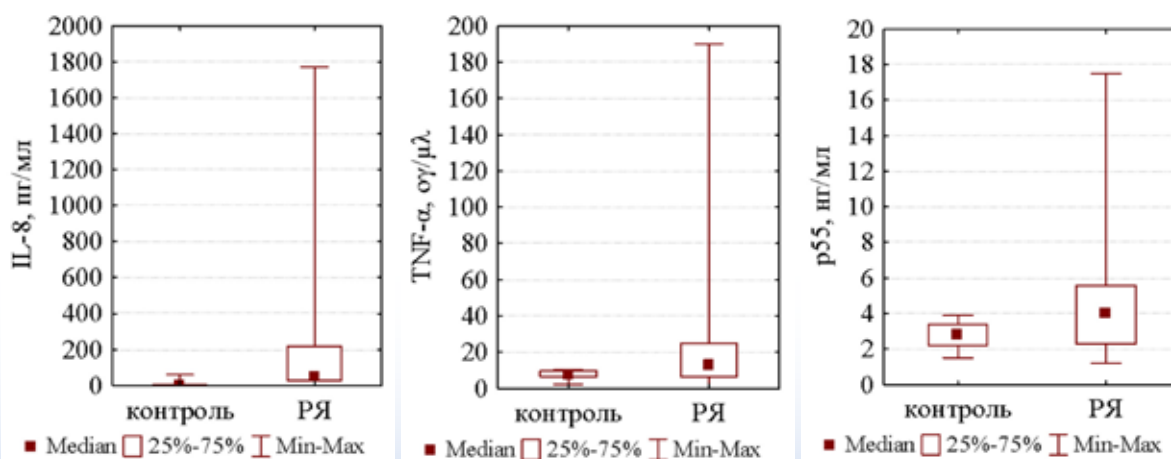


Рисунок 2 – Содержание в крови IL-8, TNF-α и p55 в исследуемых группах

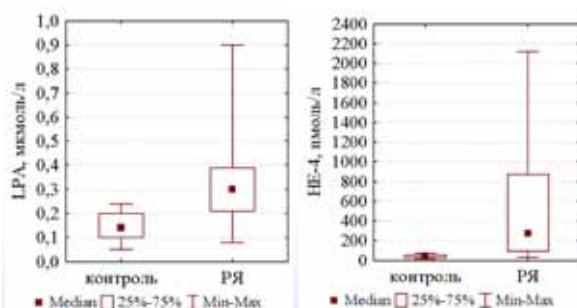


Рисунок 3 – Содержание в крови LPA и HE4 в исследуемых группах

Концентрации изучаемых показателей проанализированы в зависимости от распространенности опухолевого процесса (рисунок 4).

Как видно из рисунка 4, уровень TNF-α в крови пациенток со II (p Kruskal-Wallis=0,0289), III (p Kruskal-Wallis=0,0018) и IV (p Kruskal-Wallis=0,0002) стадиями рака яичников значительно выше уровня, наблюдаемого в крови клинически здоровых женщин. Уровень p55 в крови пациенток с I стадией рака яичников практически не отличался от уровня, наблюдаемого у клинически здоровых женщин. Статистически значимые различия концентрации p55 в крови выявлены между клинически здоровыми женщинами и пациентками с III стадией рака яичников (p Kruskal-Wallis=0,0001), а также между I и III стадиями рака яичников (p Kruskal-Wallis=0,0006). Статистически значимые

различия концентрации LPA в крови выявлены между группой контроля и пациентками с I (p Kruskal-Wallis=0,0005), II (p Kruskal-Wallis=0,0001), III (p Kruskal-Wallis=0,0001) и IV (p Kruskal-Wallis=0,0018) стадиями рака яичников. Повышенное содержание в крови маркера HE4 наблюдалось уже на ранних стадиях развития опухоли, а статистически значимые различия концентрации в крови HE4 выявлены между клинически здоровыми женщинами и пациентками с I-IV стадиями заболевания (p Kruskal-Wallis<0,0001). Статистически значимые различия уровня IL-8 в крови выявлены между клинически здоровыми женщинами и пациентками со II (p Kruskal-Wallis=0,0001), III и IV (p Kruskal-Wallis<0,0001) стадиями рака яичников.

При изучении уровней исследуемых показателей в крови пациенток, страдающих раком яичников I стадии, в зависимости от степени злокачественности опухоли обнаружены значительно более высокие уровни IL-8, TNF-α, p55 и HE4 у пациенток с низкой (GIII) степенью дифференцировки опухоли, по сравнению с умеренной (GII) и высокой (GI). Уровень TNF-α в группе пациенток с GIII значительно выше такового у пациенток с GII (p Kruskal-Wallis=0,0031) и GI (p Kruskal-Wallis=0,0009). Содержание p55 у пациенток с GIII также значительно выше, чем у пациенток с GII (p Kruskal-Wallis =0,0001) и

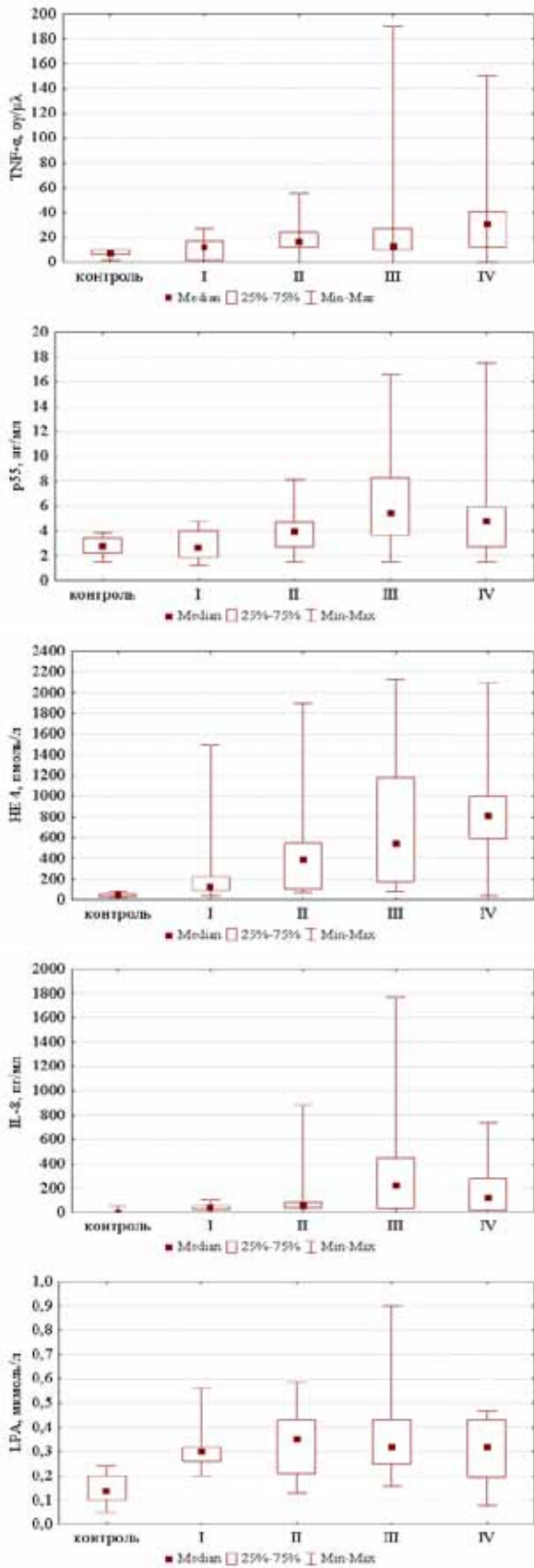


Рисунок 4 – Содержание в крови TNF-α, p55, LPA, HE4 и IL-8 в зависимости от распространенности опухолевого процесса

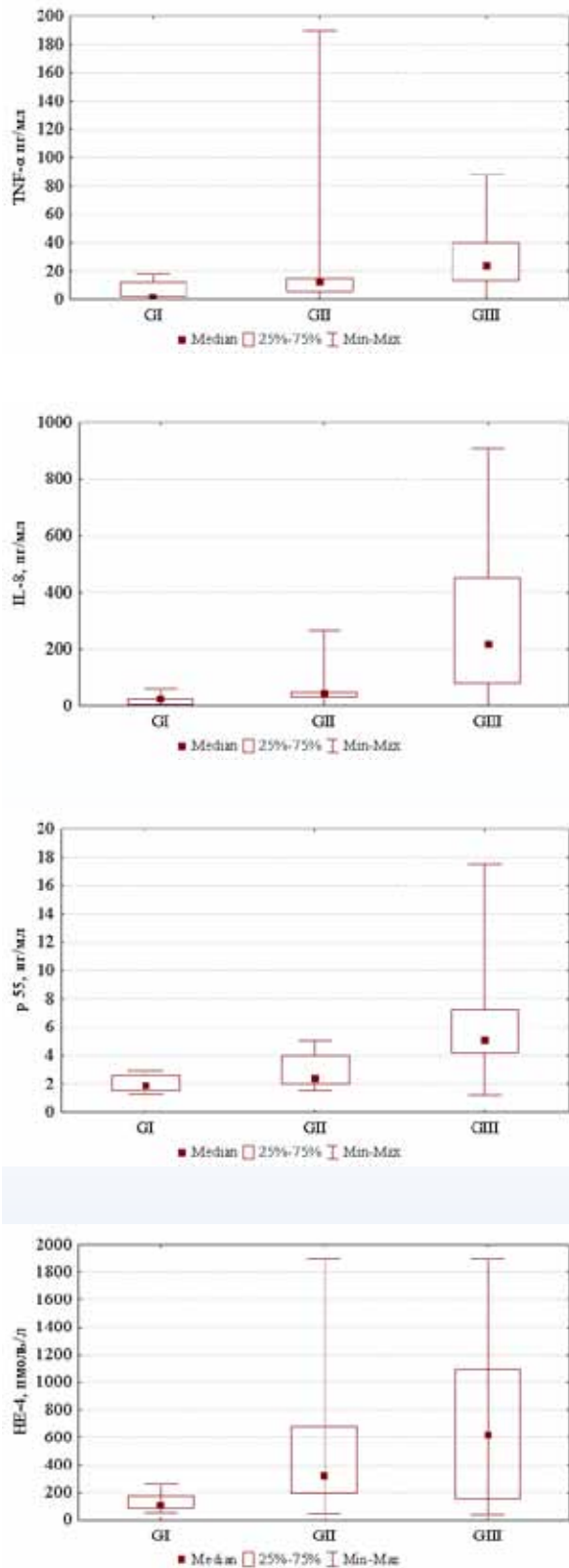


Рисунок 5 – Содержание IL-8, TNF-α, p55 и HE4 в крови пациенток с I стадией рака яичников в зависимости от гистопатологической дифференцировки опухоли

GI (p Kruskal-Wallis=0,0001). В группе пациенток с I стадией рака яичников GI уровень HE4 значимо ниже, чем в группе пациенток с GII (p Kruskal-Wallis=0,0361) и GIII (p Kruskal-Wallis=0,0032) (рисунок 5).

Уровни LPA в крови значимо различались только у пациенток с раком яичников I стадии (GIII) (p Kruskal-Wallis=0,0184) и пациенток с I стадией (GI).

Корреляционный анализ взаимосвязи уровней изучаемых показателей с основными клинико-морфологическими характеристиками опухоли (стадией, степенью дифференцировки) установил высокую корреляцию концентрации HE4 (R=0,76; p Spearman<0,0001), умеренную – TNF-α (R=0,44; p Spearman<0,0001), p55 (R=0,45; p Spearman<0,0001) и LPA (R=0,40; p Spearman<0,0001) со стадией рака яичников. В группе пациенток с I стадией заболевания установлена умеренная корреляция концентрации p55 (R=0,54; p Spearman <0,0001) и TNF-α (R=0,47; p Spearman<0,0001), слабая – LPA (R=0,33; p Spearman=0,0392) и HE4 (R=0,34; p Spearman=0,0219) со степенью дифференцировки опухоли.

Определение диагностической значимости изучаемых показателей для дооперационной оценки риска опухолевой прогрессии выявило 2 наиболее информативных теста – HE4 и p55 (таблица 2).

Как видно из таблицы, ни один из них не обладает достаточной чувствительностью (<72%) и специфичностью (<75%) для оценки риска прогрессирования рака яичников. Корреляционный анализ показал, что HE4 и p55 не являются альтер-

нативными тестами (R=0,29; p=0,0038) и могут определяться совместно в крови пациенток, страдающих РЯ. Для повышения эффективности оценки риска прогрессирования злокачественного процесса было построено логистическое регрессионное уравнение P (1), в которое вошли оба показателя:

$$P = \frac{\exp(-2,253+0,005 \times HE4+0,466 \times p55)}{1+\exp(-2,253+0,005 \times HE4+0,466 \times p55)}, \quad (1)$$

где P – показатель вероятности риска опухолевой прогрессии, пограничное значение которого составляет 0,61;

exp – экспоненциальная функция;

HE4, p55 – концентрации в крови опухолевого маркера HE4 и рецептора p55.

При помощи ROC-анализа было установлено оптимальное значение порога классификации, равное 0,61. При значении $P \geq 0,61$ вероятность наступления события (прогрессирования заболевания) составляет более 61%, а при значении $P < 0,61$ – менее 61%. Вероятностная плоскость логистической регрессии P представлена на рисунке 6.

Диагностическая эффективность предложенного метода составляет 80,5%; чувствительность – 82,0%, специфичность – 79,0%.

Выводы

Применение разработанного нами метода не исключает проведение других диагностических мероприятий и морфологической верификации диагноза, но

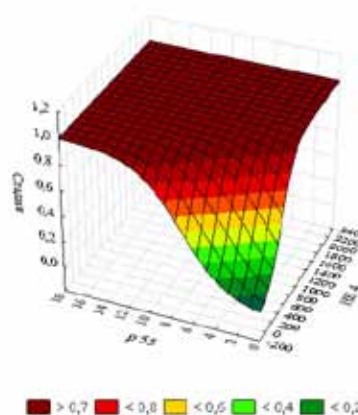


Рисунок 6 – Вероятностная плоскость логистической регрессии P

Таблица 2 – Диагностическая значимость изучаемых параметров

Исследуемый показатель	Чувствительность, %	Специфичность, %	Эффективность, %
HE4, пмоль/л	71,7	74,9	73,3
p55, нг/мл	68,9	71,4	70,1
TNF-α, пг/мл	65,6	57,1	61,4
IL-8, пг/мл	65,6	66,7	66,2
LPA, мкмоль/л	58,0	73,1	65,5

наряду с общепринятыми методами диагностики может предоставить дополнительную информацию о патологических изменениях в организме пациенток, страдающих раком яичников, что позволит оценить риск прогрессирования заболевания на дооперационном этапе с диагностической чувствительностью 82,0%, специфичностью 79,0% и эффективностью 80,5%, индивидуализировать лечение и улучшить его результаты.

Библиографический список

1. Чернобай, А.В. Рак яичников: патогенез, диагностика, современные аспекты лечения / А.В. Чернобай // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 100, № 2. – С. 33-38.
2. Океанов, А.Е. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2004-2013) / А.Е. Океанов, П.И. Моисеев, Л.Ф. Левин; под ред. О.Г. Суконко. – Минск: РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, 2014. – 382 с.
3. Каирбаева, М.Ж. Анализ результатов комбинированного лечения больных распространенным раком яичников / М.Ж. Каирбаева // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – № 4(34). – С. 71-74.
4. Ивченко, А.Л. Индивидуализация тактики лечения больных раком яичников в зависимости от уровня тканевых калликреинов / А.Л. Ивченко // Международный медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 103-105.
5. Онкология: национальное руководство / Под ред. Чиссова В.И., Давыдова М.И. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1072 с.
6. Современные методы иммунодиагностики злокачественных новообразований яичников / С.О. Никогосян [и др.] // Онкогинекология. – 2014. – № 3. – С. 49-54.
7. Serum human epididymis protein 4 vs carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review / S. Ferraro [et al.] // J. Clin. Pathol. – 2013. – № 66. – P. 273-281.
8. Chudecka-Głaz, A. Human epididymal protein 4 (HE4) is a novel biomarker and a promising prognostic factor in ovarian cancer patients / A. Chudecka-Głaz, I. Rzepka-Górska, I. Wojciechowska // Eur. J. Gynaecol. Oncol. – 2012. – № 33(4). – P. 382-390.
9. Lysophosphatidic acid stimulates cell migration, invasion, and colony formation as well as tumorigenesis/metastasis of mouse ovarian cancer in immunocompetent mice / H. Li [et al.] // Mol. Cancer Ther. – 2009. – № 8(6). – P. 1692-1701.
10. A dynamic inflammatory cytokine network in the human ovarian cancer microenvironment / H. Kulbe [et al.] // Cancer Res. – 2012. – № 72(1). – P. 66-75.
11. The inflammatory cytokine tumor necrosis factor regulates chemokine receptor expression on ovarian cancer cells / H. Kulbe [et al.] // Cancer research. – 2005. – № 65(3). – P. 10355-10362.
12. Tisdale, M. J. Mechanisms of Cancer Cachexia / M.J. Tisdale // Physiol. Rev. – 2009. – № 89. – P. 381-410.
13. Waugh, D.J.J. The Interleukin-8 Pathway in Cancer / D.J.J. Waugh, C. Wilson // Clin. Cancer Res. – 2008. – № 14(21). – P. 6735-6741.
14. Li, A. Autocrine role of interleukin-8 in induction of endothelial cell proliferation, survival, migration and MMP-2 production and angiogenesis. / A. Li, M.L. Varney, J. Valasek // Angiogenesis – 2005. – № 8(1). – P. 63-71.

O.V. Gotko, L.A. Derzhavets

**NEW FEATURES OF LABORATORY ASSESSMENT OF THE
RISK OF TUMOR PROGRESSION IN OVARIAN CANCER**

This article provides information about newly discovered patterns of blood concentrations of tumor markers (HE4, LPA), proinflammatory cytokines (IL-8, TNF- α) and p55 soluble receptor in ovarian cancer patients. The study comprised 101 ovarian cancer patients and 30 clinically healthy women. Nonparametric statistical methods were used to analyze the content of all the studied indices with respect to tumor spread and basic clinical and morphological characteristics of the tumor. Their diagnostic value for preoperative risk assessment of ovarian cancer progression was determined. The most informative laboratory tests (HE4 and p55) were identified and a method of assessing the risk of tumor progression was developed, which allows to assess the risk of tumor progression preoperatively with a sensitivity, specificity and accuracy of 82.0%, 79.0% and 80.5% respectively.

Key words: *ovarian cancer, tumor markers, proinflammatory cytokines, tumor progression*

Поступила: 20.08.16