

# Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 1(17)

2017 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 07.04.17.  
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.  
Гарнитура «Times New Roman».  
Печать цифровая. Тираж 85 экз.  
Усл. печ. л. 21,48. Уч.-изд. л. 12,1.  
Зак. 44.

Издатель ГУ «Республиканский  
научно-практический центр  
радиационной медицины и  
экологии человека»  
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

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., профессор, зам. гл. редактора),  
В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беяковский  
(д.м.н., профессор), Н.Г. Власова (д.б.н., доцент, научный редактор),  
А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент),  
В.В. Евсеенко (к.п.с.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь),  
С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент),  
А.Н. Лызикив (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент),  
С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Э.А. Надыров (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., доцент)

## Редакционный совет

В.И. Жарко (зам. премьер-министра Республика Беларусь, Минск),  
А.В. Аклеев (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),  
Е.Л. Богдан (Начальник Главного управления организации медицинской помощи Министрства здравоохранения),  
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](mailto:mbp@rcrm.by)

© Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека», 2017

№ 1(17)

2017

# 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**

- А.М. Кравченко, Е.Г. Малаева**  
Острая на хроническую печеночная недостаточность 6
- Е.Г. Попов, Г.Н. Фильченков, Т.И. Милевич, И.А. Чешик**  
Физиология стероид-транспортных белков крови (обзор) 13
- А.И. Свирновский, В.В. Пасюков, Д.В. Кравченко, Н.Ф. Федуро, О.В. Сергиевич, И.Б. Тарас, Э.Л. Свирновская**  
Клональная эволюция лейкозных клеток и химиорезистентность 24

**Медико-биологические проблемы**

- Е.Л. Богдан, А.Н. Стожаров, А.В. Рожко, И.В. Веялкин, С.Н. Никонович, П.И. Моисеев, А.Е. Океанов**  
Анализ заболеваемости раком щитовидной железы в Республике Беларусь 29
- Г.Л. Бородина**  
Алгоритм медицинской реабилитации пациентов с саркоидозом органов дыхания 42
- Н.Г. Власова**  
Ранжирование территории радиоактивного загрязнения по плотности загрязнения, дозе облучения, соотношению доз внешнего и внутреннего облучения 50
- Н.Г. Власова, Л.А. Чунихин, Д.Н. Дроздов**  
Радиационная обстановка в Республике Беларусь 58
- Е.А. Дрозд**  
О факторах, оказывающих влияние на формирование дозы внутреннего облучения 64
- А.А. Морозова, Е.М. Кадукова**  
Научное обоснование и приоритеты создания специализированных пищевых продуктов для диетотерапии больных сахарным диабетом 2 типа 70

**Reviews and problem articles**

- A. Kravchenko, E. Malaeva**  
Acute on chronic liver failure 6
- E.H. Popoff, G.N. Filchenkov, T.I. Milevich, I.A. Cheshyk**  
Physiology of steroid-specific transport proteins in blood (review) 13
- A. Svirnovski, V. Pasiukov, D. Kravchenko, N. Feduro, O. Sergievich, I. Taras, E. Svirnovskaya**  
Clonal evolution of leukemia cells and chemoresistance 24

**Medical-biological problems**

- E.L. Bogdan, A.N. Stozharov, A.V. Rozhko, I.V. Veilkin, S.N. Nikonovich, A.E. Okeanov, P.I. Moiseev**  
Thyroid Cancer Incidence in the Republic of Belarus 29
- H.L. Baradzina**  
Algorithm of medical rehabilitation in pulmonary sarcoidosis patients 42
- N.G. Vlasova**  
Ranking the radioactive contaminated territory in density of soil contamination, dose, contribution to the dose of external and internal components 50
- N.G. Vlasova, L.A. Chounikhin, D.N. Drozdov**  
Radiation situation in Belarus 58
- E.A. Drozd**  
The individual doses of internal exposure as a function of occupational status of population living in radioactively contaminated territories 64
- A.A. Morozova, E.M. Kadukova**  
Scientific basis and priorities of the specialized food for diet therapy of patients of type 2 diabetes 70

<b>В.В. Шибельский, Т.Я Шевчук</b> Особенности физического развития мужчин зрелого возраста при действии неблагоприятных экологических условий	78	<b>V. Pshybelskyi, T. Shevchuk</b> Features anthropometric indices and physical development in men of mature age under adverse environmental conditions	
<b>А.П. Романюк, Т.Я. Шевчук</b> Особенности амплитудно-временных характеристик вызванных потенциалов у спортсменов во время концентрации внимания	85	<b>A. Romaniuk, T. Shevchuk</b> Features amplitude-time characteristics of evoked potentials in sportsmen during concentration attention	
<b>А.Л. Чеховский</b> Оценка радоноопасности некоторых населенных пунктов Лиозненского района	93	<b>A.L. Chekhovskij</b> Evaluation radon danger some settlements Liozno district	
<b>Л.Н. Эвентова, В.С. Аверин, А.Н. Матарас, Ю.В. Висенберг</b> Мониторинг доз внешнего облучения населения Республики Беларусь в отдалённом периоде после аварии на ЧАЭС	100	<b>L.N. Eventova, V.S. Averin, A.N. Mataras, Yu.V. Visenberg</b> External dose monitoring for population of Belarus in the remote period after the Chernobyl accident	

**Клиническая медицина****Clinical medicine**

<b>Р.В. Авдеев, А.С. Александров, Н.А. Бакунина, А.С. Басинский, А.Ю. Брежнев, И.Р. Газизова, А.Б. Галимова, В.В. Гарькавенко, А.М. Гетманова, В.В. Городничий, А.А. Гусаревич, Д.А. Дорофеев, П.Ч. Завадский, А.Б. Захидов, О.Г. Зверева, И.Н. Исакон, И.Д.Каменских, У.Р. Каримов, И.В. Кондракова, А.В. Куроедов, С.Н. Ланин, Дж.Н. Ловпаче, И.А. Лоскутов, Е.В. Молчанова, З.М. Нагорнова, О.Н. Онуфрийчук, С.Ю. Петров, Ю.И. Рожко, А.В. Селезнев, А.С. Хохлова, И.В. Шапошникова, А.П. Шахалова, Р.В. Шевчук</b> Структурно-функциональные диагностические критерии в оценке вероятности наличия подозрения на глаукому и начальной стадии глаукомы	105	<b>R.V. Avdeev, A.S. Alexandrov, N.A. Bakunina, A.S. Basinsky, A.Yu. Brezhnev, I.R. Gazizova, A.B. Galimova, V.V. Garkavenko, A.M. Getmanova, V.V. Gorodnichy, A.A. Gusarevitch, D.A. Dorofeev, P.Ch. Zavadsky, A.B. Zakhidov, O.G. Zvereva, I.N. Isakov, I.D. Kamenskikh, U.R. Karimov, I.V. Kondrakova, A.V. Kuroyedov, S.N. Lanin, Dzh.N. Lovpache, I.A. Loskutov, E.V. Molchanova, Z.M. Nagornova, O.N. Onufriyuchuk, S.Yu. Petrov, Yu.I. Rozhko, A.V. Seleznev, A.S. Khohlova, I.V. Shaposhnikova, A.P. Shahalova, R.V. Shevchuk</b> Structural and functional diagnostic criteria in assessing the probability of suspected glaucoma and the early-stage glaucoma	
<b>Т.В. Бобр, О.М. Предко, Н.А. Бурдоленко, Е.В. Пархомович</b> Особенности локализации и распространенность регматогенных периферических витреохориоретинальных дистрофий	118	<b>T.V. Bobr, O.M. Predko, N.A. Burdolenko, E.V. Parhomovich</b> Features of localization vitreochorioretinal of rhegmatogenous peripheral retinal degeneration	
<b>А.В. Воропаева, О.В. Карпенко, А.Е. Силин, Е.В. Бредихина, В.Н. Мартинков</b> Влияние полиморфизма генов IL-1 и IL-4 на развитие хронического гастрита и рака желудка	123	<b>A. Voropayeva, O. Karpenko, A. Silin, E. Bredikhina, V. Martinkov</b> Gene polymorphism influence of the IL-1 and IL-4I in the development of chronic gastritis and gastric cancer	

<b>Л.А. Державец</b> Информативность опухолевых маркеров для оценки степени распространения рака мочевого пузыря	128	<b>L.A. Derzhavets</b> Performance of tumor markers for assessing bladder cancer spread	
<b>О.А. Иванцов, Н.Н. Усова, Т.М. Шаршакова</b> Приверженность к лечению и ожидаемая эффективность терапии пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения инсультных стационаров г. Гомеля	135	<b>O. A. Ivantsov, N.N. Usova, T.M. Sharshakova</b> Adherence to the treatment and the expected effectiveness of therapy patients with stroke in the Gomel hospitals	
<b>Н.Г. Кадочкина</b> Сравнительная клиническая эффективность карведилола и бисопролола в лечении ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом 2 типа	140	<b>N.G. Kadochkina</b> Comparative clinical efficacy of carvedilol and bisoprolol in the treatment of coronary heart disease within the patients with diabetes mellitus type 2	
<b>Л.И. Крикунова, В.И. Киселева, Л.С. Мкртчян, Г.П. Безяева, Л.В. Панарина, Л.В. Любина, И.А. Замулаева</b> Папилломавирусная инфекция у женщин, подвергшихся радиоактивному воздействию вследствие аварии на Чернобыльской АЭС	146	<b>L.I. Krikunova, V.I. Kiseleva, L.S. Mkrtychyan, G.P. Bezyaeva, L.V. Panarina, L.V. Lyubina, I.A. Zamulaeva</b> Papillomavirus infection in women exposed to radiation following the Chernobyl accident	
<b>А.С. Подгорная</b> Эффективность левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы и гистерорезектоскопической абляции эндометрия в лечении аденомиоза	154	<b>A.S. Podgornaya</b> Efficiency of levonorgestrel-releasing intrauterine system and hysteroresectoscopic endometrial ablation in adenomyosis treatment	
<b>С.В. Петренко, Т.В. Мохорт, Н.Д. Коломиец, Е.В. Федоренко, Е.Г. Мохорт, Б.Ю. Леушев, О.А. Бартошевич, Г.Е. Хлебович</b> Динамика йодного обеспечения и показателей тиреоидной системы в группах риска по йододефициту в сельских регионах Беларуси	163	<b>S.V. Petrenko, T.V. Mokhort, N.D. Kolomiets, E.V. Fedorenko, E.G. Mokhort, B.Y. Leushev, O.A. Bartoshevich, G.E. Chlebovich</b> Dynamic of iodine supplementation and thyroid system indexes in the iodine deficiency risk groups from rural areas	

### *Обмен опытом*

<b>Г.Я. Брук, А.А. Братилова, А.В. Громов, Т.В. Жеско, А.Н. Кадука, М.В. Кадука, О.С. Кравцова, И.К. Романович, Н.В. Титов, В.А. Яковлев</b> Развитие единой системы оценки и прогноза доз облучения населения, проживающего в реперных населенных пунктах приграничных территорий Союзного государства, пострадавших вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС	168
Правила для авторов	176

### *Experience exchange*

<b>G.Ya. Bruk, A.A. Bratilova, A.V. Gromov, T.V. Zhecko, A.N. Kaduka, M.V. Kaduka, O.S. Kravtsova, I.K. Romanovich, N.V. Titov, V.A. Yakovlev</b> Development of unified system for estimating and forecasting irradiation doses of population living in the reference settlements of the border areas of the Union State affected due to the Chernobyl accident	
---	--

## ИНФОРМАТИВНОСТЬ ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

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

В статье представлены новые сведения о содержании опухолевых маркеров (CYFRA 21-1, TPA, TPS, UBC, NMP-22, BTA, CEA) в биологических жидкостях пациентов, страдающих раком мочевого пузыря I-IV стадии. В исследование включены 945 пациентов и 120 клинически здоровых лиц. Диагноз рака мочевого пузыря верифицирован морфологически. Результаты исследования проанализированы с использованием непараметрических методов статистики. Выявлены информативные показатели для дооперационной оценки степени инвазии опухоли мочевого пузыря (CYFRA 21-1, UBC, NMP-22, BTA), количества опухолевых очагов (TPA, TPS, UBC), степени злокачественности (NMP-22). Определена диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность каждого показателя.

**Ключевые слова:** рак мочевого пузыря, опухолевые маркеры, диагностическая информативность

### **Введение**

В клинической практике для диагностики отдельных форм рака успешно используются опухолевые маркеры – вещества, которые продуцируются клетками при развитии опухоли. Известно около 200 соединений, относящихся к опухолевым маркерам, при различных локализациях рака, однако диагностическую значимость имеют около двух десятков. Наиболее специфичными факторами, помогающими выявить злокачественный рост в мочевом пузыре, являются цитокератины – нерастворимые каркасные белки эпителиальных клеток, экспрессия которых возникает в процессе злокачественной трансформации клеток и сопровождается поступлением их в циркулирующую кровь в виде отдельных частично деградированных белковых фрагментов. В отличие от самих цитокератинов, их фрагменты могут находиться в растворимом состоянии в сыворотке крови и определяться с помощью моноклональных антител. Имеются сведения, что уровни фрагментов 8, 18, 19 (UBC, CYFRA 21-1, TPA, TPS) в биологических жидкостях организма-опухоленосителя со-

ответствуют скорости опухолевого роста и степени агрессивности РМП [4, 5].

Антиген UBC (Urinary Bladder Cancer), представляющий собой растворимый фрагмент цитокератинов 8 и 18, характерный для быстро делящихся клеток эпителия мочевого пузыря, определяется в моче. Исследование этого маркера в динамике позволяет заподозрить начало рецидива рака за несколько месяцев до его клинического проявления, что является основанием для дополнительного обследования пациентов [2, 3].

TPA (Tissue Polypeptide Antigen) является циркулирующим комплексом цитокератинов 8 и 18, попадает в кровь в процессе некроза опухолевых клеток, а также в S, G2 и митотической фазах нормального клеточного цикла, поэтому концентрация его в сыворотке крови отражает скорость возобновления клеток. Рекомендуется использовать этот маркер в дифференциальной диагностике между РМП и циститом [1].

TPS (Tissue Polypeptide Specific Antigen) – маркер агрессивности опухолевого процесса. Агрессивные опухоли даже малого размера могут давать существенное повышение концентрации этого маркера в

сыворотке крови [12].

CYFRA 21-1 (Cytokeratin 19 fragment) – 19-й фрагмент цитокератина. Повышение уровня этого опухолевого маркера наблюдается при полиморфноклеточном раке легкого, раке шейки матки, мочевого пузыря. Показано, что сывороточный уровень маркера резко снижается после удаления опухоли, особенно после радикальной операции [11]. Этот маркер обладает информативностью для диагностики мышечно-инвазивной карциномы мочевого пузыря [8].

К опухолевым маркерам, помогающим выявить опухоль в мочевом пузыре, относятся и уринологические опухолевые маркеры – антиген опухоли мочевого пузыря (ВТА-Bladder Tumor Antigen) и протеин ядерного матрикса (NMP-22-Nuclear Matrix Protein) [8]. В ряде работ рекомендовано использовать тест ВТА при диспансерном наблюдении за пациентами, страдающими РМП, после проведения специального лечения [7].

По мнению ряда авторов [9, 14], тест под названием Bladder Check, определяющий концентрацию в моче NMP-22, призван упростить скрининг рака мочевого пузыря и увеличить его эффективность. Для диагностики РМП используется также количественное выявление белка NMP-22 в моче методом иммуноферментного анализа набором Bladder Cancer Test. Этот тест единственный, утверждённый Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для скрининга и диагностики РМП у пациентов с симптомами или в группах риска, например, работающих или контактирующих с известными канцерогенами, или у курящих. Экспрессия NMP-22 значительно выше в клетках опухоли мочевого пузыря, чем в нормальном эпителии мочевого пузыря. Несмотря на достаточно большой опыт использования тестов для определения NMP-22, данные об их диагностической ценности остаются противоречивыми. По данным различных исследователей, чувствительность тестов колеблется в широких пределах: от 34,6% до 70% для NMP-22 Bladder Cancer Test и от 50% до

65% для NMP-22 Bladder Check. Специфичность тестов находится в пределах 60–80% и 40–75% соответственно [10, 13].

Показано, что уровень раково-эмбрионального антигена (РЭА) повышен в сыворотке крови у 40-80% пациентов со злокачественными новообразованиями эндодермального происхождения, чаще – при экстенсивном росте злокачественной опухоли, чем при ограниченном. Отмечается корреляция между степенью распространенности заболевания, наличием или отсутствием метастазов, а также эффективностью лечения и изменением содержания этого показателя в крови [6].

Представленные литературные данные свидетельствуют о важной роли опухолевых маркеров в регулировании механизмов возникновения и развития опухолевого процесса. Вышеперечисленные лабораторные показатели используются в диагностике рака мочевого пузыря, а также при мониторинге и прогнозировании течения данного новообразования. Однако в настоящее время нет сведений о диапазоне значений и пороговых величинах каждого из рассматриваемых маркеров для мышечно-инвазивного и немышечно-инвазивного РМП, нет данных о чувствительности и специфичности этих параметров для прогноза РМП, не сформирована клиничко-лабораторная концепция их использования в онкологии.

**Целью** нашего исследования явилась оценка диагностической информативности опухолевых маркеров для определения распространенности рака мочевого пузыря (стадия заболевания, степень инвазии, количество опухолевых очагов, степень злокачественности).

#### **Материал и методы исследования**

Материалом для исследования послужили данные 945 пациентов (772 мужчины и 173 женщины) с впервые установленным диагнозом рак мочевого пузыря, получавших лечение в отделении онкоурологической патологии Республиканского научно-практического центра онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александровича.

ва в 2002–2010 гг. Возраст пациентов варьировал от 25 до 85 ( $65,3 \pm 11,2$ ) лет. Диагноз рака мочевого пузыря устанавливался на основании клинико-инструментальных методов исследования с обязательной морфологической верификацией. Группу контроля составили 120 клинически здоровых лиц, сопоставимых с основной группой по полу ( $p=0,50$ ) и возрасту ( $p=0,49$ ). Распространение опухолевого процесса определяли в соответствии с Международной классификацией злокачественных новообразований TNM. I стадия опухолевого процесса, немышечно-инвазивный рак (T1N0M0), диагностирована у 552 пациентов, II стадия (T2a-bN0M0) – у 193, III (T3a-b,4aN0M0) – у 102 и IV стадия (T4bN0M0, T1-4N1-3M0, T1-4N0-3M1) – у 98 пациентов. Степень дифференцировки опухоли определялась при ее морфологической верификации. В зависимости от степени дифференцировки (Grade) пациенты, страдающие немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, распределились следующим образом: G1 (высокая степень дифференцировки) – 362 пациента, G2 (средняя степень дифференцировки) – 156 пациентов, G3 (низкая степень дифференцировки) – 34 пациента. У 266 пациентов с немышечно-инвазивным раком был обнаружен единичный опухолевый очаг в мочевом пузыре, у 286 пациентов – множественные опухолевые очаги. У всех обследованных пациентов до начала специального лечения проводилось определение в биологических жидкостях концентрации опухолевых маркеров: Nuclear Matrix Protein 22 (NMP-22), Bladder Tumor Antigen (BTA), Tissue Polypeptide Antigen (TPA), Tissue Polypeptide Antigen Specific (TPS), Cytokeratin Fragment 19 (CYFRA 21-1), Urinary Bladder Cancer (UBC), Carcinoembryonic Antigen (CEA) иммуноферментным методом на анализаторах Cobas e411 «Roche» (Германия) и Brio-Sirio «Seac» (Италия) с использованием стандартных наборов.

Статистический анализ полученных результатов выполнялся с использованием программного обеспечения STATISTICA 8.0. Математическая обработка лабора-

торных данных включала проверку нормальности распределения количественных показателей в выборке с использованием критерия Шапиро-Уилкса – W-test (Shapiro-Wilk's). Количественные значения показателей, не подчинявшихся нормальному закону распределения, описывались в виде медианно-квартильных характеристик: медианы, 1-го и 3-го квартилей ( $Me [Q_1-Q_3]$ ), минимального и максимального значений (min-max). При изучении статистических различий исследуемых показателей использовали критерий Манна-Уитни – U-test (Mann-Whitney). Для анализа взаимосвязи между исследуемыми показателями использовали непараметрический корреляционный анализ Спирмена R (Spearman). В качестве критерия статистической значимости принимался уровень значимости  $p < 0,05$ . С целью оценки интегральной диагностической информативности (диагностическая чувствительность – ДЧ, диагностическая специфичность – ДС) исследуемых показателей использовали метод построения характеристических ROC-кривых (Receiver Operator Characteristic) с расчетом площадей под ROC-кривыми (AUC – Area Under Curve).

### **Результаты исследования**

Анализ результатов определения содержания семи опухолевых маркеров в биологических жидкостях (сыворотка крови, моча) здоровых лиц и пациентов, страдающих раком мочевого пузыря (I-IV стадии), показал статистически значимое повышение уровней всех исследованных показателей у онкологических пациентов по сравнению с уровнем, наблюдаемым у клинически здоровых лиц ( $p < 0,0001$ ). Медиана содержания основных уринологических маркеров BTA и NMP-22 у пациентов, страдающих раком мочевого пузыря, в 6,3–6,9 раза выше значений, наблюдаемых в контрольной группе. Уровень UBC в моче онкологических пациентов в 2,7 раза превышал таковой в группе здоровых лиц, достигая максимума в 540,0 мкг/л, в то время как в группе контроля данный показатель не превышал



22,7 мкг/л. Медиана концентрации 19-го фрагмента цитокератина в сыворотке крови пациентов в 2,5 раза превысила медиану контрольной группы. Что касается циркулирующих в крови комплексов цитокератинов 8 и 18 (TPA, TPS), медианы их концентрации в сыворотке крови онкологических пациентов превышали уровни клинически здоровых лиц в 1,6-1,7 раза. Содержание раково-эмбрионального антигена в сыворотке крови исследуемых пациентов в 2-1,8 раза выше значений, наблюдаемых у лиц контрольной группы. На рисунке 1 представлено распределение содержания опухолевых маркеров в биологических жидкостях онкологических пациентов в зависимости от стадии опухолевого процесса.

Как видно на рисунке, содержание опухолевых маркеров в биологических жидкостях пациентов, страдающих раком мочевого пузыря, возрастает по мере увеличения стадии заболевания. Выявлена высокая корреляционная связь уровня UBC в моче и CYFRA 21-1 в крови ( $R=0,79-0,80$ ;  $p<0,0001$ ) со стадией опухолевого процесса. Средняя степень корреляции со стадией рака установлена для мочевых маркеров BTA и NMP 22 ( $R=0,65-0,68$ ;  $p<0,0001$ ) и сывороточных маркеров TPS, TPA, PЭА ( $R=0,52-0,62$ ;  $p<0,05$ ).

Выявлено статистически значимое повышение ( $p<0,001$ ) содержания опухоле-

вых маркеров в биологических жидкостях пациентов, страдающих мышечно-инвазивным раком, по сравнению с уровнем, наблюдаемым в группе пациентов с раком мочевого пузыря без мышечной инвазии (таблица 1).

Непараметрический корреляционный анализ Спирмена выявил умеренную и сильную корреляционную связь со степенью инвазии опухоли только четырех маркеров: CYFRA 21-1 ( $R=0,76$ ;  $p<0,0001$ ), UBC ( $R=0,75$ ;  $p<0,0001$ ), NMP 22 ( $R=0,62$ ;  $p<0,0001$ ), BTA ( $R=0,59$ ;  $p<0,0001$ ). Анализ информативности вышеперечисленных показателей проводили с учетом построения характеристических ROC-кривых и определения площади под кривой AUC:

CYFRA 21-1 (AUC=0,950±0,008,  $p<0,0001$ ; ДЧ=83,0%, ДС=91,0%);

UBC (AUC=0,944±0,008,  $p<0,0001$ ; ДЧ=85,0%, ДС=87,0%);

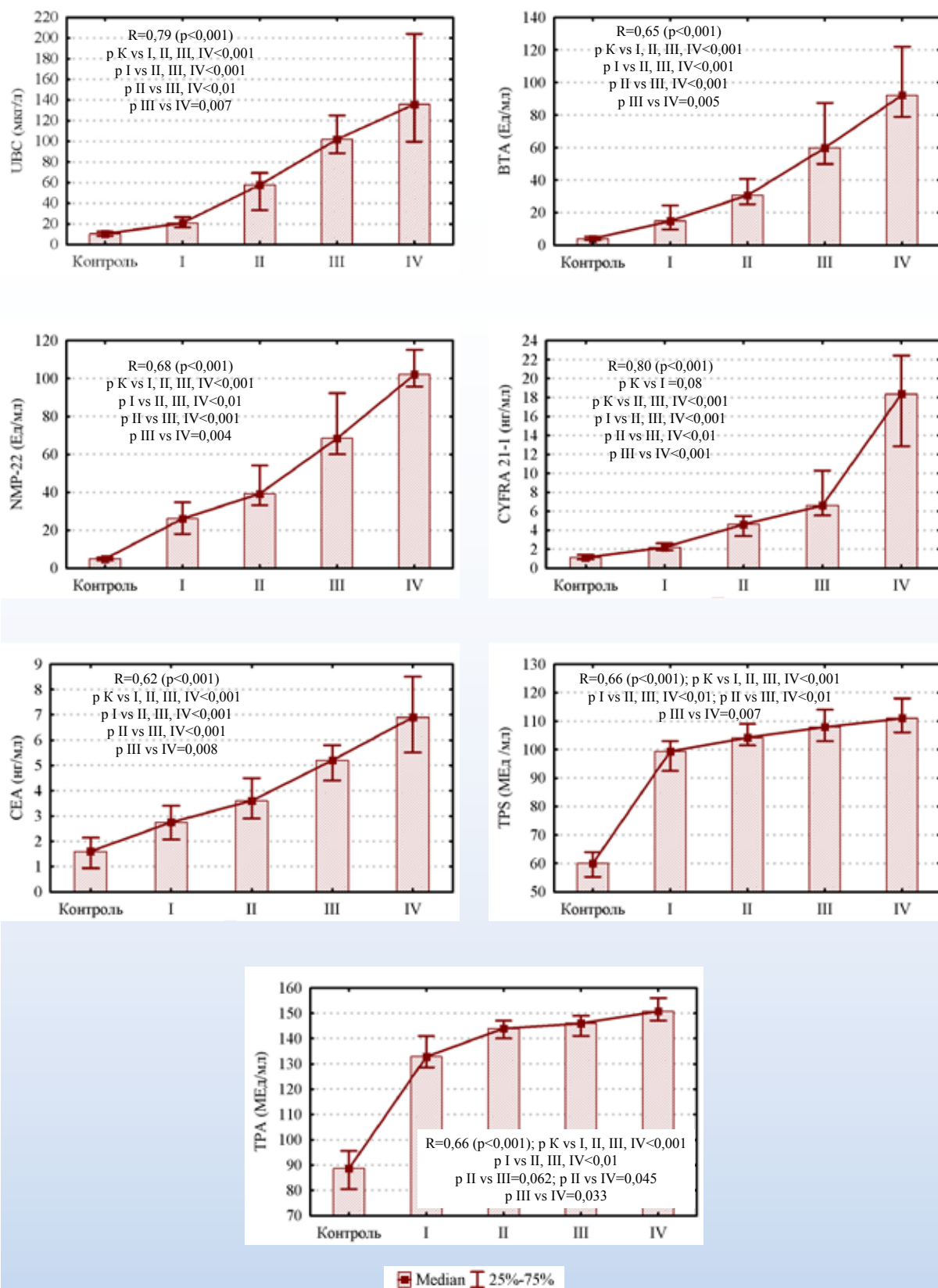
BTA (AUC=0,848±0,014,  $p<0,0001$ ; ДЧ=86,0%, ДС=68,5%);

NMP-22 (AUC=0,864±0,013,  $p<0,0001$ ; ДЧ=79,0%, ДС=77,0%).

С целью определения значимости опухолевых маркеров для прогнозирования количества опухолевых очагов и степени злокачественности опухоли проведен анализ результатов исследования их содержания в биологических жидкостях 552 пациен-

**Таблица 1** – Содержание опухолевых маркеров в биологических жидкостях пациентов в зависимости от распространенности опухолевого процесса

Исследуемый показатель	Группа сравнения	Статистический параметр			
		n	Me [Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> ]	min-max	p Mann-Whitney
UBC(мкг/л)	немышечно-инвазивный рак	552	20,9 [15,3-23,5]	3,7-196,8	<0,0001
	мышечно-инвазивный рак	370	77,4 [55,2-119,0]	10,5-540,0	
TPS (МЕд/мл)	немышечно-инвазивный рак	552	99,25 [92,5-103,0]	64,0-130,0	<0,0001
	мышечно-инвазивный рак	370	107,0 [102,6-112,0]	67,2-144,0	
TPA (МЕд/мл)	немышечно-инвазивный рак	552	133,0 [128,8-141,0]	93,0-162,0	<0,0001
	мышечно-инвазивный рак	370	145,1 [141,5-150,0]	86,0-176,0	
CYFRA 21-1 (нг/мл)	немышечно-инвазивный рак	552	2,2 [1,9-2,6]	0,4-8,2	<0,0001
	мышечно-инвазивный рак	369	5,9 [4,3-11,7]	0,7-58,4	
BTA (Ед/мл)	немышечно-инвазивный рак	552	14,80 [8,7-19,6]	0,5-500,0	<0,0001
	мышечно-инвазивный рак	370	51,0 [29,7-93,0]	0,5-568,4	
NMP-22 (Ед/мл)	немышечно-инвазивный рак	552	26,3 [18,0-34,7]	9,1-112,0	<0,0001
	мышечно-инвазивный рак	369	63,6 [38,8-97,0]	0,3-199,0	
СЕА(нг/мл)	немышечно-инвазивный рак	552	2,8 [2,1-3,4]	0,5-15,1	<0,0001
	мышечно-инвазивный рак	371	4,7 [3,3-6,0]	0,9-14,8	



I, II, III, IV – стадии опухолевого процесса

**Рисунок 1** – Распределение содержания опухолевых маркеров в биологических жидкостях пациентов, страдающих раком мочевого пузыря, в зависимости от стадии опухолевого процесса

тов, страдающих немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Выявлены статистически значимые различия в группах пациентов с единичными и множественными опухолевыми очагами уровней UBC, TPS, TPA, CYFRA 21-1, BTA, NMP-22 ( $p < 0,001$ ). Концентрация СЕА в сыворотке крови пациентов не зависела от количества опухолевых очагов в мочевом пузыре ( $p > 0,05$ ).

Непараметрический корреляционный анализ Спирмена показал, что с количеством опухолевых очагов из 7 исследованных опухолевых маркеров коррелируют только 3: TPA, TPS, UBC ( $R = 0,42-0,55$ ;  $p < 0,05$ ). Анализ информативности этих показателей для определения количества опухолевых очагов проведен с учетом построения характеристических ROC-кривых и определения площади под кривой AUC:

TPA (AUC=0,620±0,020,  $p < 0,0001$ ; ДЧ=68,2%, ДС=49,6%);

TPS (AUC=0,641±0,022,  $p < 0,0001$ ; ДЧ=71,0%, ДС=49,6%);

UBC (AUC=0,680±0,019,  $p < 0,0001$ ; ДЧ=73,8%, ДС=59,0%).

Поскольку высокая степень злокачественности опухоли (G3) является важным прогностически неблагоприятным признаком у пациентов, страдающих раком мочевого пузыря, была проведена оценка значимости исследуемых опухолевых маркеров для определения степени злокачественности опухоли.

Выявлены статистически значимые различия уровней всех исследованных опухолевых маркеров в зависимости от степени злокачественности опухоли ( $p < 0,001$ ). Следует отметить, что медианы концентраций мочевых маркеров BTA, UBC, NMP-22 в группе пациентов с G2–G3 на 22,7%, 30,5%, 53,0% превысили таковые в группе пациентов с G1. При проведении непараметрического корреляционного анализа Спирмена выявлено, что коррелирует со степенью злокачественности опухоли только один опухолевый маркер: NMP-22 ( $R = 0,35$ ;  $p < 0,0001$ ). Анализ чувствительности и специфичности показателя, проведенный с учетом построения характери-

стической ROC-кривой и определения площади под кривой AUC показал невысокую информативность NMP-22 для определения степени злокачественности опухоли:

NMP-22 (AUC=0,688±0,024,  $p < 0,0001$ ; ДЧ=66,0%, ДС=61,5%).

### Заключение

В результате проведенных исследований установлено, что в биологических жидкостях пациентов, страдающих раком мочевого пузыря, содержание опухолевых маркеров UBC, TPS, TPA, CYFRA 21-1, BTA, NMP-22, СЕА значимо выше, чем у клинически здоровых лиц. Уровень маркеров значимо возрастает по мере увеличения стадии заболевания. Опухолевые маркеры CYFRA 21-1, UBC, NMP-22, BTA являются информативными для дооперационного определения степени инвазии рака мочевого пузыря (диагностическая чувствительность составляет 79,0-86,0%, диагностическая специфичность 68,5-91,0%). Для определения количества опухолевых очагов у пациентов, страдающих немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, целесообразно использовать UBC, TPS, TPA, а для прогнозирования степени злокачественности – NMP-22. Но поскольку ни один из вышеназванных опухолевых маркеров не обладает достаточной диагностической информативностью (чувствительность  $< 75,0\%$ , специфичность  $< 65,0\%$ ), необходим поиск дополнительных лабораторных показателей, способных в комплексе с опухолевыми маркерами наиболее полно охарактеризовать злокачественный потенциал опухоли при данной нозологической форме рака.

### Библиографический список

1. Молекулярные маркеры в диагностике мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря / П.В. Глыбочко [и др.] // Клиническая диагностика. – 2011. – № 5. – С. 16-20.
2. Онкомаркеры в диагностике стадии инвазии рака мочевого пузыря / А.Н. Понукалин [и др.] // Мед. вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 2. – С.213-217.

3. Тарасов, Н.И. Применение мочевого маркера UBC (urinary bladder cancer antigen) в диагностике рецидивов рака мочевого пузыря после ТУР / Н.И. Тарасов, Д.В. Гуменецкий // Урал. мед. журн. – 2009. – № 4. – С. 122-126.
4. Уринарный и сывороточные цитокератины в ранней диагностике рака мочевого пузыря / Е.В. Рязанцев [и др.] // Вестник РНЦПР МЗ РФ. – 2011. – № 11. – С. 283-292.
5. Bladder cancer screening with urine-based tumour markers – occupational medical experience / M. Nasterlack [et al.] // Aktuelle urologie. – 2011. – Vol. 42, № 2. – P. 128-134.
6. Clinical usefulness of CEA, CA19-9, and CYFRA21-1 as tumormarkers for urothelial bladder carcinoma / S. Washino [et al.] // Urol. Int. – 2011. – Vol. 87, № 4. – P. 420-428.
7. Comparative analysis of sensitivity to blood in the urine for urine-based point-of-care assays (UBC rapid, NMP22 Bladder Chek and BTA-stat) in primary diagnosis of bladder carcinoma. Interference of blood on the results of urine-based POC tests/ G. Lüdecke [et al.] // Anticancer Res. – 2012. – Vol. 32, № 5. – P. 2015-2018.
8. Diagnostic values of urine CYFRA21-1, NMP22, UBC, and FDP for the detection of bladder cancer / S. Jeong [et al.] // Clin. Chim. – 2012. – Vol. 414. – P. 93-100.
9. Influencing factors on the NMP-22 urine assay: an experimental model / M. Miyake [et al.] // BMC Urol. – 2012. – Vol. 12. – P. 23.
10. NMP-22, urinary cytology and cystoscopy: a 1 year comparison study / A. Schlake [et al.] // Can. J. Urol. – 2012. – Vol. 19, № 4. – P. 6345-6350.
11. Prognostic significance of preoperative serum CYFRA21-1 in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma / T. Suyama [et al.] // Int. J. Urol. – 2011. – Vol. 18, № 1. – P. 43-47.
12. Prognostic value of tissue-polypeptide specific antigen (TPS) in bladder cancer / V. Menendez Lopez [et al.] // Anticancer Res. – 2002. – Vol. 22, № 6. – P. 3713-3716.
13. Role of cytokeratins, nuclear matrix proteins, Lewis antigen and epidermal growth factor receptor in human bladder tumors / A. Di Carlo [et al.] // Int. J. Oncol. – 2003. – Vol. 23, № 3. – P. 757-762.
14. Use of the NMP22 Bladder Chek test in the diagnosis and follow-up of urothelial cancer: a cross-sectional study / E.C. Hwang [et al.] // Urology. – 2011. – Vol. 77, № 1. – P. 154159.

L.A. Derzhavets

#### PERFORMANCE OF TUMOR MARKERS FOR ASSESSING BLADDER CANCER SPREAD

The article provides novel information about the concentrations of CYFRA 21-1, TPA, TPS, UBC, NMP-22, BTA and CEA tumor markers in body fluids of stage I-IV bladder cancer patients. The study comprised 945 bladder cancer patients and 120 clinically healthy individuals. Bladder cancer was morphologically verified in all patients. Data were analyzed using non-parametric statistical methods. Выявлены информативные показатели для дооперационной оценки степени инвазии опухоли мочевого пузыря (CYFRA 21-1, UBC, NMP-22, BTA), количества опухолевых очагов (TPA, TPS, UBC), степени злокачественности (NMP-22). Markers with reasonable performance for preoperative assessment of bladder cancer invasion (CYFRA 21-1, UBC, NMP-22, BTA), number of tumor foci (TPA, TPS, UBC) and tumor grade (NMP-22) were identified. Sensitivity and specificity of all markers were defined.

**Key words:** bladder cancer; tumor markers; diagnostic performance

Поступила: 13.03.17