

УДК 619:612.284(04)

# ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОХИМИЧЕСКОГО, КЛИНИЧЕСКОГО И ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА КРОВИ У БОЛЬНЫХ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**САПТАРОВА ЛИЛИЯНА МИНКАИРОВНА**

к.б.н. ассистент

**КОГИНА ЭЛЬВИРА НАИЛЕВНА**

аспирант

**САПТАРОВ ЮЛАЙ НАИЛЕВИЧ**

Студент

**ГАЛИМОВ ШАМИЛЬ НАРИМАНОВИЧ**

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой

**КНЯЗЕВА ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА**

д.б.н профессор,

ФГБОУ ВО «Башкирский Государственный Медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

**Аннотация:** Изучены некоторые показатели биохимического, клинического и иммунологического анализа крови у женщин на ранних стадиях рака молочной железы. Исследование проводилось в клинко-диагностической лаборатории Республиканского клинического онкологического диспансера г. Уфы 2018 году. Обследовано 45 человек.

Установлено, что у больных с раком молочной железы I- II стадии наблюдается увеличение скорости оседания эритроцитов, количество лейкоцитов, снижение уровня гемоглобина, снижение общего белка и содержания кальция, увеличение активности некоторых ферментов.

**Ключевые слова:** биохимические показатели крови, клинические и иммунологические исследования, рак молочной железы

**EVALUATION OF SOME BIOCHEMICAL, CLINICAL AND IMMUNOLOGICHESKAJA ANALYSIS OF  
BLOOD OF PATIENTS WITH BREAST CANCER**

Saptarova Liliyana Minkairovna,  
Kogina Elvira Nailevna,  
Saptarov Yulai Nailevich,  
Galimov Shamil Narimanovich,  
Knyazeva Olga Alexandrovna

**Abstract:** Some indicators of biochemical, clinical and immunological analysis of blood in women at early stages of breast cancer have been studied. The study was conducted by a clinical diagnostic laboratory at the Republican Clinical Oncology Dispensary in Ufa in 2018. 45 people were examined.

It was found that in patients with breast cancer 1-11 stages, there is an increase in the rate of erythrocyte sedimentation, the number of leukocytes, a decrease in hemoglobin level, a decrease in the total protein and calcium content, and an increase in the activity of certain enzymes.

**Key words:** biochemical blood indices, clinical and immunological studies, breast cancer.

На протяжении многих лет рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место по смертности и заболеваемости среди женского населения, на сегодняшний день является актуальной проблемой, как в России, так и целом мире. Наибольшие трудности РМЖ связаны с метастазированием, которое характеризуется значительной вариабельностью в клиническом течении. Имеется много факторов, влияющих на развитие заболевания, прогноз и отдаленные результаты. Его развитие характеризуется мутациями на генетическом уровне, зависит от наследственной предрасположенности, перенесенных венерических заболеваний передаваемых половым путем, проведения лучевой терапии, приема гормонов и др.

При первичном выявлении и диагностировании рака молочной железы зачастую болезнь оказывается уже в запущенном состоянии – на III или IV стадии опухолевого процесса, что значительно затрудняет лечение и приводит к низкой выживаемости.

Механизм образования рака молочной железы имеет сходство с другими онкологическими заболеваниями: мутированные клетки стремительно делятся, формируя опухоль, которая в дальнейшем может прорасти и образовать метастазы. Существует также вероятность развития РМЖ и у мужчин.

Многие исследователи предполагали наличие связи между патогенезом рака груди и вирусными инфекциями, в особенности с вирусом опухоли молочной железы вирусом папилломы человека (ВПЧ). В ходе множества исследований было установлено, что приблизительно в 29% случаев в тканях раковой опухоли груди присутствовали штаммы ВПЧ высокого онкогенного риска, особенно 16, 18 или 33. Однако, в ряде других исследований штаммы ВПЧ не были обнаружены ни в тканях опухоли, ни в здоровых тканях пациенток, у которых был диагностирован рак груди. Учитывая противоречивость этих данных и сложный характер связи ВПЧ с другими видами рака, окончательного суждения относительно роли ВПЧ в развитии рака груди так и не было вынесено. Последние усовершенствования лабораторных методик направлены на борьбу с проблемой выявления ВПЧ в тканях опухоли [16].

Успех лечения РМЖ зависит, главным образом, от выявления в ранней стадии заболевания, когда опухоль развивается на ограниченном участке железы и не выходит за пределы ближайшего лимфатического узла. В большинстве случаев быстро развивается рецидив заболевания, что ведет к неадекватной оценке состояния больного, порой безнадежного. Обычно диагностика начинается с мануального обследования груди и скрининговых методов обследования: УЗИ, рентгенография, маммография, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические и иммунологические исследования, цитологические (гистологические) исследования и биопсия – исследование фрагмента ткани молочной железы. В первоначальном издании Национальной политики по циркулирующим раковым клеткам (Health Net, Inc. 2012) рекомендовалось стандартное определение циркулирующих раковых клеток, для прогноза и контроля лечения, в том числе метастатического РМЖ [18].

Ежегодный маммографический скрининг и магнитно-резонансная томография (МРТ) груди, рекомендуются женщинам, с «очень высоким риском» развития РМЖ: положительная BRCA-1 или BRCA-2 мутации, а также другие генные предрасположенности, повышающие риск развития РМЖ; не протестированное носительство генной мутации, у носителей, первой степени родства; синдром наследственного РМЖ, когда совокупный персональный пожизненный риск составляет более 25%. Маммографический и МРТ скрининг, с меньшей степенью доказанности рекомендуется, женщинам с высоким маркерным риском, по результатам биопсии (атипичная протоковая гиперплазия, атипичная дольковая гиперплазия, дольковая карцинома in situ) и после радиотерапии грудной клетки (в возрасте до 30 лет

или по крайней мере, за 8 предыдущих лет) [20].

После неоадьювантного системного лечения, ответ рака на проведенное лечение и сумма остаточной болезни являются важными прогностическими факторами, но все еще нужны более убедительные стандартизированные биологические маркеры. На сегодня не существует универсальных рекомендаций для оценки ответа на неоадьювантное лечение. Хотя имеются множество опубликованных результатов научных исследований посвященных изучению молекулярной панели предикторов ответа на лечение РМЖ [17,18,19,20]

Несмотря на успехи в лечении РМЖ на современном этапе, процент рецидивов остается пока достаточно высоким и их результаты при рецидивах представляют определенный практический и теоретический интерес.

Цель настоящей работы - оценка показателей биохимического, клинического и иммунологического анализов крови у женщин на ранних стадиях рака молочной железы.

#### **Материалы и методы исследования.**

Исследование проводилось в клинко-диагностической лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения Республиканского клинического онкологического диспансера г. Уфы в 2018 году. Проведено изучение основных показателей биохимического анализа крови, общего анализа крови и мочи, иммунологического анализа крови больных с раком молочной железы I-II стадии, проживающих на территории Республики Башкортостан. Биохимические анализы проводились на биохимическом анализаторе OLYMPUS AU - 400, обеспечивающем автоматизированный цикл исследований от момента подачи проб до распечатки результатов исследований с использованием реагентов, калибраторов и контрольного биологического материала.

Общий анализ мочи проводили на высокопроизводительном автоматическом анализаторе Clinitek Advantus, общий анализ крови - на гематологическом анализаторе MEK-8222K – на 22/28 параметров. Определение раково-эмбриональный антиген (РЭА) - общий онкомаркер онкологических заболеваний, СА -125 углеводный антиген 125, муцин-16, СА -15-3, специфичный маркер для онкоклеток молочной железы, проводились методом ИФА с помощью тест наборов - Вектор Бест Агидель.

Статистический анализ выполняли, используя программное обеспечение (STATISTIKA 10). Полученные данные обрабатывали с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни, различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

Все показатели определяли в двух группах: 1 – контроль (здоровые доноры), 2 - опыт (больные с РМЖ I-II стадии)

По биохимическому анализу крови (уровень белка и ферментов) можно судить о возможных метастазах. Но не всегда эти данные дают достоверную информацию, поскольку изменение уровня этих показателей может изменяться по другим причинам. Результаты биохимических показателей крови больных раком молочной железы I-II стадии представлены в таблице 1.

Небольшое снижение содержания глобулинов (3-5%) происходило лишь у 8,9% больных. Концентрации мочевины, креатинина и билирубина в основном оставались в пределах нормы. Уровни ГГТ (гамма-глутамилтрансфераза) и ЛДГ (лактатдегидрогеназа) у 2% больных повышались на 16% и 25%.

Были проведены также исследования анализа мочи. Результаты общего анализа мочи больных раком молочной железы I-II стадии показаны в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что у больных раком молочной железы I-II стадии в общем анализе мочи особых изменений не наблюдаются, т.е. результаты клинического анализа мочи при онкологических заболеваниях неинформативны.

Тревожным признаком является повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и количества лейкоцитов, которое может свидетельствовать о начале воспалительного процесса в организме, которое невозможно снизить с помощью антибиотиков. Повышение этих показателей должно насторожить и подтолкнуть пациента к проведению более глубокого обследования.

Таблица 1

**Биохимические показатели крови у больных**

Показатель	Единица измерения	Пределы нормальных значений, установленные в приборе	Здоровые люди n=10	Больные раком молочной железы I-II стадии n=45
белок	г/л	65-85	79±5	64±5
Са	ммоль/л	2,20-2,65	2,4±0,15	2,0±0,2
альбумин	г/л	35-50	45±3	37±7
глобулин	г/л	27-43	37±4	36±5
АЛТ	Е/л	0-45	17±4	35±11
АСТ	Е/л	0-35	15±3	32±9
ГГТ	Е/л	0-55	24±5	48±7
мочевина	ммоль/л	1,7-8,3	4,7±1.2	5.9±2,1
креатинин	мкмоль/л	18-110	69±9	72±7
билирубин	мкмоль/л	1,7-20,0	14.5±3.4	15,3±4,4
Щелочная фосфатаза	Е/л	30-120	87 ±10	97±12
ЛДГ	Е/л	0-248	167±23	172±34

Таблица 2

**Общий анализ мочи у больных с раком молочной железы**

Наименование	Результаты
Удельный вес	1010-1025
белок	Отрицательный (95,55% больных)
сахар	Отрицательный (98,66% больных)
Ацетон	отрицательный
Желчные пигменты	отрицательный
уробилин	Норма (98,66% больных)
Нитриты	отрицательный
лейкоциты	Норма (95,55% больных)

Таблица 3

**Гематологические показатели крови у больных с РМЖ I-II стадии**

Показатель	Результаты	Референтные значения
Лейкоциты 10х9/л	11,21±3,4	4-9
Эритроциты 10х12 /л	3.83±0,4	3,7-4,7
Гемоглобина г/л	101±11,2	120-140
Тромбоциты 10х9/л	240±35	180-320
СОЭ мм/ч	27±9	2-15

При этом пониженный уровень гемоглобина на фоне полноценного питания и отсутствия кровопотери, может тоже являться признаком имеющихся опухолевых образований.

По общему анализу крови (ОАК), как видно из таблицы, невозможно определить наличие рака молочной железы, однако изменение базовых показателей имеется. Общий анализ крови при раке мо-

лочной железы позволяет получить данные о наличии и степени тяжести заболевания. Здесь следует обратить внимание на такие показатели, как: количество лейкоцитов; уровень гемоглобина и СОЭ (табл.3)

Из таблицы видно, что количество лейкоцитов увеличивается на 25%. Количество лейкоцитов в крови при раке молочной железы значительно увеличивается и может превышать норму в несколько раз, в данном случае у 6,7% больных (n=3) увеличивалось в 3-4 раза. Тревожным сигналом является также факт увеличения лейкоцитов за счет прироста молодых форм. Это происходит при онкологических заболеваниях в результате ускоренного деления лейкоцитов. Снижение уровня гемоглобина происходило более чем на 15%, при этом у шести пациентов (13,3 %) наблюдалось снижение более чем на 33%.

Количество тромбоцитов определялось в пределах нижней границы. Уровень СОЭ при наличии онкологического заболевания увеличивался почти в 2 раза, и у пяти пациентов более чем в 3 раза (около 11%).

Однако здесь следует заметить, что результаты клинического анализа крови могут быть сходными с результатами при других воспалительных процессах. Поэтому изменения показателей общего анализа крови могут лишь сигнализировать о каких-либо отклонениях, происходящих в организме, одной из причин которых является рак молочной железы. Для дальнейшего уточнения диагноза потребуются дополнительные виды исследования.

Нами были проведены исследования крови на наличие онкомаркеров: РЭА, СА -125, СА -15-3.

Онкомаркеры – белковые вещества, выделяемые раковыми клетками, а иногда и здоровыми, которые начали перерождаться. У каждого человека присутствуют в организме онкомаркеры, и если их количество превышает норму – это первый сигнал к дальнейшим исследованиям. Если в крови обнаружены онкомаркеры, то это еще не факт, что в организме присутствует раковая опухоль.

Зачастую такой анализ приходится сдавать несколько раз, чтобы проследить динамику образования белковых структур в крови. Известно более 200 онкомаркеров, но для диагностики используется более двадцати. Некоторые из них являются специфичными, то есть свидетельствуют о поражении конкретного органа, а другие могут выявляться при разных видах рака. Темпы роста онкомаркеров также информируют о стадии заболевания, в связи с этим были проведены исследования крови на раково-эмбриональный антиген (РЭА) - общий онкомаркер онкологических заболеваний, СА -125 углеводный антиген 125, муцин-16, СА -15-3, специфичный маркер для онкоклеток молочной железы. Поэтому для определения разновидности опухоли кровь исследовали на комбинацию общих и специфичных онкомаркеров. Результаты исследования показаны в таблице 4.

Таблица 4

Показатели онкомаркеров в сыворотке крови по результатам ИФА

Онкомаркер	Здоровые люди (n=10)	Больные РМЖ (n=45)
РЭА	Норма ?	22,2%
СА -125	Норма ?	17,7%
СА -15-3	Норма ?	26,6%

Из данных, представленных в таблице видно, что диагностика РМЖ на наличие онкомаркеров носит предварительный характер.

Маркер РЭА — это антиген, имеющий белковую природу, использующийся для диагностики злокачественных новообразований. У здорового человека он образуется в минимальных количествах. Существует множество причин, способных повысить концентрацию данного соединения в крови. Анализ позволяет определить динамику развития опухоли, в частности – распространение метастазов в ткани до их появления. По нашим данным РЭА было выявлено у 22,2% больных, с РМЖ. Маркер является неспецифичным.

Также был исследован СА-125, так как рак молочной железы и рак яичников взаимосвязаны. СА-125 (углеводный антиген 125, муцин-16) — белок, используемый в качестве онкомаркера рака яичников и его метастазов. Кодируется геном MUC16. В большинстве случаев рака яичников уровень СА-125 повышается в 5 и более раз. Различные неопухольевые заболевания могут также вызывать повышение СА-125. К ним относятся воспалительные изменения в брюшной полости, малом тазу, менструация, доброкачественные опухоли женской репродуктивной системы (кисты яичников). В нашем случае было выявлено у 17,7% больных РМЖ.

Наличие в крови онкомаркера Са 15-3 может указывать на РМЖ, но он также не является 100 процентным показателем. Антиген СА 15-3 принадлежит к гликопротеинам, обнаруживается на поверхности эпителиальных клеток протоков молочной железы. Одновременно он может синтезироваться раковыми клетками в легких, яичниках и печени. Известно, что уровень маркера заметно повышается при раке молочной железы. Причем, по нашим данным лишь у 26,6% больных.

#### Выводы

У больных раком молочной железы I-II стадии наблюдаются изменения ряда биохимических показателей: снижение содержания общего белка, кальция, увеличение аминотрансфераз (АСТ, АЛТ). ГГТ и ЛДГ увеличивались на 16% и 25% лишь у 2% больных.

Результаты клинического анализа мочи неинформативны при РМЖ, т.к. в общем анализе мочи изменений не наблюдалось.

Из показателей общего анализа крови у больных РМЖ 1-2 стадии увеличиваются СОЭ, количество лейкоцитов и снижается уровень гемоглобина.

Онкомаркер РЭА выявлен у 22,2%, СА -125 - у 17,7% и СА -15-3 - у 26,6% больных РМЖ 1-2 стадии.

Данные показатели исследования крови не дают достаточных оснований для постановки диагноза. Отсутствие существенных внутригрупповых разбросов изученных показателей свидетельствует о сохранении стабильных процессов метаболизма и общей устойчивости организма обследованных пациентов.

Более достоверным является проведение анализа биопсии, что необходимо для подтверждения диагноза при подозрении на наличие раковой опухоли.

Выявление патологии на ранних сроках повышает шанс на выздоровление.

Ранняя диагностика рака — путь к успешному лечению, для этого необходимо проходить скрининг, установленный для пола и возраста, с учетом индивидуальных потребностей. Скрининг представляет собой набор диагностических процедур, призванных обнаружить онкологическое заболевание (или предрасположенность к нему на том этапе, когда еще нет никаких симптомов. Однако, по результатам скрининга диагноз «рак» не ставится. Скрининг лишь позволяет выделить среди населения тех, кому необходимо пройти дополнительные, более подробные исследования. Большое значение в онкологии имеют морфологические исследования, для которых необходима ткань опухоли, получаемой при биопсии.

Окончательный диагноз «рак» ставится по результатам исследования тканей опухоли на клеточном или молекулярном уровне.

#### Список литературы

1. Абелев Г.И. Иммунология опухолей человека. Природа. №2. - 2000. -С.23-26.
2. Аутеншлюс А.И. Содержание цитокинов и антител к ФНО-а у больных раком молочной железы и фиброаденоматозом. Иммунология. №3. - 2003. - С.14-17.
- 3.Бахмутский Н.Г , Порханов В.А , Василенко И.Н. , Бодня В.Н. , Ширяев Р.П. Роль лучевой терапии в лечении болезненных костных метастазов рака молочной железы. РМЖ. Онкология №16 -2017. С 1207
4. Давыдов М. И, Ганцев Ш. Х. Онкология: учебник. - М.:ГЭОТАР - Медиа, 2013. - 920 с.
- 5.Дашян Г.А., Семиглазов В.Ф., Донских Р.В., Воротников В.В. Роль

стволовых клеток рака молочной железы в метастазировании.

Вопросы онкологии 2-2015, том 61, с. 169-173.

6.Ермаченкова А.М. Минимальный рак молочной железы: некоторые прогностические признаки.

Вопросы онкологии

7.Иваньковская П. В. Ибрагимова М.К., Литвяков Н.В., Клональная эволюция опухоли молочной железы в процессе химиотерапии связана с ее эффективностью и метастазированием опухоли. Материалы международной молодежной научной конференции, Томск, 20-22 октября 2014 г. Современные проблемы генетики, клеточной биологии и биотехнологии. – 2014 – С. 32-33.

8.Казанцева П.В. Цыганов М.М. Индивидуальный подход к назначению неоадьювантной химиотерапии больным с люминальным раком молочной железы на основании молекулярно-генетических особенностей опухоли // Сибирский онкологический журнал.- 2015.- Приложение 1.- С.41.

9.Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова, Г.В. . Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). -М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. - 2014. - 250 с.

10.Князева О.А., Сакаева Д.Д., Камилов Ф.Х., Вахитов В.А. Взаимосвязь между изменением под действием химиотерапии уровня конформационной формы комплемента и опухолеассоциированного антигена СА -125 в плазме крови у больных раком яичника. Вопросы онкологии. 2007. Т. 53. № 6. С. 696-698.

11.Князева О.А. Конформационные изменения С3 компонента комплемента при инкубации плазмы крови больных раком молочной железы и « группы онкологического риска» Вятский медицинский вестник. 2007. № 4. С. 54-56.

12.Когония Л.М., Моськин В.Г. Применение бисфосфонатов в лечении костных метастазов рака молочной железы. Биомедицина XXI века: достижения и перспективные направления развития. Сборник научных трудов РАЕН,-2016.- С.174-181.

13.Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клетсель А.Е. Неоадьювантное и адьювантное лечение рака молочной железы. - М.: Медицинское информационное агенство, 2012. - 287 с. -2013.-Том59.-№3.- с.299-301.

14. Сакаева Д.Д., Князева О.А.Изменения С3 компонента комплемента под действием полихимиотерапии у больных раком молочной железы. Иммунология. 2002. Т. 23. № 3. С. 172-174.

15. Andtbacka R.H. Incidence and prevention of venous thromboembolism in patients undergoing breast cancer surgery and treated according to clinical pathways / Andtbacka R.H., Babiera G., Singletary S.E., Hunt K.K., Meric-Bernstam F., Feig B.W., et al. // Ann Surg. - 2006. - Vol. 243. – P. 96–101.- AyC. High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients / AyC., Dunkler D., Pirker R., Thaler J., Quehenberger P., Wagner O., Zielinski C., Pabinger I. // Haematologica. - 2012. - Vol. 97. –P. 1158– 1164.

16. Lawson et al. Human Papilloma Viruses and Breast Cancer опубликована в открытом доступе в журнале Frontiers in Oncology – BM.<http://vechnayamolodost.ru> 2015

17. Tit Albrecht, Josep Borras, Fiona Conroy, Miriam Dalmas et al. European Guide for Quality National Cancer Control Programmes, 2014, 89 p, <http://www.epaac.eu/images/WP>.

18. Bajgenzhin A.K., Shajmardanova G.M., Popova N.V., Zhusipova B.T., Ismailova G.N. Cirkulirujushie rakovye kletki: molekularnaja harakteristika i monitoring lechenija raka (Circulating tumor cells: molecular characterization and monitoring of cancer treatment), J Clin Med Kaz, 2013, No.4(30), pp. 9-13.

19. Senkus E., Kyriakides S., Penault-Llorca F., Poortmans P. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 2013, No. 24 (Supplement 6): doi:10.1093/annonc/mdt284; Published online 22 August 2013.

20. Warner E., Messersmith H., Causer P., Eisen A., Shumak R., Plewes D. Magnetic Resonance Imaging Screening of Women at High Risk for Breast Cancer Toronto (ON): A Quality Initiative of the Program in Evidence - Based Care (PEBC). Cancer Care Ontario (CCO), 2013, Evidence – based Series 15 – 11 Version 2.

21. Rosselli Del Turco M., Ponti A., Bick U., Biganzoli L. et 6. Bajgenzhin A.K., Shajmardanova G.M., Popova N.V., Zhusipova B.T., Ismailova G.N. Cirkulirujushie rakovye kletki: molekularnaja harakteristika i

monitoring lechenija raka (Circulating tumor cells: molecular characterization and monitoring of cancer treatment), JClinMedKaz, 2013, No.4(30), pp. 9-13.

22. Tas F. Coagulation tests show significant differences in patients with breast cancer / Tas F., Kilic L., Duranyildiz D. // Tumour Biol. - 2014. - Vol.35. - P.5985-5992.

23. Tinholt M. Increased coagulation activity and genetic polymorphisms in the F5, F10 and EPCR genes are associated with breast cancer: a case-control study / Tinholt M., Viken M.K., Dahm A.E., et al. // BMC Cancer. - 2014. - Vol.1. P.845-859.