

СТАНДАРТНЫЕ ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ В ЛАБОРАТОРНОМ СКРИНИНГЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Левченко К.Ф., Магарилл Ю.А.

E-mail:levchenk-kirill@rambler.ru

*ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава,
г. Кемерово*

Введение. Изменение гомеостаза происходит задолго до клинических проявлений заболевания [1], поэтому возникающие колебания различных параклинических показателей при «раковой болезни» можно оценить с позиции некоторых лабораторных тестов.

Лабораторный скрининг рака молочной железы (РМЖ) и возможность его осуществления отражены в работе Адамяна А.Т. и др. (1989), в основе которого лежит выделение групп риска по показателям свертывающей системы крови, гуморальных факторов иммунной и эндокринной систем. В современной онкологии используются различные онкомаркеры (СА 15-3, СА 27.29, раково-эмбриональный антиген) значимые в скрининге РМЖ [22]. В то же время, определение большинства этих показателей и использование их в скрининге сопряжено со значительными финансовыми затратами и необходимостью наличия специального оборудования.

Исходя из понятия «доступности», в литературе описано значение лейкоцитарной формулы, как критерия позволяющего выявить тенденцию к заболеванию практически здорового человека [18]. Есть сведения о различных системах показателей гемограммы, позволяющих дать интегральную оценку гомеостаза и его изменений [3,8,12,18].

Учитывая выше сказанное, в качестве альтернативы и комплексного подхода, мы предлагаем использовать показатели стандартных параклинических методов обследования (клинический анализ крови, общий анализ мочи, некоторые биохимические тесты), для лабораторного скрининга РМЖ.

Материалы и методы.

Обследовано 63 женщины страдающих раком молочной железы на ранних стадиях (с I стадией – 49%, со II стадией – 51%), находившихся на лечении в Областном клиническом онкологическом диспансере. Средний возраст больных – $51,75 \pm 1,1$ лет. Группу контроля составили 30 практически здоровых женщины (средний возраст – $50,4 \pm 2,24$ лет). Обследование проводили до начала лечения.

В исследовании использованы показатели клинического анализа крови (эритроциты, гемоглобин, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы, тромбоциты), общего анализа мочи (удельный вес, реакция, количество эпителия, количество лейкоцитов, эритроцитов, глюкоза, белок) и некоторые биохимические показатели крови (общий билирубин, глюкоза, общий белок, креатинин, мочеви́на).

Морфологическое исследование форменных элементов крови проводили с помощью гематологического анализатора ADVIA 60 и светового микроскопа. Уровень гемоглобина определяли гематологическим анализатором, с использованием гемоглобинацидного метода, скорость оседания эритроцитов – микрометодом Панченкова. Удельный вес, белок, реакцию (рН) мочи определяли на аппарате Combilyzer PLUS, количество лейкоцитов и эпителия в моче – посредством микроскопии. Общий билирубин крови исследовали методом Йендрассика-Грофа, глюкозу – глюкозооксидазным методом, мочеви́ну – уреазным фенол-гипохлоридным методом, общий белок крови - биуретовым методом, креатинин – калориметрическим методом.

Используя показатели лейкоцитарной формулы, проводили расчет некоторых гематологических индексов: лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по формуле Рейса Б.А. и соавт. (1983)[15], ядерного индекса интоксикации (ЯИИ) по Даштаянц Г.А. (1978)[5], гематологического показателя интоксикации (ГПИ) по Васильеву В.С. и Комарову В.И. (1983)[2], лимфоцитарного индекса (ЛИ)[9], лимфоцитарного индекса (ИСНЛ) по формуле Угрюмова В.М. (1974)[19], индекса сдвига лейкоцитов (ИСЛК) по Яблучанскому Н.И. (1983) [21], индекса иммунореактивности (ИИР) по формуле Иванова Д.О. (2002)[8], индекса адаптации (СПНР) по Гаркави А.Х. и соавт. (1975)[3], лимфоцитарно-гранулоцитарного индекса (ИЛГ), индекса соотношения лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов (ИСЛЦСОЭ), индекса соотношения лимфоцитов и скорости оседания эритроцитов (ИСЛФСОЭ)[12].

Для определения диагностических критериев скрининга РМЖ использовали упрощенную формулу Байеса для независимых признаков и ее модификацию по Гублеру Е.В. [4].

Статистическая обработка проводилась с использованием критериев: хи-квадрат (χ^2), Розенбаума (Q). Доверительные интервалы для средних величин вычисляли с заданным уровнем достоверности 0,95, 0,99, 0,999.

Результаты и обсуждения.

Рассматривая стандартные параклинические методы обследования в диагностике РМЖ, нами выявлены некоторые информативные показатели: уровень гемоглобина ($p<0,002$), количество моноцитов ($p<0,01$), лимфоцитов ($p<0,002$), эозинофилов ($p<0,002$), базофилов крови ($p<0,01$), уровень креатинина ($p<0,002$) и общий билирубин крови ($p<0,01$), реакция ($p<0,01$) и удельный вес мочи ($p<0,002$). Результаты исследования, от части, соответствовали данным полученными нами ранее [10,11], положенными в основу разработки изобретения (заявка №2007112702/14 (013793) от 05.04.2007) по проблеме прогнозирования РМЖ. Однако, более глубокий анализ состояния лабораторных показателей на ранних стадиях РМЖ, позволил выявить некоторые новые тенденции.

Особенности изучаемых лабораторных показателей у пациентов с I и II стадией РМЖ, которые мы выбрали в качестве лабораторно-диагностических критериев, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Значимые показатели стандартных параклинических методов обследования у больных РМЖ на ранних стадиях процесса

Лабораторные показатели	РМЖ I - стадия (n=31)	РМЖ II - стадия (n=32)	Контроль (n=30)
Гемоглобин (г/л)	120,84±2,37***	121,78±2,73***	134±0,72
Моноциты (%)	7,13±0,49***	8±0,85***	4,7±0,35
Лимфоциты (%)	31,81±1,67***	32,59±1,82**	38,8±0,72
Эозинофилы (%)	1,94±0,37**	1,91±0,34**	0,7±0,19
Базофилы (%)	0,32±0,11	0,5±0,16	0
Креатинин крови (ммоль/л)	0,07±0,01***	0,07±0,01***	0,13±0,01
Общий билирубин (мкмоль/л)	14,17±0,89	12,45±0,45**	13,93±0,31
Удельный вес мочи	1021,43±1,34***	1022,72±1,42***	1013,4±1,22

* - $p<0,05$, ** - $p<0,01$, *** - $p<0,001$ по сравнению с контролем

В клиническом анализе крови пациентов наблюдали проявление железодефицитной анемии легкой степени тяжести, на I стадии РМЖ – у 51% обследуемых, на II стадии – у 30%. Более выраженных изменений мы не отмечали. По

сравнению с группой контроля, на I и II стадиях РМЖ уровень гемоглобина был ниже на 11% ($p<0,001$) и 10% ($p<0,001$) соответственно.

Лейкоцитарная формула заключала в себе основные колебания, наблюдаемые в клиническом анализе крови среди пациентов. Разброс индивидуальных показателей на I стадии РМЖ составил для моноцитов от 3 до 15%, лимфоцитов – от 12 до 50%, эозинофилов – 0 до 10%, базофилов – от 0 до 2%. На II стадии РМЖ разброс индивидуальных показателей составил для моноцитов от 3 до 28%, лимфоцитов – от 10 до 50%, эозинофилов – от 0 до 8%, базофилов – от 0 до 3%. Количество моноцитов крови превышало значение группы контроля в 1,5 раза ($p<0,001$) у пациентов с I стадией РМЖ, в 1,7 раз ($p<0,001$) у пациентов со II стадией РМЖ. Повышение количества моноцитов крови по мере роста клинической стадии процесса, вероятно, отражало нарастающую активность моноцитарно-макрофагальной системы, одной из функций которой является киллинг опухолевых клеток [7], а так же нарастающее напряжение механизмов адаптации [3]. Лимфоциты крови были ниже нормы (группа контроля), среди пациентов с I стадией РМЖ – на 22% ($p<0,001$), со II стадией – на 20% ($p<0,01$). Снижение количества лимфоцитов свидетельствовало о подавлении лимфопоза раковой интоксикацией, воспалительной интоксикацией из зоны перифокального воспаления вокруг опухоли [13] или могло быть результатом лимфолиза вследствие мобилизации глюкокортикоидов, при повышении активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [19]. Увеличение лимфоцитов на II стадии РМЖ говорило о активации реактивности организма [3], в ответ на рост опухоли и усилении ее влияния. Показатель эозинофилов крови на ранних стадиях РМЖ превышал значение группы контроля в 2,7 раза ($p<0,01$). Базофилы определялись только у пациентов с РМЖ, с полным отсутствием их в группе контроля. Умеренный рост содержания эозинофилов и базофилов в крови больных РМЖ, скорее всего можно охарактеризовать как общую тенденцию к увеличению количества иммунокомпетентных клеток в организме. Кроме того, некоторые авторы [3] рассматривают уровень эозинофилов, как косвенный коррелятивный показатель состояния секреторной активности коры надпочечников.

В биохимическом анализе крови, наблюдали снижение показателей креатинина и общего билирубина. Уровень креатинина на ранних стадиях РМЖ был ниже, чем в группе контроля на 85% ($p<0,001$), уровень общего билирубина на I стадии РМЖ достоверной разницы с контролем не имел, но на II стадии отмечался снижением до 11% ($p<0,01$). Эти

изменения мы связываем с угнетением функции печени и как следствие снижением активности билирубинового, креатининового обмена, на фоне раковой интоксикации в организме больных.

Более подробное рассмотрение выделенных показателей в общем анализе мочи, позволило выявить тенденцию к росту значения удельного веса на ранних стадиях РМЖ ($p < 0,001$). Показатель реакции мочи у пациентов характеризовался преобладанием кислой реакции, встречавшейся на I стадии РМЖ – у 91% обследуемых, на II стадии – у 97%. Сравнение с группой контроля показало, что на I стадии злокачественного процесса кислая реакция встречалась на 35% чаще, а на II стадии РМЖ на 44% ($p < 0,01$). Известно, что из опухоли в организм поступают недоокисленные продукты обмена, которые выводятся главным образом почками [14], что именуется, как дизоксидативная карбониурия. Преобладание недоокисленных продуктов в моче оказывает непосредственное влияние на ее кислотно-щелочное равновесие. Увеличение удельного веса мочи, при одновременном отсутствии в ней крупномолекулярных соединений (глюкоза, белок), может быть связано с нарастающей концентрацией мочевины, на фоне усиливающихся процессов катаболизма или быть результатом усиления образования одноосновных фосфатов, процессов реабсорбции натрия и воды, секреции ионов водорода под влиянием активизирующейся гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что влияет и на показатель реакции мочи. Таким образом, полученные значения удельного веса и реакции мочи у больных, позволяют говорить о изменении функции почек и состава мочи уже на ранних стадиях РМЖ, выступая в роли косвенных маркеров.

На следующем этапе исследования мы использовали наиболее известные гематологические индексы, представляющие собой интегрально – математические значения, позволяющие дать комплексную оценку состояния организма. Все изучаемые индексы были представлены, индексами интоксикации (ЛИИ, ЯИИ, ГПИ, ИСЛК), индексами неспецифической реактивности (ИИР, ИСНЛ, ЛИ, СПНР), индексами активности воспаления (ИЛГ, ИСЛФСОЭ, ИСЛЦСОЭ) (табл. 2).

Таблица 2. Показатели гематологических индексов у больных РМЖ на ранних стадиях процесса

Гематологические Индексы	РМЖ I - стадия	РМЖ II - стадия	Контроль
-----------------------------	-------------------	--------------------	----------

	(n=31)	(n=32)	(n=30)
ЛИИ	1,53±0,13*	1,55±0,16*	1,27±0,04
ЯИИ	0,21±0,02***	0,25±0,04***	0,14±0,01
ГПИ	1,63±0,15*	1,7±0,17*	1,28±0,04
ИСЛК	1,74±0,14**	1,67±0,16*	1,31±0,04
ЛИ	0,57±0,05*	0,65±0,06	0,7±0,02
ИИР	5,61±0,55***	5,27±0,52***	9,34±0,75
СПНР	0,63±0,05*	0,7±0,07	0,74±0,02
ИСНЛ	2,14±0,21**	2,06±0,23**	1,45±0,05
ИЛГ	5,78±0,45*	6,48±0,62	7,06±0,23
ИСЛЦСОЭ	0,82±0,14	0,65±0,09	0,7±0,12
ИСЛФСОЭ	3,68±0,48	4,38±0,57	3,77±0,26

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ по сравнению с контролем

Состояние индексов интоксикации проявлялось достоверным повышением ЛИИ на 20% при I стадии РМЖ и на 22% при II стадии, ГПИ и ЯИИ на 27%, 33% и 50%, 78% соответственно. ИСЛК на II стадии РМЖ по сравнению с I стадией снижался, сохраняя разницу с группой контроля. ЯИИ отличался более значимым изменением на ранних стадиях РМЖ, отражая усиление регенеративной активности костного мозга, нарастающий эндотоксикоз.

Индексы неспецифической реактивности (ЛИ, СПНР) у пациентов приближались к показателям нормы, соответствуя удовлетворительному состоянию реактивности организма (вследствие активации адаптационных механизмов). ИСНЛ на I стадии РМЖ превысил значение контрольной группы в 1,5 раза ($p < 0,01$), отражая активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [19], с незначительным снижением на II стадии. ИИР отмечался снижением значения среди больных РМЖ на I стадии ($p < 0,001$) и последующим снижением на II стадии, свидетельствуя о изменении иммунной системы в виде смещения баланса в сторону снижения содержания продуцентов лимфокинов [8], т.е. уменьшения содержания в периферической крови количества лимфоцитов.

Индексы активности воспалительного процесса, как на I, так и на II стадии РМЖ, не имели достоверных различий с группой контроля, за исключением сниженного значения ИЛГ на I стадии. Диагностического значения эти индексы не имели.

Согласно полученным данным, некоторые показатели стандартных параклинических методов обследования и некоторые известные гематологические индексы показали

высокую диагностическую значимость уже на I стадии РМЖ, доказывая целесообразность их применения в лабораторном скрининге.

Следующим этапом исследования была разработка диагностической модели для применения в скрининге РМЖ, основанной на наших результатах. Для этого использовали формулу Байеса для независимых признаков [4] и вычисляли диагностические коэффициенты (ДК) по Гублеру Е.В. (1964). В системе «гемоглобин крови» при маркере – до 100 г/л, ДК был равным (0), при маркере 101-120 г/л – равным (+9), при маркере 121 г/л и более – равным (-2). В системе «моноциты крови» при маркере – нет, ДК был равным (0), при маркере 1-3% – равным (-6), при маркере 4-6% – равным (-1), при маркере 7-10% – равным (+2), при маркере 11% и более – равным (0). В системе «лимфоциты крови» при маркере – до 17%, ДК был равным (0), при маркере 18-30% – равным (+9), при маркере 31-40% – равным (-3), при маркере 41% и более – равным (-0,5). В системе «креатинин крови» при маркере менее 0,07 мкмоль/л, ДК был равным (+13), при маркере 0,07 – 0,17 мкмоль/л – равным (-3,5), при маркере более 0,17 мкмоль/л – равным (-3,5). В системе «удельный вес мочи» при маркере менее – 1008 устанавливают ДК равным (-15), при маркере 1008-1026 – равным (0), при маркере более 1026 – равным (+10). В системе «реакция мочи» при маркере – кислая, ДК был равным (+1,5), при маркере нейтральная – равным (-8), при маркере щелочная – равным (-7,5). В системе «ЯИИ» при маркере – до 0,07, ДК был равным (-1), при маркере 0,08-0,15 – равным (-0,5), при маркере 0,16 – 0,3 – равным (-0,5), при маркере 0,31 – 0,6 – равным (+6), при маркере 0,61 – 0,9 – равным (0), при маркере 0,91 и более – равным (0). В системе «ИСНЛ» при маркере – менее 1,0, ДК был равным (0), при маркере 1,01 – 1,3 – равным (-3), при маркере 1,31 – 1,6 – равным (-5), при маркере 1,61 – 2,6 – равным (+1), при маркере 2,61 – 3,6 – равным (0), при маркере 3,61 и более – равным (0). В системе «ИИР» при маркере менее 3,0, ДК был равным (0), при маркере 3,01 – 5,0 – равным (+9,5), при маркере 5,01 – 7,0 – равным (0), при маркере 7,01 – 9,0 – равным (-2), при маркере 9,01 – 11,0 – равным (-1), при маркере 11,01 и более – равным (-5). Наибольшую вероятность РМЖ прогнозировали при сумме ДК от +25 до +61.

Согласно результатам исследования, нами предложена схема скрининга РМЖ, заключающая в себе два этапа (рис.). Применение первого этапа скринингового обследования ориентировано для удаленных и малонаселенных пунктов, в качестве альтернативы стандартным программам скрининга или может применяться в интервалах

между проведением стандартных программ, для адекватного контроля лиц с высоким риском развития РМЖ. Комплексный подход в скрининге РМЖ предполагает применение I и II этапов и является наиболее приоритетным, повышая эффективность скринингового обследования.

Разработка методов массовых профилактических обследований женского населения, является необходимым для нашей страны, так как внедрение маммографического скрининга, как наиболее значимого, представляется сегодня малореальным. Спорные вопросы эффективности скрининговых программ [17] определяют приоритет комплексного подхода, с применением различных методов в профилактических осмотрах.

Заключение. Таким образом, оценивая стандартные параклинические тесты у больных РМЖ на ранних стадиях течения процесса, нами определены некоторые достоверно значимые показатели, которые могут найти отражение в лабораторном скрининге. Основанный на доступных показателях, лабораторный скрининг может быть альтернативой скрининговым программам в удаленных и малонаселенных пунктах или применяться с целью повышения информативности скрининга при комплексном подходе. Это минимизирует затраты при простоте исполнения в программах профилактических осмотров.

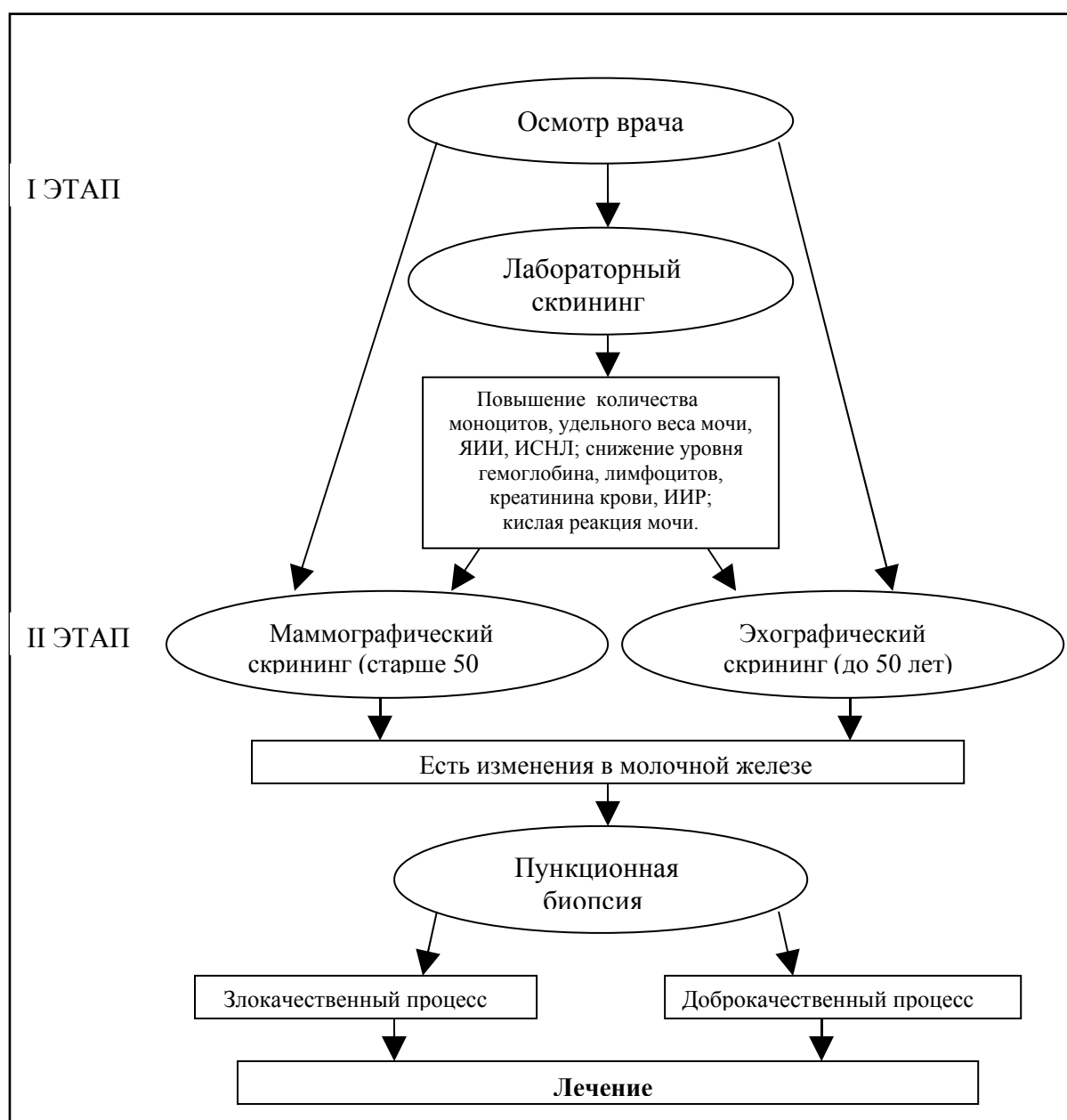


Рис. Схема скрининга рака молочной железы

Список литературы.

1. Адамян А.Т. и др. Использование лабораторных методов для формирования групп риска по раку молочной железы // Лабораторное дело. – 1989. - №3. – С.66-69.
2. Васильев В.С., Комаров В.И. Критерии оценки тяжести болезни и выздоровления при скарлатине // Здоровоохранение Белоруссии. – 1983. - №2. – С. 38-40.
3. Гаркави Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. – 2-е изд. доп. – Ростов на Дону.: Изд. Ростовского ун-та, 1979. – 126 с.
4. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – М.: Медицина. 1978. - 296 с.
5. Даштаянц Г.А. Клиническая гематология. – Киев, 1978. – 230 с.
6. Диагностика заболеваний по анализам крови и мочи/ Т.Ф. Цинко. – Изд. 6-е, дополн. и перераб. – Ростов: Феникс, 2006. – 160 с.
7. Зимущко Е.И., Белозеров Е.С., Митин Ю.А. Клиническая иммунология: руководство для врачей. – СПб: Питер, 2001. – 576 с.
8. Иванов Д.О. Клинико-лабораторные варианты течения сепсиса новорожденных: Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – СПб., 2002. – 62 с.
9. Исследование системы крови в клинической практике / Под ред. Г.И. Казинца и В.А. Монрова. М.: Триада-Х, 1997. – 301 с.
10. Левченко К.Ф. Целесообразность использования некоторых показателей анализов крови и мочи в стадировании рака молочной железы // Академический журнал западной Сибири. – 2007. - №3. – С.45-46.
11. Левченко К.Ф. Магарилл Ю.А. Шатохина Е.Н. Возможность использования некоторых показателей общего анализа мочи в лабораторной диагностике рака молочной железы // Сб. материалов 3-ей международной научно-практической конференции „Глобальных научный потенциал”. –Тамбов. Изд. ТАМБОВПРИНТ, 2007. – С.184 – 185.
12. Овсянникова Т.В. Особенности нарушений гемолимфоциркуляции в патогенезе обострения хронического воспалительного процесса органов малого таза у женщин и их

коррекции лимфогенными технологиями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск., 2007. – 37 с.

13. Островский В.К., Кишенина Л.А., Плаксина Н.С. и др. Некоторые показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации при злокачественных опухолях // Вопросы онкологии. – 2005. - №5. – С. 567-570.

14. Патологическая физиология: Учебн. Для студентов мед вузов. / Н.Н. Зайко, Ю.В. Быць, А.В. Атаман и др.: Под ред. Н.Н. Зайко и Ю.В. Быця. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 644 с.

15. Рейс Б.А., Машков Б.А., Карманов П.А. и др. Исследование токсина при перитоните // Хирургия. – 1983. - №6. – С. 77-79.

16. Симонова Л.И. и др. Липидный статус у больных раком молочной железы I-II стадии // Онкология. – 2002. – №3. – С.236-237.

17. Терновой С.К., Абдураимов А.Б. Лучевая маммология. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007. – 128 с.

18. Тихончук В.С., Ушаков И.Б., Карпов В.И., Зуев В.Г. Возможность использования новых интегральных показателей периферической крови человека // Военно-медицинский журнал. – 1992. - №3. – С.27-31.

19. Тяжелая закрытая травма черепа и головного мозга (диагностика и лечение) / Под ред. Угрюмова В.М. М.: Медицина., 1974. – 328 с.

20. Шелестюк П.И. Клиническая онкология: учебное пособие./ П.И. Шелестюк, С.В. Пушкарев, А.Ф. Лазарев, В.И. Игнатов, Ю.А. Дыхно, Ю.А. Магарилл. – 2-е изд., перераб. и доп. – Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2006. – 430 с.

21. Яблчанский Н.И. Индекс сдвига лейкоцитов как маркер реактивности организма при остром воспалении // Лабораторное дело. – 1983. - №1. – С. 60-61.

22. Lyndsay H. et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer // Journal of Clinical Oncology 2007. Vol 25. P. 5287-5312.