

# Лабораторные предикторы заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей

А.А. Зиганшина<sup>1</sup>, В.С. Сухоруков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань;

<sup>2</sup> ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

## Laboratory predictors of gastrointestinal tract diseases

A.A. Ziganshina<sup>1</sup>, V.S. Sukhorukov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan

<sup>2</sup> Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltischev, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

**Цель:** осветить современные представления о лабораторных предикторах заболеваний органов пищеварения. Проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной прогностическим биомаркерам заболеваний желудочно-кишечного тракта. Переход к персонализированной медицине и таргетной терапии выдвигает роль биомаркеров на передний план. Прогностические показатели используются для оценки вероятности наступления клинического события, рецидива или прогрессирования заболевания. Определение прогностических маркеров приобретает особую актуальность при хронической патологии: воспалительных заболеваниях кишечника, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гастрите, онкологической патологии и др. К данной категории могут быть отнесены микроРНК, эпигенетические модификации, сигнатуры белка или нуклеиновых кислот, гликопротеины и др. Детальный анализ роли отдельных молекул, соединений, мутаций и полиморфизмов генов значительно расширяет существующие представления о механизмах развития патологии органов желудочно-кишечного тракта на молекулярном уровне. Определение экспрессии биомаркеров позволяет усовершенствовать диагностику, повысить эффективность лечения заболеваний пищеварительной системы у детей и взрослых, в том числе с использованием таргетной терапии, а также потенциально снизить экономические затраты в сфере здравоохранения.

**Ключевые слова:** дети, болезни желудочно-кишечного тракта, персонализированная педиатрия, прогностические биомаркеры, предикторы.

**Для цитирования:** Зиганшина А.А., Сухоруков В.С. Лабораторные предикторы заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 29–36. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-29-36

The aim of the study is to present the modern ideas about laboratory predictors of the diseases of digestive system. Analysis of native and foreign literature related to prognostic biomarkers of gastrointestinal tract diseases has been performed. Transition to personalized medicine and targeted therapy puts biomarkers in the forefront. Prognostic indicators are used to assess the likelihood of a clinical event occurring, recurrence or progression of the disease. Prognostic markers become especially important in chronic pathological conditions, such as inflammatory bowel diseases, gastroesophageal reflux disease, gastritis, oncology, etc. MicroRNA, epigenetic modifications, protein or nucleic acid signatures, glycoproteins, etc. can be assigned to this category. Detailed analysis of the role of individual molecules, compounds, mutations and gene polymorphisms significantly expands existing ideas about the mechanisms of development of gastrointestinal tract disorders on molecular level. Biomarker expression assessment allows improving diagnostics, increasing the effectiveness of treatment of digestive system diseases both in children and adults, including the use of targeted therapy, potentially reducing economic costs in health care.

**Key words:** children, gastrointestinal tract diseases, personalized pediatrics, prognostic biomarkers, predictors

**For citation:** Ziganshina A.A., Sukhorukov V.S. Laboratory predictors of gastrointestinal tract diseases. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62:(5): 29–36 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-29-36

**Б**ольные пищеварительной системы занимают одно из ведущих мест в структуре соматической заболеваемости детей в России и во всем мире [1]. Хронические патологические процессы в желудочно-кишечном тракте характеризуются частыми рецидивами, сочетанным поражением нескольких органов, а также высоким риском формирования осложнений. Изу-

чение молекулярного патогенеза болезней системы пищеварения с целью разработки новых диагностических и терапевтических подходов является чрезвычайно актуальным как для педиатров, так и для исследователей в области фундаментальной медицины.

Переход к персонализированной медицине и таргетной терапии выдвигает на передний план роль биомаркеров, представляющих собой высокоспецифичные молекулярные, гистологические, рентгенографические или физиологические индикаторы течения физиологических и патологических процессов [2]. Эти параметры можно объективно определить и/или измерить и использовать для оценки биологического ответа на выбранную лечащим врачом процедуру фармакотерапии для пациента или фармакопревенции для лица из группы риска. Данные показатели не от-

© А.А. Зиганшина, В.С. Сухоруков, 2017

Адрес для корреспонденции: Зиганшина Арина Алексеевна — аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанского государственного медицинского университета 420012 Казань, ул. Бутлерова, д.49.

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. лабораторией общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева 125412 Москва, ул. Талдомская, д.2

ражают субъективных ощущений и жалоб пациентов. Поиск биомаркеров заболеваний в первую очередь подразумевает моделирование метаболизма потенциально перспективного лекарства-кандидата: выявление взаимодействующих с ним ферментов, изучение транскрипционных факторов, определяющих функционирование генов соответствующих энзимов и т.п.

Разумно предположить, что метод обнаружения биомаркера должен быть точным и максимально простым в использовании. Так, лабораторные показатели должны с помощью доступных технологий с высокой чувствительностью и специфичностью быть определены в биологических образцах (в плазме, сыворотке, спинномозговой или лаважной жидкости, биопсийном материале). К наиболее актуальным из таких технологий относятся исследование нуклеиновых кислот на предмет генных мутаций или полиморфизмов; количественный анализ экспрессии генов, определение концентрации пептидов, белков, метаболитов липидов и других молекул.

Существуют различные категории биомаркеров: показатели предрасположенности и риска, контроля, безопасности; прогностические, предиктивные, фармакодинамические и диагностические индикаторы. В настоящей статье рассматриваются современные данные о **прогностических** биомаркерах болезней желудочно-кишечного тракта, используемых для оценки вероятности наступления клинического события, рецидива или прогрессирования заболевания. В отличие от предиктивных показателей они не несут в себе информации о потенциальном ответе пациента на лечение или об индивидуальных особенностях метаболизма назначенных лекарственных препаратов.

Определение прогностических маркеров приобретает особую актуальность при хронических заболеваниях, лечение которых может подразумевать прием лекарственных препаратов в течение многих лет, что зачастую сопряжено с формированием серьезных побочных эффектов. Данные показатели дают возможность оценить естественное течение заболевания вне зависимости от медицинского вмешательства, позволяя выбрать оптимальный терапевтический режим для каждого пациента. К указанной категории могут быть отнесены микроРНК, эпигенетические модификации, наряду с традиционными биомаркерами, такими как сигнатуры белка или нуклеиновой кислоты. Прогностические маркеры всегда имеют отношение к определенному заболеванию.

### Воспалительные заболевания кишечника

Особый интерес для медицинской науки представляет протеомный профиль пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника ввиду своей социальной значимости: сравнительно высокой распространенности и потенциального развития тяжелых форм, приводящих к инвалидизации [3]. В исследовании А. Vaïoroulou и соавт. у таких пациентов

выявлена повышенная экспрессия белка **кластерина** (участвующего в иммунных реакциях), медьсодержащего гликопротеина **церулоплазмينا**, а также аполипротеина В-100 (отвечающего за синтез липопротеинов очень низкой плотности) [4]. Изученные белки могут потенциально использоваться в качестве предикторов рецидива и прогрессирования воспалительных болезней кишечника.

**Эозинофильный нейротоксин (Eosinophil Derived Neurotoxin, EDN)** высвобождается из гранул эозинофилов в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта. Накопление EDN в кишечнике связано с повреждением тканей. Определение EDN в кале не только может служить маркером имеющегося клинического или субклинического воспаления, но и позволяет судить о прогнозе язвенного колита и болезни Крона.

Доказанными предикторами язвенно-некротического энтероколита новорожденных принято считать недоношенность и раннее введение энтерального питания, что может привести к гемодинамическим нарушениям в кишечнике [5]. Исследовательским коллективом из Волгоградского государственного медицинского университета и Научного центра здоровья детей РАМН было доказано, что показатели **фекального кальпротектина** могут использоваться в качестве биомаркера прогрессирующего течения этого заболевания у новорожденных в практической медицине для выбора индивидуальной тактики лечения [6]. При этом повышение значений фекального кальпротектина более 700 мкг/г ассоциировано с высоким риском перфорации стенки кишечника. Кроме того, в ходе эксперимента было выявлено, что развитие сепсиса при язвенно-некротическом энтероколите сопровождается высоким уровнем матриксных металлопротеиназ **ММП-9**, **ММП-2** и ингибитора матриксных протеиназ **ТИМП-4** в сыворотке. В качестве предикторов неудовлетворительного исхода заболевания установлено увеличение показателей фекального кальпротектина более 816 мкг/г, ММП-2 более 503 нг/мл, ММП-9 более 812 нг/мл, ТИМП-4 более 1404 нг/мл.

Интестинальная форма **белка, связывающего жирные кислоты (FABP-I)**, локализуется в клетках эпителия тонкого кишечника. Его сывороточные значения повышаются при воспалительных или ишемических заболеваниях кишечника. Согласно данным литературы, FABP-I является ранним биомаркером повреждения кишечника у недоношенных детей, испытывающих острую абдоминальную боль с последующим развитием тяжелых форм язвенно-некротического энтероколита. Уровень данного маркера у тех новорожденных, которые в последующем перенесли энтероколит III степени, был достоверно выше по сравнению со здоровыми детьми или пациентами с более легкими формами заболевания [7].

На сегодняшний день имеются некоторые данные о лабораторных предикторах дивертикулита,

его возможных осложнений и рецидивов [3]. А. Kechagias и соавт. провели ретроспективную оценку результатов обследования и лечения 182 пациентов с дивертикулитом. Исследователи пришли к заключению, что в качестве независимого фактора риска тяжелого течения патологии может быть использован **С-реактивный белок**. Установлено его пороговое значение в крови — 170 мг/л. Подпороговые значения свидетельствуют о высокой вероятности благоприятного течения дивертикулита с положительным ответом на консервативное лечение, в то время как пациентам с уровнем С-реактивного белка выше 170 мг/л показано хирургическое лечение.

### Кислотозависимые заболевания

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь имеет широкое распространение, в том числе у детей. Заболевание характеризуется риском развития жизнеугрожающих осложнений, таких как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода. На сегодняшний день в литературе имеются данные о единичных протеомных исследованиях при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [8–11]. J. Breton и соавт. уделили особое внимание протеомному скринингу клеток линейной модели канцерогенеза пищевода [9]. Согласно результатам проведенного исследования, экспрессия регулятора апоптоза **катепсина D** и **альдо-кеторедуктазы 1B10** повышена в клеточных линиях, подверженных метаплазии и дисплазии, с последовательным увеличением уровня этих протеинов в зависимости от степени трансдифференцировки поражения и, наоборот, снижением уровня указанных протеинов при аденокарциноме пищевода. Альдо-кеторедуктаза AKR1B10, первоначально идентифицированная как альдозоредуктаза тонкого кишечника человека, представляет собой цитозольную НАДФН-зависимую редуктазу, которая метаболизирует различные эндогенные соединения, такие как ароматические и алифатические альдегиды, дикарбонильные соединения и некоторые кетоны. Авторы объясняют полученные данные связью механизмов действия катепсина D и альдо-кеторедуктазы 1B10 с процессами апоптоза, детоксикации цитотоксических альдегидов, модулирования гомеостаза ретиноевой кислоты и липидного обмена.

J. Zhao и соавт. провели сравнительный анализ биоптатов слизистой оболочки органа с морфологически подтвержденным пищеводом Барретта и аденокарциномой [11]. Идентифицировано 38 дифференциально экспрессируемых протеинов; в образцах с аденокарциномой пищевода относительно образцов с пищеводом Барретта наблюдалось повышение экспрессии **альфа-енолазы**, **ламина A/C** и **нуклеозид-дифосфаткиназы**, принимающей участие в процессах окислительного фосфорилирования. С.А. Колесов и соавт. привлекли особое внимание к проблеме гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в детском возрасте, изучив

протеомный профиль сыворотки крови больных детей [8]. Установлено 39 белков, отличавшихся у пациентов относительно группы контроля. Наиболее значимыми были признаны белки с атомными массами **1564 и 907 Д**. Полученные данные свидетельствуют об изменениях в белковом обмене у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, что может служить основой для разработки и внедрения малоинвазивных методов диагностики и мониторинга патологии [12].

При заболеваниях, сопровождающихся избыточной секреторной функцией желудка, могут наблюдаться высокие значения белка-предшественника пепсина — **пепсиногена I (PG I)** в сыворотке крови. Уровень секреции пепсиногенов в просвет желудка определяется главными клетками и регулируется гастрином. Обнаружено, что повышенные значения PG I в сыворотке крови наследуются по аутосомно-доминантному типу и указанный белок может использоваться в качестве субклинического маркера риска развития язвенной болезни желудка.

Согласно последним данным литературы, носительство особых штаммов *Helicobacter pylori* значительно увеличивает риск формирования злокачественных новообразований и язв. Данные свойства бактерии во многом обусловлены выделяемым белком **CagA**. Наиболее опасным в отношении возможной малигнизации является западный штамм *H. Pylori*, отличающийся характерной последовательностью аминокислот Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala гена CagA (*EPIYA*) с часто дублирующимся сегментом С. Инфицирование бактерией с единственным сегментом *EPIYA-C* или без него приводит к семикратному повышению риска по сравнению с cagA-негативными штаммами. В зависимости от числа сегментов *EPIYA-C* вероятность малигнизации может возрасти в десятки раз [13].

Достоверным предиктором новообразований является биомаркер *H. pylori*-ассоциированных заболеваний — вакуолизирующий цитотоксин **vacA**. Данный показатель может быть использован на практике для дифференциальной диагностики рака желудка и гастрита. Согласно результатам генотипирования всех сегментов в едином пакете, существует достоверная связь между vacA, с одной стороны, и гастритом и язвой двенадцатиперстной кишки — с другой. Кроме того, обнаружено, что некоторые штаммы *H. pylori*, отличающиеся повышенной экспрессией vacA, ассоциированы с повышенным риском язвенного поражения двенадцатиперстной кишки, а в дальнейшем — малигнизации [13].

### Онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта

Опухоли желудочно-кишечного тракта остаются одними из наиболее распространенных злокачественных новообразований и занимают второе место в общей структуре смертности от рака во всем мире [14]. Основные достижения науки

усовершенствовали понимание канцерогенеза желудочно-кишечного тракта. Однако высокие показатели смертности и неблагоприятный прогноз служат предпосылками для исследования новых чувствительных предикторов онкологии органов пищеварения. Прогностический маркер опухолевого заболевания представляет собой молекулу, измеряемую в крови или в других биологических жидкостях организма, в тканевых экстрактах или в клеточном материале, пропитанном в парафине, для оценки прогноза пациента или для мониторинга его состояния [15]. Показатели могут быть представлены эндогенными продуктами метаболически высокоактивных злокачественных клеток или вновь приобретенными антигенами на клеточном и субклеточном уровнях. Более высокий уровень опухолевых маркеров связан с прогрессирующим заболеванием, плохим прогнозом и ранним рецидивом. Наличие информации о концентрации определенных веществ может позволить онкологам сделать вывод о целесообразности проведения оперативного вмешательства или назначения молекулярных таргетных агентов.

Одним из современных трендов развития лабораторной медицины является создание мультипараметрических платформ, таких как микробиочипы, секвенирование и др. [2]. Как правило, тест-система включает разное количество исследуемых генов и каждая из них рекомендована для применения в определенной когорте больных. Математическая обработка данных производится с помощью классических статистических методов: метода Каплана—Майера, лог-ранг теста и многофакторного анализа Кокса, но в каждой системе имеется собственная шкала рецидива. В клинической практике исследование используется для распределения больных на группы с различным риском появления отдаленных метастаз и решения вопроса о назначении химиотерапии.

Согласно публикации М. Fleming и соавт., первым профилем экспрессии гена, представленным в качестве предиктора рецидива рака толстой кишки у пациентов со II стадией заболевания, является **23-генная сигнатура** с подтвержденной значимостью на 36 независимых пациентах [16]. **Профиль экспрессии из 43 генов** был идентифицирован S. Eschrich и соавт. с использованием микрочипа. Эта сигнатура позволила определить прогноз в отношении общей 36-месячной выживаемости пациентов [17]. В дальнейшем исследователи перешли к использованию микрочипов, содержащих генетическую информацию непосредственно из образцов кишечной ткани, например, АггаДх. В одной из таких работ **сигнатура из 42 генов** была получена из 78 образцов ткани пациентов с раком толстой кишки II стадии. Точность профиля экспрессии гена в распознавании прогноза составила 63% с чувствительностью 80% и специфичностью 55%.

Предположительно, для трансформации нормальной клетки в опухолевую необходимы две последовательные мутации. Вторым событием в этой цепочке является потеря гетерозиготности гена, вызванная делецией участка хромосомы. Согласно данным литературы, **потеря гетерозиготности локуса хромосомы 18q21** является прогностическим показателем выживаемости как на II, так и на III стадии злокачественной опухоли толстой кишки (относительный риск смерти 2,46) [16]. **Микросателлитная нестабильность в опухолевых клетках**, характеризующаяся склонностью ДНК клетки к появлению генных мутаций, является еще одним значимым прогностическим фактором для колоректального рака. Нарушение механизмов репарации приводит к возникновению ошибок при репликации клеток, нестабильности микросателлитов, увеличению числа мутаций, ассоциированных с риском развития опухоли толстой кишки. Колоректальный рак, ассоциированный с микросателлитной нестабильностью, по другому называют наследственным, или семейным неполипозным раком толстого кишечника (синдром Линча). Существует ряд подтверждающих гистологических признаков: Т-клеточная лимфоцитарная инфильтрация опухолевой ткани, субсерозные очаговые лимфоидные агрегаты и медулярный тип аденокарциномы [16].

Одной из ключевых молекул в нисходящем сигнальном пути рецептора эпидермального фактора роста человека (EGFR) является **белок KRAS**. В его функции входит преобразование сигналов от рецепторов, связанных с мембраной, с помощью нисходящих эффекторных путей, что определяет процессы пролиферации, апоптоза и дифференциации. Предположительно в злокачественно перерожденных тканях белок KRAS находится в состоянии постоянной активации вследствие мутаций. Этот патологический процесс сигнализирует о неконтрольной пролиферации клеток, свидетельствующей о прогрессировании колоректального рака. Предиктивные свойства белка KRAS используются не только для скрининга на предмет наличия злокачественного новообразования толстой кишки, но также и для решения вопроса о назначении таргетной терапии, в частности моноклональных антител [18].

В биологических субстратах присутствуют экзосомы — везикулярные структуры эндосомального происхождения, содержащие молекулы мРНК, микроРНК и некодирующие РНК. Эти соединения принимают участие в регуляторных механизмах и способны предоставить важную информацию о патологическом перерождении клетки. Следовательно, некоторые составляющие содержимого экзосом могут быть использованы в качестве потенциальных биомаркеров. В частности, **микроРНК** представляет собой короткие некодирующие молекулы РНК (19–24 нуклеотида), которые регулируют экспрессию



гена на посттранскрипционном уровне, тем самым играя важную роль в модулировании различных биологических процессов, включая пролиферацию, апоптоз, метаболизм, дифференцировку, и участвуя в инициации и прогрессировании различных раковых заболеваний человека [19]. Предположительно циркулирующие микроРНК преимущественно происходят из апоптотических и некротических опухолевых клеток и отражают патофизиологию основного заболевания. Многочисленные исследова-

ния подтверждают неотъемлемую роль микроРНК в прогрессировании рака органов с самого начала заболевания (за счет регуляции уровня экспрессии критических генов, таких как KRAS и p53) до стадии формирования метастазов. Показатели микроРНК в фекалиях и в сыворотке крови отражают изменения в опухолевых тканях и могут использоваться как неинвазивные диагностические и прогностические инструменты. В зависимости от специфической экспрессии в тканях они не только могут сви-

Таблица. Дифференциально экспрессируемые микроРНК при раке желудочно-кишечного тракта [14]

Table. Differentially expressed microRNAs in gastrointestinal cancer [14]

МикроРНК	Заболевание	Выявленные мишени микроРНК	Статус
miR-205	Рак пищевода	ZEB1 и ZEB2	Повышение
miR-31	—"	KSR2, EMP1 RGS4	—"
miR-21	—"	cdc25A, PTEN	—"
miR-143	—"	FSCN1	Понижение
miR-375	—"	JAK2 и c-MYC	—"
miR-143	—"	DNMT3A	—"
miR-21	Рак желудка	PTEN	Повышение
miR-129-1-3p, miR-129-2-3p	—"	CP110, TOCA1, ABLIM1, SOX2	Понижение
miR-199a-3p	—"	CD44	Повышение
miR-223	—"	SH2B3, CDR2, CARM1	—"
miR-146a	—"	SOCS1	—"
miR-148a	—"	DNMT3B	—"
miR-206	—"	BCL2, BDNF	Понижение
miR-200c	—"	TrkB	Повышение
miR-21	Рак толстой кишки	cdc25A, PTEN, E2F, MYC, NFkB, $\beta$ -Catenin	—"
miR-596	—"	LGALS3BP	—"
miR-31	—"	KSR2, EMP1 RGS4	—"
miR-200c	—"	ZEB, CDH1, PLS1, LSR, EPS8L2	—"
miR-203	—"	p63, SOCS3, c-jun (AP-1)	—"
miR-96	—"	FOXA3a, FOXO1, RAD51, REV1	—"
miR-720	—"	TWIST	—"
miR-135b	—"	LATS2, $\beta$ -TrCP, NDR2 и LZTS1	—"
miR-106b-5p	—"	RBL1 RBL2 и CASP8	—"
miR-133b	—"	(MCL-1), BCL2L2, c-Met FSCN1	Понижение
miR-143	—"	DNMT3A	—"
miR-215	—"	MDM2, TYMS и SIP1/ZEB2	—"
miR-378	—"	IGF1R	—"
miR-442a	—"	CYP7A1	—"
miR-29c	—"	SIRT1	—"
miR-103	—"	DAPK и KLF4	—"
miR-145	—"	MYC, CCND2, ADAM17	—"
miR-375	—"	p53	—"

детельствовать о наличии или отсутствии опухолей, но и способствуют определению пораженного органа или ткани, идентифицированию клинической и патологической стадии заболевания, прогнозированию риска прогрессирования, рецидивов и метастаз и оценке вероятности клинического ответа на терапию [14]. Биомаркеры, характерные для различных видов онкологии желудочно-кишечного тракта, представлены в таблице.

Молекула **C-kit** является мембранным рецептором факторов роста, присутствующим на поверхности интерстициальных клеток Кахала. Мутации, активирующие данный рецептор, влекут за собой усиленную пролиферацию раковых клеток. У пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями, имеющими соединительнотканное происхождение, наблюдался лучший прогноз при наличии мутации в 11-м экзоне гена *c-KIT* [20]. Определение локализации мутации с помощью секвенирования позволяет прогнозировать течение заболевания и обуславливает выбор схемы лечения [21].

В качестве прогностических маркеров онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта могут выступать некоторые гликопротеины, в частности **СА 19-9**, который является молекулой внутриклеточной адгезии. Данный гликопротеиновый антиген синтезируется клетками печени, поджелудочной железы и пищеварительной трубки еще на этапе внутриутробного развития. Обнаружено, что он является наиболее достоверным маркером аденокарциномы поджелудочной железы и карциномы желчного пузыря [22]. Кроме того, исследование крови на СА 19-9 проводится при гепатитах, циррозе печени, желчнокаменной болезни и холецистите. Серийное измерение содержания ракового антигена в крови используется для оценки эффективности лечения. Референтными значениями являются 0–37 Е/мл.

**Раково-эмбриональный антиген (РЭА)** присутствует на периферии мембраны опухолевых клеток, откуда он высвобождается в окружающие биологические жидкости организма. Вероятно, он играет роль в клеточной адгезии и ингибировании апоптоза в физиологическом состоянии, поэтому в норме он экспрессируется в клетках слизистой оболочки и чрезмерно вырабатывается при наличии аденокарциномы (колоректальной, желудка, поджелудочной железы) [23]. Наиболее широко применяется определение гликопротеинов в периферической крови, однако допустимо исследование и других биологических жидкостей. Согласно некоторым источникам

литературы, биохимический анализ лаважной жидкости имеет большую чувствительность и специфичность, чем цитология [24]. Доказано, что содержание РЭА и СА 19–9 в перитонеальной жидкости нарастает в зависимости от стадии заболевания [25]. Повышение содержания антигенов, по сравнению с предыдущим исследованием, может свидетельствовать о рецидиве рака или метастазах. Важно отметить, что гликопротеин СА 19-9 связан с белком группы крови, т.е. у части людей его уровень не будет повышен никогда. Кроме того, необходимо помнить, что значения СА 19-9 могут выходить за рамки референтных и при других онкологических или соматических заболеваниях, употреблении алкоголя и курении. Следовательно, данный онкомаркер имеет ограниченное использование.

**Интерлейкин-8 (ИЛ-8)** — фактор, обеспечивающий хемотаксис различных типов клеток в зону воспаления, играет важную роль в ангиогенезе опухолей толстой кишки, а также определяет сенсibilизацию к радиационному излучению. Его синтез индуцирован воздействием на клетки-продуценты различных цитокинов, главным образом фактора некроза опухолей (TNF-α). Согласно проведенным исследованиям, полиморфизмы в гене ИЛ-8 связаны с риском рецидива рака толстой кишки после химиолучевой терапии [26].

**Глутатионпероксидаза** — фермент, предотвращающий образование свободных радикалов из перекиси водорода и липидных пероксидов, используется в качестве биомаркера окислительного повреждения у некоторых категорий пациентов, в том числе страдающих болезнью Крона. Снижение активности данного фермента также указывает на высокий риск формирования злокачественных новообразований, что позволяет использовать указанную пероксидазу в роли онкобиопредиктора [27].

## Заключение

Детальный анализ роли отдельных молекул, соединений, мутаций и полиморфизмов генов значительно расширяет существующие представления о механизмах развития патологических процессов в органах желудочно-кишечного тракта на молекулярном уровне. Определение экспрессии биомаркеров позволяет усовершенствовать диагностику, повысить эффективность лечения заболеваний пищеварительной системы у детей и взрослых, в том числе с использованием таргетной терапии, а также потенциально снизить экономические затраты в сфере здравоохранения.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. *Валенкевич Л.Н., Яхонтова О.И.* Болезни органов пищеварения. Руководство по гастроэнтерологии для врачей. СПб.: Изд-во ДЕАН 2006; 656. [Valenkevich L.N., Jahontova O.I. Diseases of the digestive system. Guidelines on gastroenterology for doctors. St. Petersburg: Publishing house DEAN 2006; 656. (inRuss)]

1. *Валенкевич Л.Н., Яхонтова О.И.* Diseases of the digestive system. Guidelines on gastroenterology for doctors. St. Petersburg: Publishing house DEAN 2006; 656. (inRuss)]

2. Шербо С.Н. Биомаркеры персонализированной медицины Часть 6. Биомаркеры в экзосомах. Медицинский Алфавит 2016; 2 (13): 5–8. [ShherboS.N. Biomarkers in personalized medicine Part 6. Biomarkers in exosomes. Medicinskij Alfavit 2016; 2 (13): 5–8. (in Russ)]
3. Левченко С.В. Противорецидивное лечение дивертикулита толстой кишки. Экспер и клин гастроэнтерол 2014; 7 (107): 45–54. [LevchenkoS.V. Anti-relapse treatment of colon diverticulitis. Jekspers i klin gastrojenterol 2014; 7 (107): 45–54. (in Russ)]
4. Vaiporoulou A., Gazouli M., Papadopoulou A., Anagnostopoulos A.K., Karamanolis G., Theodoropoulos G.E. et al. Serum protein profiling of adults and children with Crohn disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015; 60 (1): 42–47. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000579
5. Айламазян А.Н. Роль сигнальных молекул в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта: оптимизация диагностики и таргетной терапии. Молекулярная медицина 2013; 5: 3–7. [Ajlamazjan A.N. The role of signaling molecules in the pathogenesis of diseases of the gastrointestinal tract: optimization of diagnosis and targeted therapy. Molekuljarnaja meditsina 2013; 5: 3–7. (in Russ)]
6. Хворостов И.Н., Дамиров О.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Шрамко В.Н., Сеницин А.Г. и соавт. Прогнозирование исходов язвенно-некротического энтероколита у новорожденных детей. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета 2013; 3 (47): 106–108. [Hvorostov I.N., Damirov O.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Shramko V.N., Sinicin A.G. Predicting outcomes of necrotizing enterocolitis in newborn infants. Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo Medicinskogo Universiteta 2013; 3 (47): 106–108. (in Russ)]
7. Некоммерческое партнерство (ассоциация) специалистов лабораторной диагностики Иркутской области. Маркеры заболеваний желудочно-кишечного тракта. [http://asld.baikal.ru/index.php?option=com\\_content&task=view&id=68&Itemid=53](http://asld.baikal.ru/index.php?option=com_content&task=view&id=68&Itemid=53) Ссылка активна на 30.07.2017 [Non-commercial partnership (association) of specialists in laboratory diagnostics of Irkutsk region. Markers of diseases of the gastrointestinal tract. [http://asld.baikal.ru/index.php?option=com\\_content&task=view&id=68&Itemid=53](http://asld.baikal.ru/index.php?option=com_content&task=view&id=68&Itemid=53). This link is active on 30.07.2017. (in Russ)]
8. Колесов С.А., Шабунина Е.И., Канькова Н.Ю., Башурова И.А. Особенности низкомолекулярного субпротеома сыворотки крови детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2014; 11 (3): 448–451. [Kolesov S.A., Shabunina E.I., Kan'kova N.Yu., Bashurova I.A. The features of low molecular subproteome in serum in children with gastroesophageal reflux disease. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij 2014; 11 (3): 448–451. (in Russ)]
9. Breton J., Gage M.C., Hay A.W., Keen J.N., Wild C.P., Donnellan C. et al. Proteomic screening of a cell line model of esophageal carcinogenesis identifies cathepsin D and aldo-keto reductase 1C2 and 1B10 dysregulation in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. J Proteome Res 2008; 7 (5): 1953–62. DOI: 10.1021/pr7007835
10. Calabrese C., Marzano V., Urbani A., Lazzarini G., Valerri M.C., Liguori G. et al. Distinct proteomic profiles characterise non-erosive from erosive reflux disease. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34 (8): 982–93. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04801.x
11. Zhao J., Chang A.C., Shedden K.A., Thomas D.G., Misk D.E., Manoharan A.P. et al. Comparative Proteomics Analysis of Barrett Metaplasia and Esophageal Adenocarcinoma Using Two-dimensional Liquid Mass Mapping. Mol Cell Proteomics 2007; 6 (6): 987–999. DOI: 10.1074/mcp.M600175-MCP200
12. Суярова Е.А., Тарасова Г.Н. Диагностические возможности протеомного профилирования в гастроэнтерологии. Фундаментальные исследования 2015; 1(9): 1921–1925. [Sujarova E.A., Tarasova G.N. Diagnostic possibilities of proteomic profiling in gastroenterology. fundamental'nye issledovaniya 2015; 1 (9): 1921–1925. (in Russ)]
13. Макаренко Е.В., Воропаева А.В. Гены vacA, cagA и babA Helicobacter pylori у больных дуоденальной язвой и хроническим гастритом. Вестник ВГМУ 2004; 3 (1): 74–77. [Makarenko E.V., Voropaeva A.V. VacA, cagA and babA genes of Helicobacter pylori in patients with duodenal ulcer and chronic gastritis. Vestnik VGMU 2004; 3 (1): 74–77. (in Russ)]
14. Macha M.A. MicroRNAs (miRNAs) as Biomarker(s) for Prognosis and Diagnosis of Gastrointestinal (GI) Cancers. Curr Pharm Des 2014; 20 (33): 5287–5297. DOI: 10.2174/1381612820666140128213117
15. Goggins M., Koopmann J., Yang D., Canto MI, Hruban R. National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) Guidelines for the Use of Tumor Markers in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma [http://www.aacc.org/SiteCollectionDocuments/NACB/LMPG/tumor/chp3i\\_pancreatic.pdf](http://www.aacc.org/SiteCollectionDocuments/NACB/LMPG/tumor/chp3i_pancreatic.pdf) Ссылка активна на: 09.07.2017.
16. Fleming M., Ravula S., Tatishchev S.F., Wang H.L. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. J Gastrointest Oncol 2012; 3 (3): 153–173. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.030
17. Eschrich S., Yang I., Bloom G. Molecular Staging for Survival Prediction of Colorectal Cancer Patients. J Clin Oncol 2005; 23 (15): 3526–3535. DOI: 10.1200/JCO.2005.00.695
18. Becco A. Colorectal Cancer: new Evidence about the predictive Value of Biomarkers <http://flipper.diff.org/app/items/info/6925> Ссылка активна на: 09.07.2017.
19. Farazi T.A., Hoell J.I., Morozov P., Tuschl T. MicroRNAs in Human Cancer. MicroRNA Cancer Regulation. Springer Netherlands, 2013; 1–20. DOI: 10.1007/978-94-007-5590-1\_1
20. Zong L., Chen P. Prognostic value of KIT/PDGFR mutations in gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis. World J. Surg. Oncol. 2014; 12: 71. DOI: 10.1186/1477-7819-12-71.
21. Huss S., Küstlinger H., Wardelmann E., Kleine M.A., Binnot E., Merkelbach-Bruse S. et al. A subset of gastrointestinal stromal tumors previously regarded as wild-type tumors carries somatic activating mutations in KIT exon 8 (p.D419del). Mod Pathol 2013; 26 (7): 1004–1012. DOI:10.1038/mod-pathol.2013.47.
22. Malati T. Tumor markers: An overview. Indian J Clin Biochem 2007; 22 (2): 17–31. DOI: 10.1007/BF02913308
23. Duffy M.J., McGing P. Scientific Committee of the Association of Clinical Biochemists in Ireland (ACBI) Guidelines for the Use of Tumour Markers <http://www.acbi.ie/Downloads/Guideline-tumour-markets-4th.pdf> Ссылка активна на 22.07.2017.
24. Li J.K., Zheng M., Miao C.W., Zhang J.H., Ding G.H., Wu W.S. Peritoneal lavage cytology and carcinoembryonic antigen determination in predicting peritoneal metastasis and prognosis of gastric cancer. World J Gastroenterol 2005; 46: 7374–7377. DOI: 10.3748/wjg.v11.i46.7374
25. Hoskovec D., Varga J., Konecna E., Antos F. Levels of CEA and Ca 19 – 9 in the sera and peritoneal cavity in patients with gastric and pancreatic cancers. Acta Cirurgica Brasileira 2012; 27 (6): 410–416. DOI: 10.1590/S0102-86502012000600009
26. Schneider S., Park D.J., Yang D., El-Khoueiry A., Sherrod A., Groshen S. et al. Gene expression in tumor-adjacent normal tissue is associated with recurrence in patients with rectal cancer treated with adjuvant chemoradiation. Pharmacogenet Genomics 2006; 16 (8): 555–563. DOI: 10.1097/01.fpc.0000220563.44724.6d

27. Жебеленко Я.Г., Бакурова Е.М., Борзенко Б.Г. Особенности взаимодействия ключевых ферментов углеводного обмена и системы антирадикальной защиты эритроцитов у больных язвенной болезнью и раком желудка. Архив клінічної та експериментальної медицини 2012; 21 (1): 37–41. [Zhebelenko Ja.G., Bakurova E.M., Borzen-

ko B.G. The features of key enzyme of carbohydrate metabolism interaction with the system of antiradical protection in erythrocytes of patients with peptic ulcer and stomach cancer. Arhiv klinichnoi ta eksperimental'noi meditsini 2012; 21 (1): 37–41. (in Russ)]

Поступила 31.07.17

Received on 2017.07.31

*Конфликт интересов:*

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.*

*Conflict of interest:*

*The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.*