



ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ОНКОМАРКЕРА CA-125 В ПРАКТИКЕ ВРАЧА ТЕРАПЕВТА

Осипенко М. Ф., Жук Е. А., Соколова Т. М., Макаров К. Ю., Дробышева В. П.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России) (630091, Новосибирск, Россия)

INCREASED LEVEL OF ONCOGENE CA-125 IN THE PRACTICE OF A GENERAL PRACTITIONER

Osipenko M. F., Zhuk E. A., Sokolova T. M., Makarov K. Yu., Drobysheva V. P.

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health of Russia (FSBEI HE NSMU MOH Russia) (630091, Novosibirsk, Russia)

Для цитирования: Осипенко М. Ф., Жук Е. А., Соколова Т. М., Макаров К. Ю., Дробышева В. П. Повышенный уровень онкомаркера CA-125 в практике врача терапевта. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;155(7): 9–13.

For citation: Osipenko M. F., Zhuk E. A., Sokolova T. M., Makarov K. Yu., Drobysheva V. P. Increased level of oncogene CA-125 in the practice of a general practitioner. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;155(7): 9–13.

Осипенко М. Ф. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета

Жук Е. А. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета

Соколова Т. М. — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета

Макаров К. Ю. — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета

Дробышева В. П. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии

Osipenko Marina — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases

Zhuk Elena — MD, PhD, Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases

Sokolova Tatyana — MD, PhD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynaecology

Makarov Konstantin — MD, PhD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynaecology

Drobysheva V. P. — MD, PhD, Professor of the department of hospital therapy

Жук Елена Альбертовна

Zhuk Elena A.

ezhuk@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Оценка онкогена CA-125 как лабораторного параметра, имеющего негинекологический генез на примере двух клинических наблюдений.

Материалы и методы. Представлен обзор литературы по клиническому значению онкогена CA-125 и описание двух клинических наблюдений

Результаты. Онкоген CA-125 рассматривается как лабораторный показатель гинекологической онкологии. В статье представлены результаты исследований повышенного уровня CA-125 у больных без гинекологических заболеваний. Авторы приводят два наблюдения больных с анасаркой и асцитом и повышенным уровнем CA-125.

Заключение. Представленные нами клинические наблюдения свидетельствуют о разнообразии негинекологических причины повышения уровня онкомаркера CA-125.

Ключевые слова: CA-125, сердечная недостаточность, асцит

Summary

Purpose of the study. Assessment of the oncogene CA-125 as a laboratory parameter having non-gynecological genesis on the example of two clinical observations.

Materials and methods. A literature review on the clinical significance of the CA-125 oncogene and a description of two clinical observations

Results. Oncogene CA-125 is considered as a laboratory indicator of gynecological oncology. The article presents the results of studies of elevated levels of CA-125 in patients without gynecological diseases. The authors give two observations of patients with anasarca and ascites and elevated level of CA-125.

Conclusion. The clinical observations presented by us indicate a variety of non-gynecological causes of an increase in the level of the oncoprotein CA-125.

Keywords: CA-125, heart failure, ascites

Введение

Онкомаркер СА-125 (раковый антиген, Cancer antigen) широко назначается врачами гинекологами при подозрении на рак яичников. Известно, что прогноз лучше у пациенток, у которых СА-125 в первые 3 месяца после начала лечения снижается. При полной ремиссии в отсутствие опухоли уровень маркера близок к нулю. Его повышение на фоне ремиссии является основанием для углубленного обследования женщины с целью выявления рецидива заболевания. Стойкое повышение уровня СА-125 свидетельствует о прогрессировании опухоли и плохой реакции на лечение [1].

Возможно повышение маркера СА-125 во время месячных кровотечений, а также в первом триместре беременности. В период менопаузы диагностическим уровнем у женщины является величина выше 20 ЕД/мл. У здоровых женщин репродуктивного возраста с регулярным менструальным циклом СА-125 представлен разными молекулярными видами, возможно имеющими разное значение [2].

Данный лабораторный параметр может иметь и негинекологический генез. С этой целью приводим два клинических наблюдения.

Результаты

Наблюдение 1. Пациентка 34 лет госпитализирована в стационар в 2012 году с жалобами на учащенный жидкий стул до 4–5 раз в сутки, отеки ног, передней брюшной стенки, увеличение размеров живота, постоянную общую слабость.

В анамнезе с подросткового возраста эпизоды анемии, по поводу которых наблюдалась гематологом. Эпизоды диареи, отмечаемые много лет, усиливались после родов.

Отеки стали возникать с 31-летнего возраста. При обследовании в условиях стационара выявлена гипопротейнемия. После введения альбумина состояние улучшилось, восстановилась работоспособность. Больная выписалась, отказавшись от дальнейшего обследования.

Аналогичный эпизод плохого самочувствия возник вновь в возрасте 33 лет. Ситуация полностью повторилась. При улучшении состояния пациентка вновь отказалась от обследований для уточнения диагноза. Выписана с подозрением на энтеропатию с синдромом мальабсорбции.

В дальнейшем постепенно начали нарастать отеки, увеличивался в размерах живот.

В анамнезе 2 беременности, закончившиеся срочными родами. Наследственностьотягощена по кардиологической патологии.

При госпитализации в 2015 году объективно выявлена бледность кожных покровов, отеки ног до

уровня коленей, отеки передней брюшной стенки, асцит, гидроторакс.

При лабораторном обследовании выявлены анемия, гипопротейнемия, низкий уровень железа и трансферрина сыворотки крови, при нормальных показателях ферритина, обнаружен высокий уровень СА-125 (1100 ЕД/мл), достигающий тридцати норм. Возник вопрос об онкопатологии яичников.

Пациентка отмечала, что высокий уровень СА-125 выявлялся и раньше, по поводу чего она многократно обследовалась у гинекологов. Сложности проведения визуализирующих методов обследования были связаны с наличием асцита. Высказывалось подозрение на патологию яичников, по поводу чего дважды проводилось лапароскопическое исследование органов малого таза. Патологии органов брюшной полости и органов малого таза выявлено не было. Рекомендовано динамическое наблюдение.

В стационаре на основании диареи, гипопротейнемии (гипоальбуминемии), железодефицитной анемии, отекающего синдрома (асцит, гидроторакс, отеки ног) диагностированы явления тотальной мальабсорбции. Вероятной причиной синдрома мальабсорбции является энтеропатия, этиология которой требовала уточнения (глютеновая энтеропатия (целиакия), болезнь Крона, аутоиммунная

энтеропатия, лимфома). Но больная в очередной раз оказалась от уточнения диагноза.

Наблюдение 2. Пациентка 22 лет. Госпитализирована весной 2016 года. Из анамнеза выяснено, что с осени 2015 года без каких-либо причин стал резко увеличиваться в размерах живот. При обследовании выявлен асцит, незначительные повышения трансаминаз, небольшая гипоальбуминемия. При детальном обследовании обнаружен повышенный уровень СА-125 (725 ЕД/мл), достигающий 20 норм. Так как визуализирующие методы диагностики органов малого таза и гинекологической сферы

были из-за наличия асцита мало информативны, проведена лапароскопия и оперативное вмешательство на яичниках. Опухоль не обнаружена. Асцит рецидивировал, уровень маркера СА-125 не снижался, больная с подозрением на цирроз печени направлена на консультацию к гастроэнтерологам. В процессе динамического наблюдения диагноз цирроза не подтвердился. По мере купирования асцита уровень СА-125 нормализовался полностью. Проводится дифференциальный диагноз между острым идиопатическим гепатитом и сосудистым поражением печени.

Обсуждение

Эти наблюдения объединяет общий лабораторный показатель, высокий уровень маркера СА-125. При этом показатель не был связан с онкологической патологией яичников и других органов малого таза.

В приведенном примере высокий уровень онкомаркера СА-125 (более, чем в 20 раз превышающий верхний уровень нормы) не был обусловлен патологией органов малого таза, а был отчетливо связан с выраженным асцитическим синдромом. На примере двух клинических наблюдений выявлена ассоциация повышенного уровня маркера СА-125 с сердечной недостаточностью. Онкопатология яичников предполагалась, но была исключена путем тщательного обследования пациентов.

Подтверждение данного феномена широко освещается в литературе, преимущественно зарубежной. Так в Американских клинических рекомендациях, обновленных в 2012 год [3], подведен итог многочисленным исследованиям и указано, что у больных, включая мужчин, с асцитом или гидротораксом любого генеза обнаруживается высокий уровень сывороточного СА-125. При уменьшении или исчезновении жидкости в брюшной или плевральной полости снижение величины СА-125 может происходить очень быстро. Патогенез этого лабораторного феномена является неспецифическим и объясняется следствием давления жидкостью на мезотелиальные клетки. Обращается внимание на то, что при обнаружении аномальных уровней онкомаркера женщины нередко подвергаются хирургическому вмешательству, даже при проведенной недавно резекции яичников в анамнезе. При лапаротомии при этом нередко выявляется цирроз печени как наиболее частая причина асцита, и оперативное вмешательство у них может привести к летальному исходу.

Исследование СА-125 не помогает в дифференциальной диагностике асцита. Его использование не рекомендуется пациентам с асцитом любого происхождения (Класс III, уровень B) [3].

Следует помнить, что причинами асцита могут быть алкогольный гепатит, острая печеночная недостаточность, портальная гипертензия, панкреатит, туберкулез брюшной полости, почечная недостаточность, сердечная недостаточность, опухоли (канцероматоз, массивные метастазы в брюшной полости), гипопротейнемия (мальабсорбция, нефротический синдром, гипотиреоз, нефропатии). Асцит может быть и смешанного генеза.

Объяснение данного явления связано с тем, что СА-125 – гликопротеин, экспрессируемый эпителием мезотелиальных клеток плевры, перикарда и брюшины и Müllerian эпителием эндометрия, труб, яичников. Детальные механизмы синтеза и секреции маркера СА-125 не ясны. Существуют явные доказательства того, что в продукции СА-125 участвуют не только опухолевые клетки. Считается, что реакцией плевроперикардиальных или перитонеальных клеток мезотелия на любое «раздражение» в виде давления объемом (жидкостью любого происхождения), опухолевой тканью, или их раздражение цитокинами (например, интерлейкином-6) сопровождается повышением уровня СА-125 [4,5].

Так, Qureshi M. O. с соавторами с марта 2012 по февраль 2013 года проведено обсервационное аналитическое исследование 130 больных с наличием или без асцита, у которых изучали сывороточный уровень маркера СА-125. Объем асцита исследовали с помощью физикальных клинических методов и сонографических данных. Показано, что уровень СА-125 положительно коррелировал с объемом асцита. Причиной асцита в 57% случаев был вирусный гепатит С класса С по классификации Child-Pugh. Установлена умеренная корреляция между объемом асцита и величиной СА-125 (коэффициент корреляции Спирмена = 0,642 при уровне значимости $p < 0,001$) [5].

В другой работе авторы выявили, что уровень сывороточного СА-125 повышается у больных с перитонитом туберкулезного генеза [6] и нормализуется после проведения специфической антимикробной терапии [7]. Повышенный уровень СА-125 (у 38 из 100 больных с туберкулезом легких) ассоциировался с женским полом (ОШ = 12,5, 95% ДИ: 3,4–45,2), кислотоустойчивостью микобактерий (ОШ = 6,0, 95% ДИ: 1,8–19,7), кавернозным легочным поражением (ОШ = 4,0, 95% ДИ: 1,2–12,9) и вовлечением в процесс обоих легких (ОШ = 9,4, 95% ДИ: 2,2–40,1). На фоне противотуберкулезной терапии уровень СА-125 уменьшался ($p = 0,001$) [8].

Сывороточный уровень СА-125 повышается у больных с системной красной волчанкой при формировании нефротического синдрома с проявлениями асцита или гидроторакса [9]. В другом исследовании авторы зарегистрировали повышенный уровень СА-125 у пациентов с системной

красной волчанкой при наличии серозитов любой локализации [10].

Исследования последних лет посвящены прогностическому значению СА-125 при хронической болезни почек и сердечной недостаточности.

Так показано, что конечная стадия хронической болезни почек ассоциируется с высокой смертностью в результате кардиологических процессов. Т-тропонин и СА-125 являются полезными биомаркерами для определения сердечно-сосудистого прогноза. У пациентов с высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и госпитализаций по любой причине были повышены и уровень СА-125 ($p < 0,03$), и показатель Т-тропонина ($p < 0,001$) [11].

Обследование 110 пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих терапию гемодиализом, в сравнении с группой контроля, куда входили 47 здоровых людей, выявило повышенные значения СА-125 у 40 обследованных. Эти больные имели значительно более низкие уровни сывороточного альбумина, меньшую толщину миокарда левого желудочка и пониженную фракцию выброса, но значительно более высокие уровни пронатрийуретического протеина и большой диастолический диаметр левого желудочка. Величина СА-125 положительно коррелировала с наличием в сыворотке пронатрийуретического протеина ($r = 0,596$, $p < 0,05$) и уровнем С-реактивного белка ($r = 0,439$, $p < 0,05$), а также с диастолическим диаметром левого желудочка ($r = 0,599$, $p < 0,001$) и индексом массы миокарда левого желудочка ($r = 0,378$, $p < 0,05$). Уровень СА-125 отрицательно коррелировал с альбуминемией ($r = -0,513$, $p < 0,05$) и величиной гемоглобина ($r = -0,475$, $p < 0,05$), а также фракцией выброса ($r = -0,878$, $p < 0,0001$). В многомерном статистическом анализе снижение фракции выброса ($p < 0,0001$) и повышение уровня С-реактивного белка ($p = 0,035$) были независимыми предикторами высокого уровня СА-125 во всей группе больных [12]. Величина СА-125 коррелировала с тяжестью сердечной недостаточности и наличием жидкости в полостях [13]. Маркеры Galectin-3 (Gal-3) и СА-125 рассматриваются как прогностически надежные биомаркеры летальных исходов при сердечной недостаточности. Установлено, что у пациентов с острой сердечной недостаточностью Gal-3 сильно ассоциировался с более высоким риском долгосрочной смертности и повторной госпитализацией, но только у пациентов с более высокими значениями СА-125 (выше 67 ЕД/мл) [14].

В процессе проспективного наблюдения за 267 пациентами (184 мужчин, 83 женщины) с острой

декомпенсированной сердечной недостаточностью при использовании мультивариантной модели логистической регрессии, выявлено, что уровень СА-125 выше 48 ЕД/мл при поступлении (ОШ 4,562, 95% ДИ, 1,826–11,398, $P = 0,001$), уровень натрия ($P < 0,001$), креатинина ($P = 0,009$), наличие фибрилляции предсердий ($P = 0,015$) ассоциировались с большей продолжительностью пребывания больного в стационаре. Пациенты с продолжительной госпитализацией имели более высокий уровень СА-125 (в среднем 114 ЕД/мл, с диапазоном 9–298 ЕД/мл), чем больные с более короткой продолжительностью пребывания в стационаре (в среднем 19 ЕД/мл, с диапазоном 3–68, $p < 0,001$) [15].

Ретроспективный анализ выживания после трансплантации сердца показал, что у пациентов с хронической сердечной недостаточностью долгосрочная выживаемость была ниже. Единственным фактором, независимо связанным с долгосрочной смертностью, был уровень СА-125 выше 35 ЕД/мл (ОШ 3,94, 95% ДИ: 1,2–12,82, $p = 0,023$) [16].

На 205 обследованных пациентах продемонстрировано, что уровень СА-125 является прогностическим маркером фибрилляции предсердий при наличии систолической сердечной недостаточности. Уровень СА-125, дилатация правого желудочка, перикардиальный выпот, а также диаметр левого предсердия были ассоциированы в однофакторном анализе с фибрилляцией предсердий. При использовании многофакторного анализа логистической регрессии только повышенный уровень СА-125 являлся маркером отрицательного прогноза при систолической сердечной недостаточности. Согласно анализу кривой ROC оптимальный уровень отсечки СА-125 для прогнозирования фибрилляцией предсердий составлял 91 ЕД/мл со специфичностью 84% и чувствительностью 54% [17].

В течение 10-летнего периода наблюдали за 746 женщинами с исключенными систолической дисфункцией, хроническими воспалительными заболеваниями, хронической обструктивной болезнью легких, фибрилляцией предсердий и неопластическими заболеваниями. Фибрилляция предсердий зарегистрирована у 31 пациентки (4,2%). Уровень СА-125 в этой группе был выше (соответственно $11,4 \pm 6,3$ ЕД/мл и $7,7 \pm 3,2$ ЕД/мл, $p < 0,01$). Статистический анализ регрессии Кокса продемонстрировал, что возраст (ОШ 1,3, 95% ДИ 1,08–1,57, $p < 0,01$) и уровень СА-125 плазмы (ОШ 1,29, 95% ДИ 1,10–1,51, $p = 0,02$) являются независимыми предикторами фибрилляции предсердий у здоровых женщин в период постменопаузы [18].

Заключение

Таким образом, терапевтический опыт мирового сообщества и наш собственный свидетельствует о разнообразии негинекологических причин повышения уровня онкомаркера СА-125. Среди них самыми известными и хорошо изученными является скопление

жидкости разного генеза в полостях – брюшной, плевральной, перикардиальной. Полагаем, что обмен клиническим опытом с обсуждением больных, наблюдающихся у врачей разных специальностей, расширяет наши познания в смежных областях медицины.

Литература | Reference

1. Lee M., Chang M. Y., Yoo H. et al. Clinical Significance of CA125 Level after the First Cycle of Chemotherapy on Survival of Patients with Advanced Ovarian Cancer. *Yonsei Med J.* 2016, vol. 57, no. 3, pp. 580–587.
2. Mc Lemore M. R., Miaskowski C., Lee K. et al. Differences in the Molecular Species of CA125 Across the Phases of the Menstrual Cycle. *Biol Res Nurs*, 2016, vol. 18, no. 1, pp. 23–30.
3. Runyon B. A. AASLD Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology*, 2013, vol. 57, no. 4, pp. 1651–1653.
4. Runyon B. A. Malignancy-related ascites and ascitic fluid humoral tests of malignancy. *J Clin Gastroenterol*, 1994, vol. 18, no. 2, pp. 94–98.
5. Qureshi M. O., Dar F. S., Khokhar N. Cancer Antigen-125 as a marker of ascites in patients with liver cirrhosis. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2014, vol. 24, no. 4, pp. 232–235.
6. Simsek H., Savas M. C., Kadayifci A., Tatar G. Elevated serum CA 125 concentration in patients with tuberculous peritonitis: a case-control study. *Am J Gastroenterol*, 1997, vol. 92, no. 7, pp. 1174–1176.
7. Mas M. R., Cömert B., Sağlamkaya U. et al. CA-125; a new marker for diagnosis and follow-up of patients with tuberculous peritonitis. *Dig Liver Dis*, 2000, vol. 32, no. 7, pp. 595–597.
8. Kim E. S., Park K. U., Song J. et al. The clinical significance of CA-125 in pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*, 2013, vol. 93, no. 2, pp. 222–226.
9. Basaran A., Zafer T. S. Ascites is the primary cause of cancer antigen-125 (CA-125) elevation in systemic lupus erythematosus (SLE) patients with nephrotic syndrome. *Med Hypotheses*, 2007, vol. 68, no. 1, pp. 197–201.
10. Yang Z., Liang Y., Li C., Zhong R. Serum CA125 elevation is independently associated with serositis in SLE patients. *Clin Exp Rheumatol*, 2012, vol. 30, no. 1, pp. 93–98.
11. Moreno J. S., Lépori A. J., Novoa P. et al. High sensitivity T troponin and CA-125 as prognostic biomarkers in patients with end stage renal disease in hemodialysis. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*, 2016, vol. 73, no. 1, pp. 8–14.
12. Yılmaz H., Gurel O. M., Celik H. T. et al. CA 125 levels and left ventricular function in patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis. *Ren Fail*, 2014, vol. 36, no. 2, pp. 210–216.
13. Lockhart C. J., Mc Veigh G. E., Harbinson M. T. Elevated CA 125 and ascites: not always malignancy. *Ir J Med Sci*, 2008, vol. 177, no. 1, pp. 63–66.
14. Núñez J., Rabinovich G. A., Sandino J. et al. Prognostic value of the interaction between galectin-3 and antigen carbohydrate 125 in acute heart failure. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 4, pp. e0122360.
15. Kaya H., Kurt R., Beton O. et al. Cancer Antigen 125 is Associated with Length of Stay in Patients with Acute Heart Failure. *Tex Heart Inst J*, 2017, vol. 44, no. 1, pp. 22–28.
16. Becerra-Muñoz V. M., Sobrino-Márquez J. M., Rangel-Sousa D. et al. Long-term prognostic role of CA-125 in noncongestive patients undergoing a cardiac transplantation. *Biomark Med*, 2017, vol. 1 no. 3, pp. 239–243.
17. Kaya H., Zorlu A., Yucel H. et al. Higher cancer antigen 125 level is associated with the presence of permanent atrial fibrillation in systolic heart failure patients. *Acta Cardiol*, 2016, vol. 71, no. 1, pp. 61–66.
18. Sekiguchi H., Shimamoto K., Takano M. et al. Cancer antigen-125 plasma level as a biomarker of new-onset atrial fibrillation in postmenopausal women. *Heart*, 2017, vol. 103, no. 17, pp. 1368–1373.