© О.С.Олифирова, С.В.Кналян, 2015
УДК 616.441-006-07:547.962.4

О.С.Олифирова, С.В.Кналян

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГАЛЕКТИНА-3 И ТИРЕОГЛОБУЛИНА У БОЛЬНЫХ С УЗЛОВЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кафедра хирургических болезней факультета последипломного образования (зав. — доц. О.С.Олифирова), ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Благовещенск

Ключевые слова: *узлы щитовидной железы, галектин-3, тиреоглобулин, смыв аспирата щитовидной железы, иммуноферментный анализ*

Введение. Несмотря на успехи клинической тиреоидологии, проблемы дифференциальной диагностики и выбора хирургической тактики при узловых образованиях щитовидной железы (ЩЖ) продолжают оставаться актуальными. В настоящее время открылись новые перспективы в диагностике за счет определения опухолеассоциированных маркеров (ОМ) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Исследование содержания ОМ возможно не только в сыворотке крови, но и других биологических средах [1]. Однако информации об исследованиях ОМ методом ИФА в смывах аспирата ЩЖ, полученных при тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии (ТАПБ), нам не встретилось. Есть данные о диагностической значимости исследования тиреоглобулина (ТГ) в смыве из лимфатических узлов при метастазах рака ЩЖ [6, 7]. Следует отметить, что для высокодифференцированного рака ЩЖ (ВДРЩЖ) специфические ОМ пока не предложены. Хотя некоторые ОМ, в частности галектин-3, с большой долей достоверности позволяют диагностировать ВДРЩЖ при иммуноцитохимическом и иммуногистохимическом исследованиях [4, 5]. Поэтому появление галектина-3 для ИФА и изучение его диагностических возможностей, с нашей точки зрения, представляло клинический интерес [2]. Кроме того, в современной литературе упоминается о свойствах ВДРЩЖ интенсивно продуцировать ТГ [8]. Серологическое исследование содержания ТГ не информативно для диагностики ВДРЩЖ, но иммуноцитохимические исследования демонстрируют накопление ТГ в тканях ВДРЩЖ. В связи с чем неоднозначная информация о свойствах ТГ побудила нас к исследованию ТГ методом ИФА в смыве аспирата ЩЖ. По мнению исследователей, основными требованиями, предъявляемыми к ОМ, являются достоверное повышение концентрации при злокачественных опухолях по сравнению с нормой и доброкачественными заболеваниями, свойство стадиезависимости, а также показатели чувствительности ОМ в дифференциальной диагностике рака должны превышать 50%, а специфичности — 90% [1, 3]. Известно, что диагностика III–IV стадий ВДРЩЖ не представляет сложности и может основываться на результатах УЗИ и цитологического исследования. Значительные трудности вызывает диагностика I–II стадий ВДРЩЖ, особенно в тех случаях, когда получен неопределенный цитологический диагноз «фолликулярная опухоль». Учитывая факт диагностической значимости галектина-3 и ТГ при иммуноцитохимическом и иммуногистохимическом исследованиях, мы предположили, что они могли быть информативными при исследовании в смыве аспирата ЩЖ методом ИФА.

Цель — изучить результаты исследования галектина-3 и ТГ в смыве аспирата из ЩЖ и оценить возможность их применения для дифференциальной диагностики узловых форм доброкачественных заболеваний (ДЗЩЖ) и ВДРЩЖ.

Материал и методы. Исследование галектина-3 и ТГ проведено в смыве аспирата из ЩЖ у 80 больных, из

Сведения об авторах:

Олифирова Ольга Степановна (e-mail: olif.oc@mail.ru), *Кналян Софья Владимировна* (e-mail: sofyaknalyan@mail.ru), кафедра хирургических болезней факультета последипломного образования, Амурская государственная медицинская академия, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 75

них 74 (92,5%) женщины и 6 (7,5%) мужчин. Средний возраст (50,4±0,5) лет. После выполнения ТАПБ пункционную иглу (21G), содержащую аспират ЩЖ, промывали двукратно 1 мл изотонического раствора натрия хлорида. Супернатант исследовали методом ИФА с помощью автоматизированного анализатора «Multiscan EX» (Финляндия). Галектин-3 определяли иммуноферментным набором «Human Galectin-3 ELISA» фирмы «Bender MedSystems» (Австрия), предназначенным для исследовательских целей; тиреоглобулин (ТГ) — набором реагентов «ТироидИФА-ТГ» (Россия, Санкт-Петербург). Сравнительную оценку проводили у больных двух групп. В 1-ю группу вошли 37 больных с ВДРЩЖ, а во 2-ю — 43 пациента с узловыми образованиями при ДЗЩЖ. Больные обеих групп не имели значимых различий по полу, возрасту, функциональному состоянию ЩЖ. Структуру ДЗЩЖ составили узловой коллоидный зоб у 25 (58,1%) больных, аденомы ЩЖ — у 16 (37,2%), аутоиммунный тиреоидит — у 2 (4,7%). Согласно классификации по системе TNM (UICC/AJCC, 6-я редакция, 2002 г.), по системе TNM больные с ВДРЩЖ распределились следующим образом: T1N0M0 — у 13, T2N0M0 — у 15 и T3N0M0 — у 9. Папиллярный РЩЖ был у 21 больного, фолликулярный РЩЖ — у 16. Больных с ВДРЩЖ со стадиями T4 или любой T с установленными метастазами не включали в исследование. Для анализа результатов был использован метод ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic) с построением ROC-кривой. Объективную оценку качества ОМ определяли по численному показателю площади под ROC-кривой (AUC — Area Under Curve). Оптимальный диагностический порог выбирали по определенным клиническим требованиям. За критерий выбора принимали максимальную сумму чувствительности и специфичности.

Математическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc.), SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc.), Microsoft Office Excel 2007. Учитывая, что распределение отличалось от нормального, количественные параметры приведены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й — нижний квартиль и 75-й — верхний квартиль). Для анализа различий применяли непараметрические методы: для сравнения независимых выборок — критерий Манна—Уитни, при анализе повторных изменений — критерий Вилкоксона, критерий знаков. Значимость различий качественных показателей определяли с помощью критерия χ^2 и двустороннего точного метода Фишера для четырехпольной таблицы. Степень отличий считали значимой при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Диапазон значений галектина-3 в смыве аспирата из ЩЖ в 1-й группе находился в интервале 0,6–14,7 нг/мл, а во 2-й группе — 0–3,9 нг/мл. Установлено достоверное повышение содержания галектина-3 в смыве аспирата из ЩЖ при ВДРЩЖ [3,7 (процентили 1,1; 12,5] нг/мл по сравнению с ДЗЩЖ — [0,8 (0,2; 1,0)] нг/мл, $p<0,05$. Очевидно, этот факт обусловлен экспрессией галектина-3 непосредственно в ткани опухоли ЩЖ. Результаты исследования галектина-3 показали, что его уровень изменялся в зависимости от стадии инвазии опухоли ЩЖ. Концентрация галектина-3 возрастала от стадии T1 до T3 и составила при стадиях T1 — [1,0 (1,0; 2,0)] нг/мл, T2 — [3,8 (1,0; 13,1)] нг/мл, T3 — [11,4 (4,4; 13,1)] нг/мл. Таким образом, галектин-3 в смыве аспирата ЩЖ имеет свойство стадиезависимости, которое необходимо для онкомаркера. Уровень галектина-3 в смыве аспирата ЩЖ при фолликулярном РЩЖ [4,1 (1,0; 13)] нг/мл достоверно превышал аналогичный показатель при папиллярном РЩЖ [2,7 [1,1; 7,2)] нг/мл, $p<0,05$. Очевидно, при фолликулярном РЩЖ экспрессия галектина-3 более интенсивна. По данным ROC-анализа, диагностический порог галектина-3 установлен на уровне более 1,6 нг/мл. При повышении содержания галектина-3 в смыве аспирата ЩЖ более 1,6 нг/мл считали вероятным ВДРЩЖ. В дифференциальной диагностике ВДРЩЖ чувствительность галектина-3 составила 59,5%, а специфичность — 90,7%. Площадь под кривой AUC — 0,87±0,04, что, согласно экпертной оценке, относится к очень хорошим результатам. Диапазон значений ТГ в смыве аспирата из ЩЖ в 1-й группе был в интервале 84,5–594,6 нг/мл, а во 2-й группе — 7,1–375,5 нг/мл. Уровень ТГ в смыве аспирата из ВДРЩЖ [389,6 (291; 420)] нг/мл) значительно превышал аналогичный показатель ТГ из доброкачественных узлов ЩЖ [122 (70,4; 331,7)] нг/мл, $p<0,05$. Более высокий уровень содержания ТГ, полученный из очага ВДРЩЖ, может быть объяснен способностью опухолевой ткани активно продуцировать ТГ как в ЩЖ, так и метастазах в лимфатических узлах. Выявлена стадиезависимость ТГ в смыве аспирата ЩЖ, что проявлялось возрастанием содержания ТГ по мере прогрессирования опухолевого процесса. При стадии T1 содержание ТГ составило [291,3 (254,5; 389,6)] нг/мл, T2 — [369,9 (329,4; 416,5)] нг/мл, T3 — 379,7 (314; 415,6)] нг/мл. Уровень ТГ не зависел от гистопатологического типа ВДРЩЖ. На основании ROC-анализа, диагностическим порогом считали уровень ТГ более 355,5 нг/мл, при котором зафиксирована максимальная сумма чувствительности и специфичности. В дифференциальной диагностике ВДРЩЖ чувствительность ТГ в смыве аспирата ЩЖ составила 64,9%, а специфичность — 93%. По экспертной шкале для значений AUC (0,85±0,04) результат является очень хорошим. Одновременное повышение уровня галектина-3 и ТГ в смыве аспирата ЩЖ наблюдалось у 40,5% больных.

Выводы. 1. Методом ИФА установлено, что при ВДРЩЖ имеет место значимое увеличение содержания галектина-3 и ТГ в смыве аспирата ЩЖ по сравнению с узловыми формами ДЗЩЖ.

2. Галектин-3 и ТГ, определяемые в смыве аспирата ЩЖ методом ИФА, соответствуют критериям, предъявляемым к онкомаркерам, и могут быть использованы в комплексной дифференциальной диагностике ВДРЩЖ и доброкачественных узловых образований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Камышников В.С. Онкомаркеры: Методы определения, референтные значения, интерпретация тестов: справочник. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 128 с.
2. Олифирова О.С., Кналян С.В., Тальченкова Т.Е. и др. Новые возможности в предоперационной диагностике узловых заболеваний щитовидной железы // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. 2012. № 4. Ч.1. С. 63–67.
3. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. Общие представления о серологических биомаркерах и их месте в онкологии // Практ. онкол. 2011. № 4. С. 147–154.
4. Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Абесадзе И.А. и др. Роль молекулярных маркеров в дифференциальной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы // Клин. и экспер. тиреоидол. 2006. № 2. С. 22–26.
5. Bartolazzi A., Orlandi F., Saggiorato E. et al. Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study // Lancet Oncol. 2008. Vol. 9, № 6. P. 543–549.
6. Mikosinski S., Pomorski L., Oszukowska L. et al. The diagnostic value of thyroglobulin concentration in fine-needle aspiration of the cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer // Endokrynol. Pol. 2006. Vol. 57, № 4. P. 392–395.
7. Persoon A.C., Links T.P., Wilde J. et al. Thyroglobulin (Tg) recovery testing with quantitative Tg antibody measurement for determining interference in serum Tg assays in differentiated thyroid carcinoma // Clin. Chem. 2006. Vol. 52, № 6. P. 1196–1169.
8. Spencer C.A. Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89, № 8. P. 3702–3704.

Поступила в редакцию 19.11.2014 г.

O.S.Olifirova, S.V.Knalyan

RESULTS OF RESEARCH OF GALECTIN-3 AND THYROGLOBULIN IN PATIENTS WITH THYROID NODULES

Amur State Medical Academy of Public Health Ministry of Russian Federation, Blagoveshchensk

An investigation of galectin-3 and thyroglobulin using IFA was conducted in 80 patients. A lavage of aspirate from the thyroid gland was obtained by fine-needle aspiration biopsy. It was stated that significant increase of galectin-3 and thyroglobulin was noted in case of high differentiated thyroid carcinoma in comparison with benign nodules. Galectin-3 and thyroglobulin from the lavage of thyroid gland aspirate could be used as an oncological marker for complex differentiated diagnostics of high differentiated thyroid carcinoma and benign nodules.

Key words: *thyroid nodules, galectin-3, thyroglobulin, lavage of thyroid gland aspirate, immune-enzyme analysis*