

УДК: 616.345-006.03-07:577.15

**ФЕКАЛЬНАЯ M2-ПИРУВАТКИНАЗА — РАННИЙ МАРКЕР ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КИШЕЧНИКА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)****А. И. Ковешников, А. С. Новикова, Д. Д. Россомыхина, П. Н. Боброва, Г. Ю. Ваал***Кафедра госпитальной терапии и профессиональных болезней**ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России, Тверь*

**Аннотация.** В статье представлено клиническое наблюдение пациентки с неспецифическими признаками кишечной диспепсии, в отношении которой предпринята активная канцеропреventивная тактика. Обнаружение повышенного уровня фекальной M2-пируваткиназы (ранний неинвазивный метаболический онкомаркер новообразований кишечника) явилось поводом для настойчивого скрининга новообразований толстой кишки. При колоноскопии выявлен аденоматозный полип слепой кишки с начальными признаками дисплазии эпителия, проведена полипэктомия в пределах неизмененных тканей.

**Ключевые слова:** онкомаркеры, фекальная M2-пируваткиназа, полипы желудочно-кишечного тракта, колоректальный рак.

**FECAL M2-PYRUVATE KINASE — AN EARLY MARKER OF BENIGN INTESTINAL NEOPLASMS (CLINICAL OBSERVATION)****A. I. Koveshnikov, A. S. Novikova, D. D. Rossomakhina, P. N. Bobrova, G. Yu. Vaal***Tver State Medical University*

**Abstract.** The article presents a clinical observation of a patient with nonspecific signs of intestinal dyspepsia, for whom active cancer-preventive tactics were undertaken. The discovery of elevated levels of fecal M2-pyruvate kinase (an early non-invasive metabolic tumor marker of intestinal neoplasms) was the reason for persistent screening of colon neoplasms. Colonoscopy revealed an adenomatous polyp of the cecum with initial signs of epithelial dysplasia, and polypectomy was performed within the unchanged tissue.

**Key words:** tumor markers, fecal M2-pyruvate kinase, gastrointestinal polyps, colorectal cancer.

**Введение**

Диагностика и своевременное лечение облигатных предраковых заболеваний толстой кишки является актуальной проблемой в связи с высокой распространенностью колоректального рака (КРР): ежегодно в России регистрируется 50 тысяч новых случаев заболевания, приводящего к инвалидизации и сокращению продолжительности жизни [1]. По статистике, КРР развивается из аденоматозных полипов, малигнизация которых происходит в среднем в течение 5–10 лет [2].

Полипы — доброкачественные опухолевидные образования, представляющие собой патологическое разрастание железистого эпителия слизистой оболочки кишечника. Также они называются колоректальными полипами. Клиническая картина при полипах желудочно-кишечного тракта, включая полипы толстой кишки, неспецифична. При одиночных полипах в течение длительного времени пациент не предъявляет жалоб, что создает проблему ранней диагностики данного заболевания. Толстокишечные полипы классифицируются как одиночные и групповые, по гистологической картине подразделяются на аденоматозные, гиперпластические, фиброзные и ворсинчатые опухоли (виллезные аденомы) [1, 3].

Наиболее часто полипы обнаруживаются в возрасте 40–60 лет. Причины появления образований многообразны, факторами риска выступают: употребление в пищу рафинированных продуктов, дисбактериоз толстой кишки, сопутствующие заболевания билиарной системы, воспаление и дисплазия структур слизистой оболочки кишки.

Диагностика полипов имеет ряд особенностей. Максимальную диагностическую ценность имеют эндоскопическое исследование толстой кишки (колоноскопия) и анализ кала на фекальный кальпротектин, который является маркером нейтрофильного кишечного воспаления [4].

В диагностике предраковых и злокачественных процессов полезно также определение опухолевой M2-пируваткиназы в кале — онкомаркера, который используется для ранней диагностики и мониторинга опухолей желудочно-кишечного тракта. Тест на пируваткиназу обладает несколькими преимуществами перед другими неинвазивными методами. В ходе исследования выявляют специфичный для опухолевых клеток фермент, что позволяет обнаружить как кровотокающие, так и некровотокающие новообразования. В отличие от анализа кала на скрытую кровь, результат этого теста не зависит от соблюдения диеты и может быть получен

при однократном взятии биоматериала, что гораздо удобнее для пациента. Кроме того, на результат анализа не влияет прием нестероидных противовоспалительных средств и витамина С, наличие гастрита, язвенной болезни, дивертикулеза кишки и геморроя, что практически исключает ложноположительные результаты [5, 6].

**Цель исследования:** анализ клинического случая больного с аденоматозными полипами толстого кишечника и вариантов их ранней диагностики с использованием онкомаркера опухолевой М2-пируваткиназы.

### Материал и методы исследования

Для анализа использованы данные амбулаторной карты пациентки, наблюдавшейся в поликлинике ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Тверь после стационарного обследования с 05.09 по 12.09.2022 г.

### Клиническое наблюдение

Женщина, 57 лет, поступила в гастроэнтерологический стационар ГБУЗ ОКБ с жалобами на метеоризм, чувство тяжести в нижних отделах живота, эпизоды чередования закрепления и послабления стула. Указанные жалобы нарастали в течение года.

В анамнезе хронический гастрит, в 2022 г. проведен неполный курс эрадикации *Helicobacter pylori*, аппендэктомия, дважды выполнялась лапаротомия по поводу резекции яичника и удаления маточной трубы. Наследственный, лекарственный анамнез не отягощен. Контакта с инфекционными больными не было.

При объективном исследовании отмечено: кожные покровы нормальной окраски и влажности. Язык влажный, слегка обложен налётом белого цвета. Живот симметричный, участвует в акте дыхания, мягкий, чувствительный в околопупочной области, при пальпации выявляется отчетливый метеоризм. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень по краю рёберной дуги. Селезёнка не пальпируется.

В процессе инструментального и лабораторного обследования обнаружены следующие результаты.

При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости патологии не выявлено.

Показатели клинического и биохимического анализов крови в пределах нормы.

Эзофагогастродуоденоскопия — неэрозивный эзофагит, гастропатия.

При проведении КТ органов брюшной полости выявлена дивертикулярная болезнь толстой кишки с локализацией дивертикулов в сигмовидной кишке без визуализации в толстой кишке новообразований.

Выявлено повышение уровня фекальной М2-пируваткиназы (9 Ед/мл при норме 0–4 Ед/мл).

Неспецифический характер предъявляемых пациенткой жалоб, отсутствие при проведении стандартных инструментальных и лабораторных исследований выраженной органической патологии, но повышенный уровень фекальной М2-пируваткиназы потребовали проведения дополнительных исследований.

Колоноскопия при тотальном осмотре выявила дивертикулез сигмовидной кишки; эпителиальное новообразование с усиленным сосудистым рисунком на

широком основании в куполе слепой кишки. Произведена эндоскопическая полипэктомия.

*Гистологическое исследование биоптата из новообразования слепой кишки: тубулярная аденома с дисплазией эпителия низкой степени (материал взят полностью, содержит фрагмент ткани серого цвета округлой формы диаметром 0,5 см — опухоль толстой кишки в пределах неизменной ткани с подлежащим подслизистым слоем с гиперплазией крипт, дисплазией эпителия низкой степени, полиморфно-клеточной воспалительной инфильтрацией).*

По результатам обследования установлен диагноз: Аденоматозный полип слепой кишки, дисплазия 1 степени. Эндоскопическая полипэктомия. Дивертикулярная болезнь толстой кишки, неполная ремиссия. Гастроэзофагеальный рефлюкс с неэрозивным эзофагитом. Хронический гастродуоденит, *H. pylori* не ассоциированный, обострение.

Пациентке была рекомендована лечебно-профилактическая диета с исключением жареного, копчёного, грубой клетчатки, дрожжевых продуктов; питание дробное 4–5 раз в день; предпочтительный способ приготовления пищи — запекание, отваривание, тушение. Медикаментозное лечение эзомеразолом по 40 мг/сут 2 месяца, висмута трикальцием дигидратом 480 мг/сут 2–3 недели, тримебутином по 600 мг/сут 3 недели. Было рекомендовано проведение 7-дневных курсов невосстанавливающего антибиотика рифаксимина по 800 мг/сут каждые 6–12 месяцев, а также курсов пробиотиков, содержащих бифидобактерии и лактобактерии в капсулах.

В качестве способа мониторинга состояния кишки рекомендован эндоскопический контроль с проведением колоноскопии через 1 год после полипэктомии, в дальнейшем ежегодное исследование уровня фекальной М2-пируваткиназы, при его повышении — проведение колоноскопии.

### Обсуждение клинического наблюдения

Опухолевая М2-пируваткиназа представляет собой димер одной из изоформ фермента пируваткиназы, участвующего в реакции гликолиза. В нормальных клетках он присутствует в небольших количествах в виде мономера, в опухолевых же клетках вырабатываются значительные концентрации фермента в виде димера (М2-пируваткиназа). Высокая концентрация фермента гликолиза обеспечивает энергетические затраты активно размножающихся опухолевых клеток. При развитии предраковых заболеваний и рака толстой кишки М2-пируваткиназа может быть обнаружена в кале, что позволяет использовать его как онкомаркер [7, 8].

Раковый эмбриональный антиген (РЭА) — еще один онкомаркер рака толстой кишки, он представляет собой крупный гликопротеин, по структуре напоминающий иммуноглобулины, синтезирующийся клетками толстой кишки. Показано, что РЭА играет определенную роль в стимуляции опухолевого роста, инвазии и метастазировании [9].

Повышение уровня РЭА характерно для рака толстой кишки. При этом высокий уровень РЭА чаще наблюдается на поздних стадиях заболевания и/или

при наличии крупной опухоли. На ранних стадиях заболевания уровень РЭА, как правило, соответствует норме. Следует также отметить, что примерно в 15 % случаев крупных опухолей толстой кишки уровень РЭА также остается в норме [4].

В отличие от РЭА, М2-пируваткиназа позволяет не только диагностировать злокачественные заболевания на поздних стадиях, но и доброкачественные новообразования (полипы).

В норме содержание фермента незначительное, однако при развитии опухолевых процессов может значительно возрасти, что определяет диагностическую значимость фекальной М2-пируваткиназы.

Исследование уровня фекальной М2-пируваткиназы показано пациентам с симптомами КРР, а также при неспецифических жалобах на хронические боли в животе, запоры, патологические примеси в кале и т.д. [10]. Концентрация М2-пируваткиназы в кале увеличивается пропорционально росту опухоли.

В представленном клиническом наблюдении у женщины с неспецифической кишечной диспепсией, вполне объяснимой с учетом имеющейся дивертикулярной болезни ободочной кишки, факт более чем двукратного повышения уровня фекальной М2-пируваткиназы дал основания для настойчивого скрининга новообразований толстой кишки, выявившего в итоге тубулярную аденому слепой кишки с дисплазией эпителия. Проведенная ей эндоскопическая полипэктомия в пределах неизменной ткани кишки и назначенная динамическая колоноскопия через год представляют собой действенную стратегию канцеропревенции КРР.

### Заключение

Таким образом, исследование уровня фекальной М2-пируваткиназы может быть использовано для определения стадии и прогноза заболевания, а также для оценки показаний к проведению колоноскопии и сроков ее выполнения. Положительный результат теста позволяет предположить наличие новообразования толстого кишечника, но не устанавливает окончательный диагноз. Для подтверждения диагноза пациенты с повышенным уровнем онкомаркера должны быть направлены на дополнительные лабораторные и инструментальные исследования.

Несмотря на большую диагностическую ценность, это исследование не является заменой колоноскопии, которая по-прежнему остается «золотым стандартом» при подозрении на колоректальный рак.

На современном этапе оказания помощи пациентам с одиночными полипами толстой кишки методом выбора является эндоскопическая полипэктомия как действенная профилактика колоректального рака.

### Список источников / References

1. Семионкин Е. И. Колопроктология: учебное пособие. Москва : ИД Медпрактика; 2004 : 234.
2. Филлипс Р. К. С. Колоректальная хирургия. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2009 : 352.
3. Медведев М. Н., Самсонова И. В., Голубцов В. В. Патогистологические особенности полипов желудка. Вестник ВГМУ. 2008; 3: 24-27. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogistologicheskie-osobennosti-polipov-zheludka> (дата обращения: 10.07.2023).
4. Клинические рекомендации. Колопроктология / под ред. Ю. А. Шельгина. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2015 : 528.
5. Сотников В. Н., Разживина А. А., Веселов В. В. Колоноскопия в диагностике заболеваний толстой кишки. Санкт-Петербург : «Экстрапринт»; 2006 : 280.
6. Борсук А. Д., Малаева Е. Г. Тактика ведения пациентов с колоректальными полипами. Проблемы здоровья и экологии. 2011; 27 (1) : 76–80. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/taktika-vedeniya-patsientov-s-kolorektalnymi-polipami> (дата обращения: 10.07.2023).
7. Kalantari H., Khodadoostan M., Yaran M., Tavakoli A. Diagnostic Value of Pyruvate Kinase Isoenzyme Type M2 in Colon Cancer Proven with Colonoscopy. Adv Biomed Res. 2020; 9 : 76. doi: 10.4103/abr.abr\_91\_20
8. Bond A. D., Burkitt M. D., Sawbridge D., Corfe B. M., Probert C.S. Correlation between Faecal Tumour M2 Pyruvate Kinase and Colonoscopy for the Detection of Adenomatous Neoplasia in a Secondary Care Cohort. J Gastrointest Liver Dis. 2016; 25(1) : 71–77. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.251.m2p
9. Shapiro M., Scapa E. Elevated carcinoembryonic antigen (CEA) levels in a patient with no malignancy. Hepatogastroenterology. 2000; 47 (31): 163–164.
10. Cruz A., Carvalho C.M., Cunha A., Crespo A., Iglesias A., Garcia-Nimo L., Freitas P.P., Cubiella J. Faecal Diagnostic Biomarkers for Colorectal Cancer. Cancers (Basel). 2021; 13 (21) : 5568. doi: 10.3390/cancers13215568

*Ковешников Александр Игоревич (контактное лицо) — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4; Тел. 8-960-710-13-84; alexkoveshnikov77@mail.ru*

*Поступила 13.08.2023.*