

УДК: 616.24-006.6:616-006.6-008.6:612.1

АКТИВНІСТЬ ЛУЖНОЇ ФОСФАТАЗИ ЯК МАРКЕР ПАРАНЕОПЛАСТИЧНОГО РЕВМАТОЛОГІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА РАК ЛЕГЕНІ

Лисенко С. А., Мельник А. В., Церковнюк Р. Г.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

* Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер

Вінниця, Україна

Ключові слова: лужна фосфатаза, паранеопластичний ревматологічний синдром, рак легені, протипухлинне лікування.

Вступ

Згідно даних національного канцер-реєстру середній світовий показник захворюваності на рак легені на 100 тис. населення в 2010 році складав 21,9, смертності – 16,9 на 100 тис. населення. В Україні показники захворюваності (2010 рік: 38,1 на 100 тис. населення) та смертності (29,5 відповідно) традиційно вищі загальносвітових. Щороку в Україні діагностується близько 16,4 тис. нових випадків раку легені (2011 рік), водночас помирає близько 13,1 тис. хворих. За даними ВООЗ в Європі щодня від раку легені помирає близько 300 хворих. У 70% пацієнтів рак легені вдається виявити лише у III-IV стадії захворювання [5].

Діагностика раку легені на ранніх стадіях багато в чому залежить від виявлення не лише типових симптомів первинної пухлини, але й симптомів різноманітних паранеопластичних синдромів, які супроводжують розвиток новоутворення [7]. Одним із найбільш чистих паранеопластичних синдромів в клінічній симптоматиці раку легені є ревматологічний, яскраві прояви якого дають можливість завчасно діагностувати пухлинний процес у легенях [8, 9]. А своєчасне радикальне лікування основного захворювання часто призводить до регресії ревматичних розладів [6].

Цікавими та надзвичайно актуальними в даній ситуації постають зміни різних лабораторних параметрів крові, які можна використати в якості діагностичних маркерів, як раку легені, так і паранеопластичного ревматологічного синдрому. Одним із таких параметрів може виступити визначення активності лужної фосфатази в сироватці крові.

Як відомо, лужна фосфатаза бере участь в обміні фосфорної кислоти, розщеплюючи її від органічних сполук, в каталізі процесу гідролізу фосфорних ефірів у лужному середовищі та сприяє транспорту фосфору в організмі. Найвищий рівень вмісту лужної фосфатази – в кістковій тканині, печінці, слизовій оболонці кишечника, в плаценті та молочній залозі під час лактації [2]. Даний маркер існує в 2 ізоформах, причому в дитячому віці в сироватці переважає кісткова, а в дорослому – печінкова її ізоформа. Сироваткова лужна фосфатаза, яка вимірюється в клінічних умовах у дорослих, являє собою приблизно рівну суміш печінкових та кісткових ізоферментів. Фермент є асоційованим з мембранами остеобластів, бере участь у позаклітинному руйнуванні пірофос-

фату, що є інгібітором відкладення фосфату кальцію. Підвищення активності лужної фосфатази спостерігається при раковій підшлунковій залозі та раковій нирки, при метастазах різних пухлин у кістки [1, 3, 4].

Отже, достатньо актуальними є дослідження активності лужної фосфатази при раковій легені, особливо при наявності паранеопластичного ревматологічного синдрому, на фоні застосування різних методів спеціальної терапії.

Метою роботи була порівняльна оцінка зміни активності лужної фосфатази в крові у хворих на рак легені з паранеопластичним ревматологічним синдромом під впливом різних методів протипухлинного лікування.

Матеріали і методи

В дослідження включено 171 хворий на рак легені, які знаходились на лікуванні у Вінницькому обласному клінічному онкологічному диспансері протягом 2011–2012 років.

Досліджувані хворі розподілені на дві групи (табл. 1). Перша – 95 (55,6%) хворих на рак легені без проявів паранеопластичного ревматологічного синдрому. Друга – 76 (44,4%) пацієнтів на рак легені із симптоматикою даного паранеопластичного синдрому. Серед всіх хворих було 146 (85,4%) чоловіків та 25 (14,6%) жінок. Пацієнти досліджуваного контингенту були віком від 40 до 74 років.

В залежності від проведеного протипухлинного лікування всі хворі поділялись так.

79 пацієнтів (46,2% по відношенню до загальної кількості хворих) – ті, яким виконано хірургічне лікування в об'ємі радикальних операцій. З них 43 (45,3% по відно-

Таблиця 1

Розподіл хворих на рак легені по різновиду проведеного лікування

Проведене протипухлинне лікування	Групи хворих	
	Рак легені без паранеопластичного ревматологічного синдрому (перша група)	Рак легені з паранеопластичним ревматологічним синдромом (друга група)
Хірургічне	43 (45,3%)	36 (47,4%)
Консервативне	29 (30,5%)	30 (39,5%)
Без лікування	23 (24,2%)	10 (13,1%)
Всього	95 (100%)	76 (100%)

шенню до всіх хворих в даній дослідній групі) та 36 (47,4%) хворих в першій та другій групах відповідно.

Інші 59 (34,5%) хворих – ті, яким проведено курси поліхіміотерапії або променева терапія, тобто спеціальне консервативне лікування. Зокрема, серед них, в першій групі – 29 (30,5%), в другій – 30 (39,5%) осіб відповідно.

І насамкінець, 33 (19,3%) пацієнти, які не отримали ніякого протипухлинного лікування, так як у них було діагностовано запущений пухлинний процес або виявлено протипоказання до основних методів лікування: 23 (24,2%) та 10 (13,1%) хворих в першій та другій групах відповідно.

Забір крові здійснювався в стандартних умовах – з 8 до 9 годин ранку, натще, після нічного голодування, з ліктьової вени за допомогою вакутейнерів в пробірці Vacuette (Greiner Bio-One, Австрія) без антикоагулянтів. Сироватку та ЕДТА-плазму отримували центрифугуванням крові при 1500 g 15 хв при 18–22°C. Для біохімічних та імуноферментних досліджень аліквоти сироватки та плазми відбирали в мікропробірці Ерпендорф і до проведення досліджень зберігали при -20°C.

Після морфологічної постановки діагнозу у всіх хворих проводився базовий забір крові. Він здійснювався в стандартних умовах – з 8 до 9 годин ранку, натще, після нічного голодування, з ліктьової вени за допомогою вакутейнерів в пробірці Vacuette (Greiner Bio-One, Австрія) без антикоагулянтів. Сироватку крові отримували центрифугуванням крові при 1500 g 15 хв при 18–22°C. В подальшому аліквоти сироватки відбирали в мікропробірці Ерпендорф і до проведення досліджень зберігали при -20°C.

Для оцінки зміни досліджуваних показників у динаміці виконувався повторний забір крові через 1 місяць від початку протипухлинного лікування (хірургічне, хіміотерапевтичне, променева терапія).

Активність лужної фосфатази в сироватці крові визначали кінетичним методом з використанням стандартних наборів фірми Філісіт-Діагностика, Україна. Лужна фосфатаза каталізує перенесення фосфатної групи від п-нітрофенілфосфату на діетаноламін в лужному середовищі, що супроводжується вивільненням п-нітрофенолу. Кількість п-нітрофенолу, що утворюється за одиницю часу, пропорційно активності ферменту і визначається за зміною оптичної густини розчину при довжині хвилі 405 нм. Всі дослідження були проведені на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

Для порівняльного аналізу визначених середніх значень активності лужної фосфатази до і після лікування використовували параметричний t-критерій Ст'юдента. Критичний рівень значущості, з яким порівнювали досягнутий рівень значущості досліджуваного показника, у нашому дослідженні приймали рівним за 0,05.

Подальшу статистичну оцінку отриманих даних проводили з використанням пакетів програмного забезпечення "MS Excel XP' 2007" та "Biostat".

Результати та обговорення

При дослідженні базового вмісту активності лужної фосфатази в сироватці крові хворих на рак легені без проявів паранеопластичного ревматологічного синдрому встановлено, що у даної групи хворих цей показник відповідав нормі та дорівнював 99,8±4,24 U/л (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив проведеного лікування та наявності паранеопластичного ревматологічного синдрому на активність лужної фосфатази у крові хворих на рак легені

Методи протипухлинного лікування	Активність лужної фосфатази, U/л	
	Хворі на рак легені без паранеопластичного ревматологічного синдрому	Хворі на рак легені з паранеопластичним ревматологічним синдромом
Вихідні значення до початку лікування	99,8±4,24	285±8,59*
Хірургічне лікування	До лікування	100±6,36
	Через 1 місяць	115±6,87
Консервативне лікування	До лікування	105±8,36
	Через 1 місяць	135±8,96**
Без лікування	Вихідні значення	95,0±7,60
	Через 1 місяць	128±7,96*

Примітка: * – p<0,01 відносно відповідної групи до лікування
** – p<0,05 відносно відповідної групи до лікування

Як видно із таблиці 2, вихідне значення досліджуваного параметру крові (активність лужної фосфатази) у хворих на рак легені з наявністю ревматологічної паранеоплазії до початку лікування складало 285±8,59 U/л. Отже, ми бачимо, що у даної групи пацієнтів активність лужної фосфатази була значно вищою нормальних значень. Також даний показник був достовірно вищим – у 2,86 рази (p<0,01) у хворих з симптоматикою паранеопластичного ревматологічного синдрому, ніж у хворих без даного синдрому.

Аналізуючи вплив методів лікування на активність лужної фосфатази у сироватці крові хворих з раком легені без проявів паранеопластичного ревматологічного синдрому (перша група) було виявлено такі тенденції (табл. 2). Зокрема, проведення радикальних оперативних втручань у хворих першої групи призводило до недостовірних розбіжностей між активністю даного маркера до початку лікування (100±6,36 U/л) та через 1 місяць після операції (115±6,87 U/л).

З'ясувалось, що консервативне протипухлинне лікування у даної когорти пацієнтів призводило до не значно вираженого підвищення активності лужної фосфатази в сироватці крові (ріст показника у 1,29 рази: з 105±8,36 U/л до 135±8,96 U/л, p<0,05).

Також було встановлено, що у хворих на рак легені без проявів ревматологічної паранеоплазії, які не отримали ніякого спеціального протипухлинного лікування, активність лужної фосфатази достовірно підвищувалася в динаміці. Відповідно ріст складав 1,35 рази – з 95,0±7,60 U/л до 128±7,96 U/л (p<0,01).

При аналізі показників активності лужної фосфатази у хворих першої групи в динаміці через 1 місяць видно, що

даний маркер знаходиться в діапазоні нормальних значень. Це підтверджує те, що у всіх хворих даної групи були відсутні ознаки паранеопластичного ревматологічного синдрому.

Оцінюючи вплив різних методів протипухлинного лікування на активність лужної фосфатази у сироватці крові у хворих з раком легені з проявами паранеопластичного ревматологічного синдрому (друга група) встановлено такі зміни (табл. 2). Значне зниження активності даного показника є достатньо цікавим у пацієнтів цієї групи на фоні проведення радикальної операції: із $279 \pm 13,8$ У/л до $113 \pm 5,2$ У/л, тобто у 2,47 рази ($p < 0,01$).

Проведення консервативної протипухлинної терапії у хворих другої групи, призводило до підвищення активності лужної фосфатази в 1,36 рази ($p < 0,01$) в динаміці: із $283 \pm 13,0$ У/л до $384 \pm 14,0$ У/л.

В підгрупі хворих на рак легені з проявами ревматологічної паранеоплазії, які не отримали ніякого спеціального лікування реєструвалось більш виражене підвищення досліджуваного маркера через 1 місяць від постановки діагнозу. Так, активність лужної фосфатази у даних хворих без будь-якого лікування виросла у 1,7 рази ($p < 0,01$): із $321 \pm 21,3$ У/л до $545 \pm 30,0$ У/л.

Отримані нами дані свідчать, що лише під впливом хірургічного лікування у хворих на рак легені із симптоматикою паранеопластичного ревматологічного синдрому на відміну від аналогічних хворих без даного синдрому, спостерігається суттєве зниження активності лужної фосфатази по відношенню до їх первинного рівня. Під впливом консервативного лікування та без будь-якого протипухлинного лікування відбувається достовірне підвищення активності досліджуваного маркера в динаміці, яскраво виражене у хворих на рак легені з наявністю паранеопластичного ревматологічного синдрому.

Висновки.

1. Доведено, що активність лужної фосфатази може слугувати достовірним маркером паранеопластичного ревматологічного синдрому у хворих на рак легені.

2. Зареєстрована виражена підвищена активність лужної фосфатази у 2,86 рази у хворих на рак легені з ревматологічним синдромом на відміну від хворих без даного синдрому, зміна якої в динаміці чітко корелює із подальшим розвитком цієї паранеоплазії.

3. Хірургічне лікування, проведене у хворих на рак легені з проявами паранеопластичного ревматологічного синдрому,

супроводжується достовірним зниженням активності лужної фосфатази у 2,47 рази та веде до регресу симптомів даного синдрому; спеціальне консервативне лікування – до підвищення її активності у 1,36 рази, що свідчить про стабільність симптоматики ревматологічного синдрому; відсутність будь-якого протипухлинного лікування поєднується із підвищенням активності лужної фосфатази у 1,7 рази та прогресом проявів ревматологічної паранеоплазії.

Перспективи подальших розвідок у даному напрямку. Планується дослідження віддалених результатів протипухлинного лікування хворих на рак легені з паранеопластичним ревматологічним синдромом в залежності від зміни активності лужної фосфатази.

Рецензент: д.мед.н., професор Щепотін І.Б.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Використання внутрішньоартеріальної терапії у пацієнтів з механічною жовтяницею / І. Є. Сєдаков, Р. В. Іценко, І. І. Атабеков [та ін.] // Новоутворення. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 121–126.
2. Голотюк В. В. Морфо-функціональний стан печінки та його корекція при обструктивній непрохідності ободової кишки в клініці та експерименті / В. В. Голотюк // Шпитальна хірургія. – 2002. – №1. – С. 65–69.
3. Ковальчук Л. Я. Лужна фосфатаза у хворих з обтураційною жовтяницею / Л. Я. Ковальчук, В. І. Максимлюк, І. І. Смачило // Медична хімія. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 45–46.
4. Попович Г. Б. Гістоензимохімічні та біохімічні особливості печінки та нирок при гострій гемічній гіпоксії / Г. Б. Попович // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2007. – Т. 6, №. 2. – С. 36–39.
5. Щепотін І. Б. Бюллетень національного канцерреєстру України / І. Б. Щепотін. – К., 2012. – №13. – 116 с.
6. Characteristics and survival of 26 patients with paraneoplastic arthritis / J. Morel, V. Deschamps, E. Toussiroit [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – V. 67. – P. 244–247.
7. Enck R. E. Paraneoplastic syndromes / R. E. Enck // Am. J. Hosp. Palliat. Care. – 2004. – V. 21. – № 2. – P. 85–86.
8. Maria J. Rheumatic diseases and malignancy – is there an association? / J. Maria, A.I. David // Scand. J. Rheumatol. – 2001. – V.30. – P. 185–8.
9. Mitnick H. J. Paraneoplastic rheumatic syndromes / H. J. Mitnick // Curr. Rheumatol. Rep. – 2000. – V. 2. – P. 163–170.

**АКТИВНОСТЬ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ
КАК МАРКЕР ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКОГО
РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОГО СИНДРОМА
У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО**

Лысенко С. А., Мельник А. В., Церковнюк Р. Г.

*Винницкий национальный медицинский
университет им. Н.И. Пирогова
Винницкий областной клинический
онкологический диспансер
Винница, Украина*

Резюме. Исследовано активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови 171 больного раком легкого на фоне противоопухолевого лечения, среди которых 76 (44,4%) пациентов с симптоматикой ревматологической паранеоплазии. Доведено, що активність щелочной фосфатазы может служить достоверным маркером паранеопластического ревматологического синдрома у больных раком легкого. Установлено, что активность щелочной фосфатазы у больных раком легкого с данным синдромом в 2,86 раза выше, чем у пациентов без синдрома и потенциально изменяется в зависимости от проведенного лечения (оперативное – падение показателя в 2,47 раза, консервативное и без лечения – повышение в 1,36 и 1,7 раза соответственно). Значит, хирургическое лечение рака легких ведет к обратному развитию проявлений паранеопластического ревматологического синдрома, консервативное противоопухолевое лечение – к стабильности его симптоматики, а отсутствие какого-либо специального лечения сочетается с прогресированием ревматологической паранеоплазии.

Ключевые слова: щелочная фосфатаза, паранеопластический ревматологический синдром, рак легкого, противоопухолевое лечение.

**ACTIVITY OF ALKALINE PHOSPHATASE
AS A MARKER OF PARANEOPLASTIC
RHEUMATOLOGICAL SYNDROME IN LUNG
CANCER PATIENTS**

Lysenko S. A., Melnik A. V., Tserkovniuk R. G.

*National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsa
Vinnitsa Regional Clinical Oncological Hospital
Vinnitsa, Ukraine*

Summary. The activity of alkaline phosphatase was investigated in the blood serum of 171 patients with lung cancer who were under treatment for cancer, of which 76 (44.4%) patients were with paraneoplastic rheumatological symptoms. It was found that the activity of alkaline phosphatase can serve as a reliable marker of rheumatological paraneoplastic syndrome in patients with lung cancer. It was found that the activity of alkaline phosphatase in lung cancer patients with this syndrome is 2.86 times higher than in patients without symptoms and drastically changes depending on the treatment (operative – the decrease in the index by 2.47 times, during conservative or without treatment – increase by 1.36 and 1.7 times, respectively). Hence, the surgical treatment of lung cancer leads to suppression of manifestations of paraneoplastic rheumatological syndrome, during conservative anti-tumor treatment – to stabilization of the symptoms, and if there is no specific treatment it leads to progression of the given syndrome.

Key words: alkaline phosphatase, paraneoplastic rheumatological syndrome, cancer, lung cancer treatment.