

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ ЛІКУВАННЯ НА ДИНАМІКУ БІОХІМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА РАК ЛЕГЕНІ З ПАРАНЕОПЛАСТИЧНИМ РЕВМАТОЛОГІЧНИМ СИНДРОМОМ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця)

* Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер (м. Вінниця)

Дослідження за темою дисертації проведено в рамках планової науково-дослідної роботи кафедри променевої діагностики, променевої терапії та онкології Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова на тему «Клініко-морфологічні аспекти діагностики, лікування та реабілітації хворих на злоякісні новоутворення», № держ. реєстрації 0104U002842.

Вступ. На сьогодні рак легені є однією із найпоширеніших форм злоякісних новоутворень у світі. У багатьох країнах Європейського Союзу, США, а також в Україні рак легені займає 1 місце в загальній структурі захворюваності та смертності від злоякісних пухлин дорослого (після 30-ти років) чоловічого населення [7].

Відомо, що з раком легені пов'язана велика кількість паранеопластичних синдромів [13]. Дані синдроми визначають як клініко-лабораторні зрушення, що виникають при наявності злоякісної пухлини і обумовлені неспецифічними реакціями зі сторони різних органів і систем або ектопічною продукцією пухлиною біологічно активних речовин [6]. У клінічній практиці досить часто при ракові легені паранеопластичний синдром маніфестує з ревматологічних проявів, так званий паранеопластичний ревматологічний синдром (ПНРС) [10, 11]. Вважається, що в основі ПНРС лежать гіперергічні імунозапальні реакції реакінового, імунотоксичного типу [8, 9]. Цікавими в даній ситуації постають зміни різних біохімічних параметрів крові, особливо прозапального характеру.

Одними із основних медіаторів запалення є С-реактивний білок (СРБ) та серомукоїд, які відносяться до індукторів гострої фази та прозапальних «триггерів». СРБ, зокрема, активує систему комплексу, стимулює імунні реакції, приймає участь у взаємодії Т- і В-лімфоцитів [2, 3]. Його рівень відображає інтенсивність запального процесу і контроль за ним важливий для моніторингу перебігу захворювання [4].

Як відомо, виявлення ревматоїдного фактора (РФ) є одним із діагностичних критеріїв ревматоїдного артриту. Так рівень РФ в сироватці крові підвищується у більш як 70% хворих ревматоїдним

артритом, відіграючи важливу роль у формуванні позасуглобової симптоматики [12]. Інший біохімічний маркер, антистрептолізин-О (АСЛ-О), – є лабораторним маркером ревматизму та здебільшого застосовується для диференційної діагностики ревматизму та ревматоїдного артриту (в другому випадку ріст АСЛ-О значно менший) [1].

Отже і виявлення змін таких маркерів, як СРБ, серомукоїду, РФ та АСЛ-О у хворих на рак легені з проявами ПНРС, складає особливу актуальність в оцінці застосованих різних методів лікування.

Мета дослідження – вивчення та порівняльний аналіз впливу різних методів спеціального лікування на вміст РФ, АСЛ-О, СРБ та серомукоїду у хворих на рак легені з ПНРС.

Об'єкт і методи дослідження. У дослідження залучено 182 хворих на рак легені, які знаходились на лікуванні у торакальному відділенні Вінницького обласного клінічного онкологічного диспансеру. Всі хворі були розподілені на дві дослідних групи (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл хворих на рак легені в залежності від проведеного лікування

Проведене лікування	Характеристика груп хворих	
	Рак легені з ПНРС (1-ша дослідна група)	Рак легені без ПНРС (2-га дослідна група)
Спеціальне хірургічне	36 (45%)	43 (42,2%)
Спеціальне консервативне	30 (37,5%)	29 (28,4%)
Без спеціального лікування	10 (12,5%)	23 (22,5%)
Відмови	4 (5%)	7 (6,9%)
Всього	80 (100%)	102 (100%)

Перша дослідна група – 80 хворих на рак легені з симптомами ПНРС. Друга дослідна група – 102 пацієнти із раком легені без ПНРС.

В залежності від проведеного лікування всі хворі також поділялись на три підгрупи:

– пацієнти, яким виконано спеціальне хірургічне лікування (радикальна операція): в першій – 36

(45% по відношенню до всіх хворих в даній дослідній групі), в другій – 43 (42,2%) відповідно;

– хворі, які отримали спеціальне консервативне (хіміотерапевтичне або променеве лікування): в першій групі – 30 (37,5%), в другій – 29 (28,4%) відповідно;

– пацієнти, яким не проведено ніякого спеціального лікування, так як виявлено протипокази до основних методів лікування: в першій групі – 10 (12,5%) хворих, в другій – 23 (22,5%) відповідно.

Перед початком спеціального лікування (радикальна операція, курс хіміотерапії, променева терапія) проводився первинний забір крові у всіх хворих. Він здійснювався в стандартних умовах – з 8 до 9 годин ранку, натщесерце, 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 г при 18-22°C протягом 15 хв. В подальшому аліквоти сироватки та плазми відбирали в мікропробірки Eppendorf та до проведення досліджень зберігали при -20°C.

Для оцінки зміни досліджуваних показників у динаміці повторний забір крові виконувався через 1 місяць від початку лікування. 11 пацієнтам (4 (5%) з першої та 7 (6,9%) з другої групи) не було проведено повторного забору, так як вони після первинної постановки діагнозу відмовились від запропонованого спеціального лікування.

Вміст РФ та СРБ у плазмі крові визначали імуноферментними методами з використанням комерційних наборів фірми ELISA, EUROIMMUN, Німеччина та "hsCRP ELISA" ("DRG", США) у відповідності до інструкцій фірм-виробників. Вміст серомукоїду в крові оцінювали уніфікованим методом [5]. Вміст антистрептолізину-О в сироватці крові визначали напівкількісним методом (Філісіт-Діагностика, Україна). Всі дослідження проведені на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

Для порівняння середніх кількісних показників двох дослідних груп та показників до і після лікування використовували параметричний t-критерій Ст'юдента. Критичний рівень значущості, з яким порівнювали досягнутий рівень значущості кожного досліджуваного показника, у нашому дослідженні приймали рівним 0,05. Подальшу статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програмного забезпечення "MS Excel XP" та "Biostat".

Результати досліджень та їх обговорення. При дослідженні базового вмісту біохімічних параметрів крові хворих на рак легені без проявів ПНРС, встановлено, що вміст РФ дорівнював 12,2±0,44 нг/л, СРБ – 5,05±0,16 мг/л, серомукоїду – 0,185±0,005 од. опт. щільності, АСЛ-О – <200 од/мл (**табл. 2**). Аналізуючи дані показники видно, що вміст РФ, АСЛ-О відповідають нормі, незначно підвищеними є лише рівні СРБ та серомукоїду.

Первинний вміст досліджуваних прозапальних маркерів крові хворих на рак легені з наявністю

Таблиця 2

Вміст ревматоїдного фактору, антистрептолізину-О, С-реактивного білку та серомукоїду у крові хворих на рак легені (M±m)

Показник	Характеристика груп хворих	
	Рак легень з ПНРС (1-ша дослідна група), n = 80	Рак легень без ПНРС (2-га дослідна група), n = 102
РФ, од/мл	13,2±0,42	12,2±0,44
АСЛ-О, од/мл	< 200	< 200
СРБ, мг/л	9,01±0,18*	5,05±0,16
Серомукоїд, од. опт. щільності	0,258±0,006*	0,185±0,005

Примітка: * – p<0,01 відносно другої дослідної групи

ПНРС складав: РФ – 13,2±0,42 нг/л, СРБ – 9,01±0,18 мг/л, серомукоїд – 0,258±0,006 од. опт. щільності, АСЛ-О – <200 од/мл. Отже з **таблиці 2** видно, що у хворих на рак легені з проявами ПНРС рівні РФ та АСЛ-О не відрізняються від аналогічних показників у хворих другої дослідної групи та відповідають нормі. Це свідчить про те, що у хворих першої дослідної групи можна виключити поєднання раку легені з ревматоїдним артритом (при даній патології РФ підвищений) та з ревматизмом (АСЛ-О підвищений) при наявності істинного паранеопластичного ревматологічного синдрому. А рівень прозапальних маркерів СРБ та серомукоїду був достовірно вищий на 78,4% (p<0,01) та на 39,5% (p<0,01) відповідно у хворих першої групи на відміну від хворих другої дослідної групи.

Аналізуючи вплив методів лікування на вміст медіаторів запалення у крові хворих з раком легені з проявами ПНРС було виявлено такі зміни (**табл. 3**). Так, рівні РФ та АСЛ-О достовірно не змінювались в динаміці та не залежали від методів спеціального лікування.

Вміст СРБ в плазмі крові хворих на рак легені з наявністю ПНРС, яким проведено хірургічне лікування становив: до початку лікування – 9,29±0,30 мг/л та достовірно зменшувався на 46,3% (p<0,01) до 6,35±0,28 мг/л через 1 місяць після операції. Також і вміст серомукоїду у цих хворих суттєво зменшувався на 35% (p<0,01): до початку лікування він складав – 0,270±0,008 од. опт. щільності та через 1 місяць – 0,200±0,005 од. опт. щільності відповідно.

У хворих першої дослідної групи, які підлягали консервативному лікуванню було встановлено (**табл. 3**), що рівень СРБ в плазмі крові від початкового рівня (8,73±0,25 мг/л) достовірно збільшувався на 43,2% (p<0,01), і через 1 місяць після його початку складав – 12,5±0,28 мг/л. Одночасно і вміст серомукоїду в крові хворих даної підгрупи в динаміці лікування також достовірно збільшувався – на 30,2% (p<0,01): з 0,248±0,009 до 0,323±0,008 од. опт. щільності.

Таблиця 3

Вміст ревматоїдного фактору, антистрептолізину-О, С-реактивного білку та серомукоїду у крові хворих на рак легені з проявами ПНРС на тлі лікування (M±m)

Показник	Хірургічне лікування, n = 36		Консервативне лікування, n = 30		Без лікування, n = 10	
	До лікування	Через 1 місяць	До лікування	Через 1 місяць	Вихідні дані	Через 1 місяць
РФ, од/мл	12,9±0,66	14,3±0,61	13,1±0,64	14,0±0,59	15,3±1,13	17,2±0,77
АСЛ-О, од/мл	< 200	< 200	< 200	< 200	< 200	< 200
СРБ, мг/л	9,29±0,30	6,35±0,28*	8,73±0,25	12,5±0,28*	9,22±0,63	13,9±0,51*
Серомукоїд, од. опт. щільності	0,270±0,008	0,200±0,005*	0,248±0,009	0,323±0,008*	0,255±0,017	0,357±0,013*

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

Таблиця 4

Вміст ревматоїдного фактору, антистрептолізину-О, С-реактивного білку та серомукоїду у крові хворих на рак легені без ПНРС на тлі лікування (M±m)

Показник	Хірургічне лікування, n = 43		Консервативне лікування, n = 29		Без лікування, n = 23	
	До лікування	Через 1 місяць	До лікування	Через 1 місяць	Вихідні дані	Через 1 місяць
РФ, од/мл	12,8±0,68	13,8±0,63	12,4±0,83	13,2±0,79	11,5±0,91	12,8±0,81
АСЛ-О, од/мл	< 200	< 200	< 200	< 200	< 200	< 200
СРБ, мг/л	5,18±0,24	5,81±0,26	5,02±0,29	6,84±0,24*	4,92±0,39	6,99±0,40*
Серомукоїд, од. опт. щільності	0,187±0,007	0,205±0,007	0,189±0,009	0,235±0,007*	0,180±0,010	0,245±0,009*

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

В підгрупі хворих на рак легені з проявами ПНРС, які не отримали ніякого спеціального лікування (табл. 3) реєструвалось більш виражене підвищення як рівня СРБ, так і рівня серомукоїду в динаміці. Зокрема, вміст СРБ підвищувався з 9,22±0,63 мг/л до 13,9±0,51 мг/л, тобто на 50,8% (p<0,01); серомукоїду – з 0,255±0,017 до 0,357±0,013 од. опт. щільності, тобто на 40% (p<0,01).

При аналізі впливу різних методів лікування на вміст досліджуваних біохімічних параметрів у хворих з раком легені без ПНРС встановлено. Рівні РФ та АСЛ-О достовірно не залежали ні від методів спеціального лікування, ні від наявності лікування взагалі, та не змінювалися в динаміці через 1 місяць (табл. 4). Проведення радикальних оперативних втручань у хворих другої дослідної групи призводило до недостовірних розбіжностей між вмістом СРБ та серомукоїду до початку лікування та через 1 місяць після операції. З'ясувалось, що консервативне спеціальне лікування (табл. 4) у хворих на рак легені без ПНРС призводило до достовірного підвищення рівня СРБ в плазмі крові на 36,3% (p<0,01): з 5,02±0,29 мг/л (базовий рівень) до 6,84±0,24 мг/л (через 1 місяць після початку лікування). Слід відзначити, що і вміст серомукоїду у цих хворих суттєво збільшувався на 24,3% (p<0,01) в динаміці лікування (0,189±0,009 та 0,235±0,007 од. опт. щільності відповідно).

Також було встановлено, що у хворих на рак легені без проявів ПНРС, які не отримали ніякого спеціального лікування (табл. 4) достовірно підвищувався вміст прозапальних медіаторів СРБ та серомукоїду в динаміці. Так первинний рівень СРБ в

плазмі крові цих хворих складав 4,92±0,39 мг/л, та через 1 місяць без лікування – 6,99±0,40 мг/л, тобто збільшувався на 42,1% (p<0,01). А рівень серомукоїду підвищувався на 36,1% (p<0,01): з 0,180±0,010 до 0,245±0,009 од. опт. щільності.

Отримані нами дані свідчать, що лише під впливом хірургічного лікування у хворих на рак легені з проявами ПНРС на відміну від аналогічних хворих без даного синдрому, спостерігається суттєве зниження рівнів маркерів запалення СРБ і серомукоїду по відношенню до їх первинних значень. Під впливом консервативного лікування та без будь-якого спеціального лікування відбувається достовірне підвищення рівнів СРБ та серомукоїду в динаміці, яскраво виражене у хворих на рак легені з наявністю ПНРС.

Висновки.

1. Нормальні рівні РФ та АСЛ-О в крові хворих на рак легені можуть слугувати чіткими критеріями диференційної діагностики ПНРС від інших ревматичних захворювань та не залежать від методів спеціального лікування і не змінюються в динаміці.

2. У хворих на рак легені з проявами ПНРС спостерігаються достовірно вищі рівні прозапальних маркерів СРБ і серомукоїду (на 78,4% та 39,5% відповідно) на відміну від аналогічних показників у хворих без даного синдрому.

3. Проведення радикальної операції у пацієнтів на рак легені з ПНРС веде до достовірного зниження в динаміці рівня СРБ на 46,3% та серомукоїду на 35%, що підтверджує у них регрес ревматологічних проявів.

4. Достовірно збільшення вмісту медіаторів запалення СРБ і серомукоїду у хворих на рак легені з

ПНРС на фоні проведення консервативної терапії на 43,2% та 30,2% та без будь-якого спеціального лікування – на 50,8% та 40%, свідчить про прогресування клінічних проявів ревматологічного синдрому та їх залежність від проведеного лікування.

Перспективи подальших досліджень. Планується вивчення залежності віддалених результатів спеціального лікування хворих на рак легені з ПНРС від зміни рівнів РФ, СРБ, серомукоїду та АСЛ-О.

Список літератури

1. Бідненко С. І. Мікробіологічні аспекти розвитку ревматоїдного артриту / С. І. Бідненко, О. Б. Лютко, С. І. Герасименко // Український ревматологічний журнал. – 2007. – Т. 30, № 4. – С. 59-63.
2. Вельков В. В. С-реактивний білок в лабораторній діагностиці гострого запалення і оцінці ризику судинної патології / В. В. Вельков // Лабораторна діагностика. – 2007. – Т. 42, № 4. – С. 53-68.
3. Кармазина И. С. Некоторые показатели белкового обмена на ранних стадиях опухолевого роста / И. С. Кармазина // Світ медицини та біології. – 2008. – № 4. – С. 84-88.
4. Копельян Н. М. Динаміка С-реактивного білку у слині та крові у хворих на генералізований парадонтит / Н. М. Копельян // Перспективи медицини та біології. – 2011. – Т. 3, № 1. – С. 32-34.
5. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / Под ред. проф. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
6. Федорів Я. М. Паранеопластичні реакції як маркери пухлинних процесів / Я. М. Федорів // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2008. – Т. 41, № 1. – С. 60-64.
7. Щепотін І. Б. Бюллетень національного канцер-реєстру України / І. Б. Щепотін. – К., 2012. – №13. – 116 с.
8. Bernatsky S. Malignancy and autoimmunity / S. Bernatsky, R. Ramsey-Goldman, A. Clarke // Curr. Opin. Rheumatol. – 2006. – V. 18. – P. 129-134.
9. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies / M. Abu-Shakra, D. Buskila, M. Ehrenfeld [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2001. – V. 60. – P. 433-441.
10. Dabrowska-Zimoń A. A review of paraneoplastic rheumatic syndromes / A. Dabrowska-Zimoń, M. Brzosko // Ann. Acad. Med. Stetin. – 2006. – V. 52, № 2. – P. 17-22.
11. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes / V. Racanelli, M. Prete, C. Minoia [et al.] // Autoimmun. Rev. – 2008. – V. 7. – P. 352-358.
12. Rheumatoid factor is the major predictor of increasing severity of radiographic erosions in rheumatoid arthritis: results from the Norfolk Arthritis Register Study, a large inception cohort / M. Bukhari, M. Lunt, B. J. Harrison [et al.] // Arthritis Rheum. – 2002. – V. 46, № 4. – P. 906-912.
13. Thomas L. Management of paraneoplastic syndromes in lung cancer / L. Thomas, Y. Kwok, M. J. Edelman // Curr. Treat. Options Oncol. – 2004. – V. 5, № 1. – P. 51-62.

УДК 616.24-006.6-08:616-006.6-008.6:612.1

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ ЛІКУВАННЯ НА ДИНАМІКУ БІОХІМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА РАК ЛЕГЕНІ З ПАРАНЕОПЛАСТИЧНИМ РЕВМАТОЛОГІЧНИМ СИНДРОМОМ

Лисенко С. А., Дроненко В. Г., Скрильов В. В.

Резюме. Досліджено вміст маркерів запалення у крові 182 хворих на рак легені (з них – 80 з проявами ПНРС) на тлі спеціального лікування. Доведено, що рівні РФ та АСЛ-О не залежать від наявності ПНРС, від методів лікування і не змінюються в динаміці. Спостерігаються достовірно вищі рівні СРБ і серомукоїду (на 78,4% та 39,5%) у хворих на рак легені з ПНРС на відміну від аналогічних значень у хворих без даного синдрому, які знижуються після радикальної операції (на 46,3% та 35%) та підвищуються після консервативної терапії (на 43,2% та 30,2%) та без лікування (на 50,8% та 40%).

Ключові слова: рак легені, паранеопластичний ревматологічний синдром, маркери запалення, спеціальне лікування.

УДК 616.24-006.6-08:616-006.6-008.6:612.1

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ЛЕЧЕНИЯ НА ДИНАМИКУ БИОХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО С ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИМ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Лысенко С. А., Дроненко В. Г., Скрылев В. В.

Резюме. Исследовано уровень маркеров воспаления в крови 182 больных раком легкого (из них – 80 с проявлениями ПНРС) на фоне специального лечения. Доказано, что уровни РФ и АСЛ-О не зависят от наличия ПНРС, от методов лечения и не изменяются в динамике. Наблюдаются достоверно выше уровни СРБ и серомукоида (на 78,4% и 39,5%) у больных раком легкого с ПНРС по сравнению с аналогичными значениями у больных без даного синдрома, которые снижаются после радикальной операции (на 46,3% и 35%) и повышаются после консервативной терапии (на 43,2% и 30,2%) и также без лечения (на 50,8% и 40%).

Ключевые слова: рак легкого, паранеопластический ревматологический синдром, маркеры воспаления, специальное лечение.

UDC 616.24-006.6-08:616-006.6-008.6:612.1

Comparative Analysis of Effect of Treatment on Dynamic Biochemical Parameters of Blood in Lung Cancer Patients with Manifestations of Paraneoplastic Rheumatological Syndrome

Lysenko S. A., Dronenko V. G., Skrylev V. V.

Summary. Research on levels of inflammatory markers in the blood of 182 lung cancer patients (of them – 80 with manifestations PNRS) on background of special treatment. Proved, that levels of rheumatoid factor and antistreptolysin-O does not depend upon PNRS and methods of treatment, and does not change in dynamics. In lung cancer patients with PNRS the levels of C-reactive protein and serumucoid are significantly increased (by 78. 4% and 39. 5%) when compared with similar values in patients without PNRS. These levels of C-reactive protein and serumucoid are reduced after surgery (by 46. 3% and 35%) and increased after conservative therapy (by 43. 2% and 30. 2%) and also increased without treatment (by 50. 8% and 40%).

Key words: lung cancer, paraneoplastic rheumatological syndrome, inflammatory markers, special treatment.

Стаття надійшла 3.11.2012 р.

Рецензент – проф. Скрипник І. М.