

УДК 617.547-006-07(045)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872017230-34>

## **Динаміка біохімічних та імунохімічних показників у хворих на злоякісні та доброякісні пухлини грудного та поперекового відділів хребта**

**М. О. Корж, В. О. Радченко, Ф. С. Леонтьєва, В. О. Куценко, Б. М. Шевцов, А. І. Попов**

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків

*The problem of early diagnosis of neoplasm of the spine remains relevant. One of the most sensitive diagnostic tests for bone tumors is the determination of biochemical and immunochemical markers in the blood serum of patients. Objective: to study biochemical markers and blood serum cytokines that reflect the state of different types of metabolism and the dynamics of the inflammatory reaction in patients with primary tumors of the thoracic and lumbar spine and metastases of extra vertebral tumors to the spine. Methods: blood and immunochemical study of blood serum of 45 patients with primary benign and malignant tumors of the thoracic and lumbar spine of different histological structure, as well as metastases in the vertebral bodies with carcinoma of the extravertebral localization and 11 conditionally healthy middle-aged people. The dynamics of biochemical parameters of carbohydrate, protein and lipid metabolism, as well as serum levels of anti-inflammatory interleukins IL-1 $\beta$  and IL-6, and procalcitonin were evaluated. Results: a significantly higher content of IL-1 $\beta$ , IL-6 and procalcitonin in the blood serum of patients with metastases of different carcinomas in the vertebrae and primary malignant tumors was found in comparison with benign tumors. A significantly higher level of alkaline phosphatase activity was established in patients with primary malignant neoplasms of the thoracic and lumbar spine and metastases in the vertebrae. Conclusions: variations in the content of IL-1 $\beta$ , IL-6, and procalcitonin may indicate the stimulation of the inflammatory focus around the tumor and largely reflect their problastic effect. Activation of alkaline phosphatase in patients with primary malignant neoplasms and metastases in the vertebra is probably a confirmation of compensatory activation of osteosynthesis in response to oncogenic osteolysis. Key words: primary spinal tumors, metastases in the vertebrae, biochemical and immunochemical markers.*

*Проблема ранней диагностики новообразований позвоночника остается актуальной. Одним из чувствительных диагностических тестов для костно-суставной онкологии является определение биохимических и иммунохимических маркеров в сыворотке крови больных. Цель: изучить биохимические маркеры и цитокины сыворотки крови, отражающие состояние разных видов обмена и динамику воспалительной реакции, у больных с первичными опухолями грудного и поясничного отделов позвоночника и метастазами (МТС) опухолей внепозвоночных локализаций в позвонки. Методы: проведено био- и иммунохимическое исследование сыворотки крови 45 больных с первичными доброкачественными и злокачественными опухолями грудного и поясничного отделов позвоночника разной гистологической структуры, а также МТС в тела позвонков карцином внепозвоночной локализации и 11 условно здоровых лиц среднего возраста. Оценена динамика биохимических показателей углеводного, белкового и липидного обменов, а также уровней содержания в сыворотке крови противовоспалительных интерлейкинов — ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, прокальцитонина. Результаты: выявлено достоверно большее содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и прокальцитонина в сыворотке крови больных с МТС различных карцином в позвонки и первичными злокачественными опухолями по сравнению с доброкачественными. Установлен достоверно высший уровень активности щелочной фосфатазы у пациентов с первичными злокачественными новообразованиями грудного и поясничного отделов позвоночника и МТС в позвонки. Выводы: колебания содержания ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и прокальцитонина могут свидетельствовать о стимуляции воспалительного очага вокруг опухоли и в значительной степени отражать их пробластомное действие. Активация щелочной фосфатазы у пациентов с первичными злокачественными новообразованиями и МТС в позвонки является, вероятно, подтверждением компенсаторной активации остеосинтеза в ответ на онкогенный остеолитизис. Ключевые слова: первичные опухоли позвоночника, метастазы в позвонки, биохимические и иммунохимические маркеры.*

**Ключові слова:** первинні пухлини хребта, метастази у хребці, біохімічні й імунохімічні маркери

## Вступ

Анатомічні та функціональні особливості хребта, значні статико-динамічні навантаження на окремі його сегменти обумовлюють виникнення різноманітних патологічних станів (наслідки аномалій розвитку, гормональні та метаболічні порушення, остеопороз, деформівний остоз, остеомієліт, туберкульоз, новоутворення, кісти та пухлиноподібні захворювання тощо), що призводять до порушення його будови та функції [7].

Новоутворення хребта є досить важкою патологією проте порівняно з іншими вертеброгенними захворюваннями її діагностують набагато рідше. За даними авторів, новоутворення хребта різної гістологічної будови та метастази в хребці пухлин позахребтової локалізації становлять 4–7 % новоутворень скелета [2, 5]. Але, попри невелику частку, пухлини хребта створюють найбільші труднощі як під час діагностики, так і лікування [6]. Первинні пухлини виникають безпосередньо у хребцях або в суміжних тканинах із подальшим втягненням кісткових структур у патологічний процес і становлять від 4 до 15 % усіх новоутворень хребта [9].

У діагностиці новоутворень тканин опорно-рухової системи (остеосарком, хондросарком, фібросарком тощо), зокрема пухлинних процесів хребта, часто виникають проблеми під час інтерпретації результатів інструментальних досліджень, особливо в разі малого обсягу ураження та на початкових стадіях розвинення. Такі труднощі пов'язали також із відсутністю у багатьох медичних закладах сучасних високотехнологічних діагностичних приладів [1].

Клінічно доцільним і додатковим лабораторним методом ранньої діагностики пухлинного ураження кісток могло б стати визначення концентрації біохімічних та імунологічних маркерів у сироватці крові хворих, які дають змогу кількісно оцінити ступінь кісткової резорбції та перебіг перифокальної запальної реакції у процесі росту пухлини [3, 9].

Сьогодні лабораторно-аналітична складова діагностики пухлин хребта недостатньо висвітлена в науковій літературі. Відсутні чіткі та загальноприйняті алгоритмовані діагностичні системи, засновані на біохімічних та імунологічних маркерах.

*Мета роботи:* дослідити деякі біохімічні маркери і цитокіни, які відображають стан різних

видів обміну та динаміку запальної реакції у хворих на первинні пухлини поперекового та грудного відділів хребта та метастатичні ураження хребців.

## Матеріал та методи

Матеріалом для дослідження лабораторно-діагностичних показників була сироватка крові 45 пацієнтів (чоловіків та жінок віком від 18 до 72 років), які перебували на стаціонарному лікуванні та в яких діагностовано локалізовані форми доброякісних пухлин хребта, остеосарком, хондросарком, фібросарком, плазмоцитарних мієлом, гігантоклітинних пухлин хребта, а також метастатичні ураження його тканин у разі дисемінованих форм карцином позахребтової локалізації. Усіх обстежених розподілили на три групи: 1-ша (14 осіб) з первинними злоякісними новоутвореннями хребта (ураження хребців грудного і поперекового відділів хребта та крижової кістки) різної гістологічної структури; 2-га (16) — з метастазами у хребці карцином і аденокарцином позахребтових локалізацій; 3-тя (15) — із доброякісними пухлинами хребта різної гістологічної структури. Також обстежено групу 11 умовно здорових людей зрілого віку без онкологічної та ортопедичної патології, запальних, інфекційних, алергічних захворювань.

Для оцінювання стану метаболізму в пацієнтів усіх груп проведено біохімічні дослідження з використанням таких показників сироватки крові: загального білка, глікопротеїнів, фосфору,  $\beta$ -ліпопротеїнів, кальцію, концентрацій сечовини, креатиніну та холестеролу, активності амінотрансфераз, кислої та лужної фосфатаз [4], рівня хондроїтинсульфатів. Дослідження цитокінової регуляції та активності запальної реакції проводили шляхом визначення вмісту в сироватці крові інтерлейкінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 і прокальцитоніну за допомогою фотометричного методу на імуноферментному мікропланшетному аналізаторі «ERBA Lisa Scan EM» із використанням стандартних наборів реактивів для імуноферментного аналізу.

Для встановлення вірогідних відмінностей під час аналізу цифрових показників застосовано статистичні розрахунки результатів досліджень із використанням прикладного пакета Statsoft Statistica 6.0 for Windows та методу варіаційної статистики Fisher & Student. Щодо змісту досліджень цієї роботи було прийняте позитивне рішення комітетом із біоетики

ДУ «ІПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН» (протокол № 131 від 16.06.2014).

### Результати та їх обговорення

Згідно з поставленою метою роботи оцінено стан білково-вуглеводного, азотистого, мінерального (фосфорно-кальцієвого) і ліпідного обмінів, активності деяких ферментів та імунологічних маркерів. Результати їх визначень наведено в табл. 1 і 2.

Як бачимо з табл. 1, вміст у сироватці крові онкологічних хворих загального білка, показників азотистого обміну (креатиніну і сечовини), рівнів

кальцію та фосфору, холестеролу, активності амінотрансфераз вірогідно не відрізнялись від величин, отриманих у практично здорових осіб.

Концентрація  $\beta$ -ліпопротеїнів була підвищеною в пацієнтів із метастазами у хребці карцином та аденокарцином позахребтових локалізацій порівняно з іншими групами (від 34 до 36,2 %), що свідчить про необхідність подальшого поглибленого дослідження стану показників ліпідного обміну в таких хворих.

У пацієнтів із метастатичними ураженнями хребців спостерігали вірогідне збільшення рівня активності кислої фосфатази.

Таблиця 1

Біохімічні показники сироватки крові хворих із пухлинами хребта і метастазами у хребці злоякісних пухлин позахребтової локалізації

Група пацієнтів	Біохімічний показник											
	загальний білок, г/л	кальцій, ммоль/л	$\beta$ -ліпо-протеїни, г/л	холестерол, ммоль/л	фосфор, ммоль/л	Трансаміназа		креатинін, мкмоль/л	сечовина, ммоль/л	лужна фосфатаза, У/л	кисла фосфатаза, У/л	хондрогісульфати, г/л
						АлАТ, У/л	АсАТ, У/л					
Із метастазами у хребці, n = 16	72,55 ± 1,61	2,37 ± 0,03	7,16 ± 0,60 *	4,80 ± 0,37	1,39 ± 0,07	25,57 ± 2,48	26,90 ± 1,61	86,83 ± 6,74	3,94 ± 0,25	366,04 ± 44,04 **	6,02 ± 0,77 **	0,178 ± 0,017 **
Із первинними доброякісними пухлинами, n = 15	75,10 ± 1,53	2,42 ± 0,03	5,76 ± 0,51	4,95 ± 0,42	1,42 ± 0,12	24,97 ± 2,70	25,75 ± 1,98	76,95 ± 5,07	4,08 ± 0,29	217,73 ± 16,64	4,07 ± 0,45	0,106 ± 0,012 *
Із первинними злоякісними пухлинами, n = 14	73,15 ± 1,52	2,38 ± 0,03	5,52 ± 0,49	4,30 ± 0,23	1,59 ± 0,10	19,56 ± 2,11	24,00 ± 1,85	79,60 ± 4,97	4,44 ± 0,34	390,70 ± 18,20 **	4,43 ± 0,53	0,170 ± 0,02 **
Умовно здорові особи, n = 11	78,10 ± 1,40	2,51 ± 0,04	5,69 ± 0,24	4,97 ± 0,20	1,46 ± 0,12	24,5 ± 3,80	22,3 ± 3,08	75,25 ± 5,12	4,17 ± 0,31	165,50 ± 11,05	3,75 ± 0,21	0,076 ± 0,004

\*  $p < 0,01$  порівняно з групою умовно здорових осіб.

\*\*  $p < 0,01$  — із групою хворих на доброякісні пухлини.

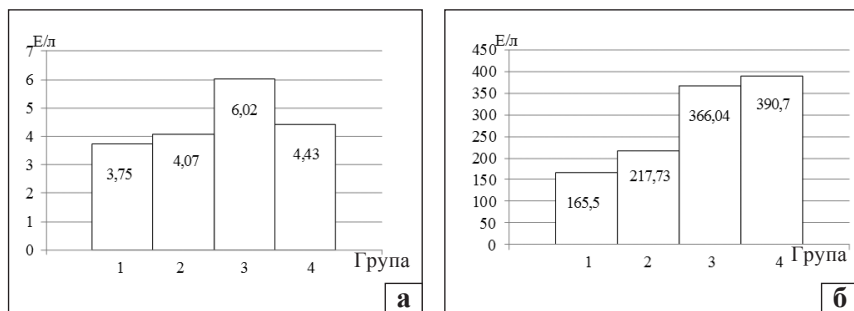
Таблиця 2

Динаміка показників інтенсивності запальної реакції в пацієнтів із пухлинами хребта й умовно здорових осіб

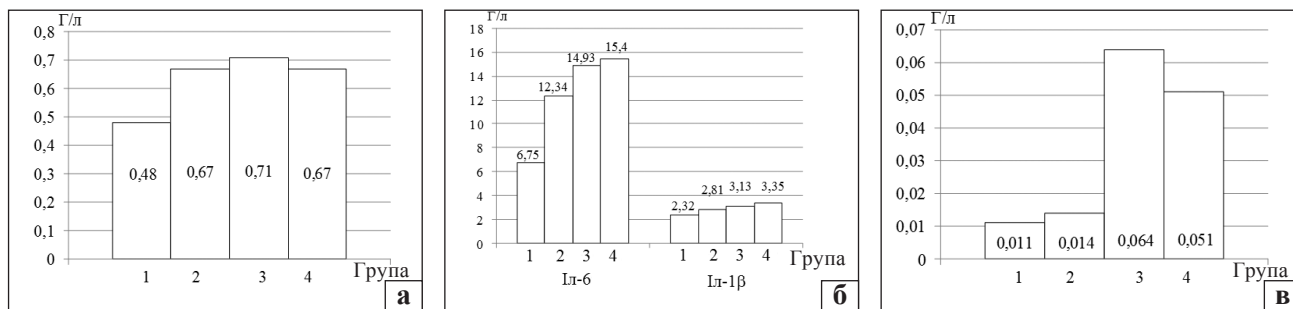
Група обстежених	Показник			
	глікопротеїни, г/л	ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	ІЛ-6, пг/мл	прокальцитонін, нг/мл
Із метастазами у хребці, n = 16	0,71 ± 0,05 *	3,13 ± 0,32 **	14,93 ± 0,97 *	0,064 ± 0,009 **
Із первинними доброякісними пухлинами, n = 15	0,62 ± 0,05 *	2,81 ± 0,41	12,34 ± 1,02 *	0,014 ± 0,002
Із первинними злоякісними пухлинами, n = 14	0,67 ± 0,06 *	3,35 ± 0,34 **	15,40 ± 1,27 *	0,051 ± 0,007 **
Умовно здорові особи, n = 11	0,48 ± 0,03	2,32 ± 0,25	6,75 ± 0,78	0,011 ± 0,002

\*  $p < 0,01$  порівняно з групою умовно здорових осіб.

\*\*  $p < 0,01$  — із групою хворих на доброякісні пухлини.



**Рис. 1.** Діаграма активності кислій (а) та лужної (б) фосфатази у сироватці крові хворих із пухлинами хребта (1 — умовно здорові, 2 — доброякісні пухлини, 3 — із метастазами у хребці, 4 — злоякісні пухлини)



**Рис. 2.** Діаграма вмісту глікопротеїнів (а), ІЛ-1β і ІЛ-6 (б), прокальцитоніну (в) у сироватці крові онкохворих із пухлинами хребта (1 — умовно здорові, 2 — доброякісні пухлини, 3 — із метастазами у хребці, 4 — злоякісні пухлини)

Порівнюючи показники представників інших груп (від 35,8 до 60,5 %), які відображують більшу інтенсивність остеолізу в осіб із метастазами (табл. 1, рис. 1, а). Рівень активності лужної фосфатази був вірогідно вищим у пацієнтів із метастазами в хребці та з первинними злоякісними новоутвореннями порівняно зі здоровими особами (табл. 1, рис. 1, б). Оскільки добре відомо, що лужна фосфатаза є маркером активації остеокластів, то виявлена кінетика рівня активності цього ферменту ймовірно є відображенням компенсаторної активації біосинтезу кісткової тканини в пацієнтів у відповідь на онкогенний остеолізис.

У процесі дослідження динаміки біохімічних показників сироватки крові онкологічних хворих найбільш вираженими виявилися коливання значень концентрації такого важливого показника білково-вуглеводного обміну як хондроїтинсульфати. Величини їхнього вмісту в пацієнтів із первинними злоякісними новоутвореннями та метастатичними ураженнями хребців були вірогідно вищими за показниками в практично здорових осіб (відповідно в 1,25 і 1,31 раза) та у хворих на доброякісні пухлини хребта (відповідно на 58,5 і 65,4 %). Це свідчить про більшу інтенсивність остеолітичного процесу в пацієнтів зі злоякісними пухлинами та метастатичними ураженнями.

У сироватці крові пацієнтів цих груп і практично здорових осіб визначено також вміст важливих показників інтенсивності запальної реакції.

Як видно з табл. 2, а також рис. 2, а, величини вмісту глікопротеїнів у сироватці крові пацієнтів вірогідно відрізнялись від їх рівня в практично здорових людей. Подібною була картина динаміки концентрацій ІЛ-6: найвищі значення отримані в пацієнтів із первинними злоякісними пухлинами різних відділів хребта (табл. 2, рис. 2, б).

Аналіз наведених результатів дослідження вмісту в сироватці онкологічних хворих та умовно здорових осіб ІЛ-1β і прокальцитоніну показав, що їхні концентрації у хворих із метастазами та первинними злоякісними новоутвореннями хребта були вірогідно вищими, ніж у пацієнтів з доброякісними пухлинами і умовно здорових осіб (рис. 2, б, в відповідно).

## Висновки

ІЛ-1β і ІЛ-6 є класичними цитокінами, які забезпечують формування та підтримання осередку гострого та хронічного запалення. Прокальцитонін є яскравим маркером гострого і хронічного запалення. Виявлена кінетика ІЛ-1β і ІЛ-6 характеризується вірогідним збільшенням їхнього вмісту в сироватці хворих із метастазами у хребці та пацієнтів із первинними пухлинами порівняно з доброякісними, що може свідчити як про стимуляцію функціонування запального осередку

навколо пухлини, так і значною мірою може вказувати на їхню пробластомну дію.

Виявлені зміни величин активності кислотої фосфатази в сироватці крові свідчили про вірогідне посилення інтенсивності остеолізу в осіб із метастатичними ураженнями хребців порівняно з пацієнтами інших досліджуваних груп. Отримані показники збільшення активності лужної фосфатази в пацієнтів із первинними злоякісними новоутвореннями та метастазами у хребці є, ймовірно, відображенням компенсаторної активації остеогенезу у відповідь на онкогенний остеолізис.

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

### Список літератури

1. Биохимические маркеры ремоделирования костной ткани в онкологии / Н. С. Сергеева, В. В. Тепляков, В. А. Державин [и др.] // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. — 2012. — № 2. — С. 103–108.
2. Воронович И. Р. Современные принципы лечения осложненных повреждений позвоночника / И. Р. Воронович, Л. А. Пашкевич : тр. V Всесоюз. съезда травматологов-ортопедов. — М., 1990. — Ч. 1. — С. 195–200.
3. Ермакова И. П. Биохимические маркеры обмена костной ткани и их клиническое применение / И. П. Ермакова // Лаборатория. — 2001. — № 3. — С. 3–5.
4. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика : Справочник в 2 т. Т. 2 / В. С. Камышников. — 2-е изд. — Минск : Интерпрессервис, 2003. — 463 с.
5. Любимова Н. В. Маркеры костного ремоделирования: общие представления и клиническое значение при поражении скелета у онкологических больных / Н. В. Любимова, Н. И. Кушлинский // Вопросы онкологии. — 2001. — Т. 47, № 1. — С. 18–33.
6. Філіпенко В. А. Вертебретомія у лікуванні деструктивних захворювань та ускладнених ушкоджень хребта : автореф. ... дис. д-ра мед. наук / В. А. Філіпенко. — Харків, 1995. — 46 с.
7. Gelb D. E. Bening tumors of the spine / D. E. Gelb, K. H. Bridwell // The Textbook of spinal surgery / Eds. K. H. Bridwell, R. L. Dewald. — 2nd edition. — Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 1997. — P. 1959–1978.
8. Sama A. A. Spinal tumors [web source] / A. A. Sama, F. P. Girardi, F. P. Cammisa. — 2016. — Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1267223-overview#a5>.
9. Serum tartrate-resistant acid phosphatase is a specific and sensitive marker of bone resorption / J. M. Haleen, S. I. Alatalo, A. J. Janckila [et al.] // Clin. Chem. — 2001. — Vol. 47 (3). — P. 597–600.

Стаття надійшла до редакції 27.02.2017

## DYNAMICS OF BIOCHEMICAL AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH MALIGNANT AND BENIGN TUMORS OF THE THORACIC AND LUMBAR SPINE

M. O. Korzh, V. O. Radchenko, F. S. Leontyeva, V. O. Kutsenko, B. M. Shevtsov, A. I. Popov

Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology, Kharkiv, Ukraine

✉ Mykola Korzh, MD, Prof. in Orthopaedics in Traumatology: [mykola.korzh47@gmail.com](mailto:mykola.korzh47@gmail.com)

✉ Volodymyr Radchenko, MD, Prof. in Orthopaedics in Traumatology: [volod56@ukr.net](mailto:volod56@ukr.net)

✉ Frieda Leontyeva, PhD in Biol. Sci. : [alwisia@i.ua](mailto:alwisia@i.ua)

✉ Volodymyr Kutsenko, MD: [VladimirKutsenko@mail.ru](mailto:VladimirKutsenko@mail.ru)

✉ Bogdan Shevtsov, PhD: [Bosaikh@mail.ru](mailto:Bosaikh@mail.ru)

✉ Andrey Popov, PhD: [aipopov72@mail.ru](mailto:aipopov72@mail.ru)