

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ У БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ВИДАМИ КОСТНЫХ ОПУХОЛЕЙ

К. мед. н. О.Е. ВЫРВА, к. биол. н. Ф.С. ЛЕОНТЬЕВА, к. фарм. н. В.А. ТУЛЯКОВ

Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко АМН Украины, Харьков

Статья посвящена проблеме дифференциальной диагностики костных опухолей средствами клинической биохимии с использованием показателей метаболизма соединительной ткани в биологических жидкостях. Показаны особенности сочетанных изменений биохимических показателей, характерные для той или иной группы опухолей, даны рекомендации для ориентировочной их диагностики и определения злокачественности в зависимости от результатов биохимического обследования.

Бурное развитие в последнее время ортопедической онкологии как области медицинских научных знаний требует адекватного уровня дифференциальной диагностики первичных костных опухолей и метастазов в кость. Сложность решения этой задачи возрастает оттого, что в понятие «костное новообразование» входят многочисленные варианты развития опухолей, к которым невозможно применить общий подход, алгоритм или мониторинг.

Наиболее распространенным методом диагностики опухолевой деструкции костей является рентгенография, которая позволяет определить наличие поражения скелета только при деминерализации костного матрикса у 35–40% больных. Таким образом, ранняя диагностика костных опухолей и метастазов в кости, а также наблюдение за патологическим процессом и оценка эффективности его лечения достаточно сложны, что делает актуальным поиск более чувствительных методов [1].

Всё разнообразие видов костного опухолевого процесса может быть сгруппировано в зависимости от наличия объединяющих признаков. При этом для диагностики в большинстве случаев необходимо использовать трудоемкие и специфические исследовательские методы, в частности методы иммуногистохимии. В результате иммунохимических исследований частных случаев костных опухолей было выявлено, что солитарные фиброзные опухоли спинального нервного окончания обычно дают положительную реакцию на антигены СД-34, bll-2 и вимектин, но отрицательную на S-100, нейронспецифическую энолазу, цитокератин и эпителиальный мембранный антиген (ЭМА) [2]. В то же время синовиальная саркома и хондромид-хондромы, в отличие от хондросаркомы, дают положительную реакцию на эпителиальные антигены, в частности на ЭМА [3, 4]. Описана злокачественная периневрома с оссификацией, позитивная к ЭМА, но отрицательная к антигену S-100 [5]. Коллагеновая фиброма (десмопластическая фибросаркома) во всех исследованных случаях показала положительную реакцию на вимектин [1].

Большое значение придается тонкому изучению активности матриксных металлопротеаз (ММП), которые принимают участие в процессе инвазии опухоли и образования метастазов как в близлежащие, так и в отдаленные ткани. Например, при определении ММП в разных первичных и метастатических опухо-

лях оказалось, что для карциномы легких, меланомы и их метастазов в позвоночник характерен более высокий уровень активности ММП-9, чем для первичных карцином позвоночника, молочной железы, щитовидной железы и метастазов карциномы почек [2].

Среди известных новообразований в категории метастазирующих опухолей те, что имели большую скорость роста и агрессивное поведение (карцинома легких, меланома и их метастазы), обладали более высоким уровнем активности ММП-2 и ММП-9 в сравнении с менее активно метастазирующими опухолями, такими как карцинома молочной и щитовидной желез. Результаты данных исследований свидетельствуют о том, что ММП могут вносить вклад в метастазирование опухолей в позвоночный столб, а избыточное экспрессирование активности этих ферментов может коррелировать с увеличенной инвазивной активностью первичных и метастатических опухолей позвоночника. Другим подобным маркером метастазирования костных опухолей служит экспрессия активатора плазминогена урокиназного типа (АПУТ).

При определении активности указанного фермента методом фибриновой энзимографии в хондроме, хондросаркоме, гигантоклеточной опухоли, а также в метастазах карцином молочной железы, легких, щитовидной железы, почки, меланом метастатические опухоли показали более высокий уровень активности АПУТ, чем первичные спинальные опухоли ($p < 0,001$). Наиболее высокий уровень активации указанного фермента среди перечисленных опухолей и их метастазов наблюдался при метастазах карциномы молочной железы, легких и меланомы. При этом уровень активации АПУТ был выше у быстро метастазирующих опухолей и ниже у опухолей с местной малигнизацией [6]. Систему указанных маркеров целесообразно использовать в дифференциальной диагностике спинальных опухолей и их костных метастазов. Так, отличием клеточной менингиомы от метастатических карцином служит большая активация вимектина и положительная реакция на ЭМА [7].

Имунохимические исследовательские приемы указывают на то, что у первичных опухолей и их метастазов в разной степени активированы так называемые протоонкогены. При исследовании на примере пролактиномы определено, что и первичная опухоль, и ее метастаз давали аналогичную положительную реакцию на антигены с-тус, P-53, WAF-1, Pb-протеин.

В то же время не первичная опухоль, а метастаз давал положительную реакцию на антиген 3-jun.

Иммунологические исследования показали, что при некоторых опухолях наблюдается избыточное содержание в них IgG типов λ и κ и IgM λ . В частности, подобную картину удалось зафиксировать при опухолевидной амилоидоме кости — редком заболевании, которое состоит в деструктивном накоплении амилоида в костной ткани [8].

Происхождение и вид опухолей чаще всего можно выяснить только с учетом результатов гистохимического анализа. Так, описан случай, когда в клеточной хондросаркоме мезенхимального новообразования неясной дифференциации, несмотря на ее хондрогенную природу, была определена остеогенная дифференциация [9]. Авторы рекомендуют исследование следующих признаков: 1) экспрессии хрящевого коллагена II типа и протеогликанов; 2) наличия мультифокальной гипертрофии хондроцитов, что доказывается определением экспрессии коллагена X типа; 3) экспрессии коллагена типа I, генетически обусловленного продукта остеобластических клеток. Таким образом, экспрессия коллагенов разных типов считается четким критерием отличия метастазов клеточной остеосаркомы в кость от других опухолей.

Наиболее агрессивная костная опухоль — остеогенная саркома — отличается непременным наличием микрофиламентов, наполненных цитокератином [10]. Указанный вид опухоли, объединяющий мягкотканые костные опухоли, характеризуется активацией интермедиальных микрофиламентов, что отражает изменения в генетической экспрессии, в результате которой новообразование мезенхимального происхождения парадоксальным образом приобретает эпителиальную дифференциацию.

Жизнеспособность метастатических клеток костных опухолей может быть косвенно оценена по уровню генной экспрессии рецепторов к паратиреоидному гормону и витамину D. В механизме роста опухоли играет роль дисбаланс между быстрым образованием новой кости и ее разрушением по поверхности резорбционных пустот, а также отсутствие формирования новой костной ткани после резорбции кости. Известно, что при метастазировании парадоксальным образом происходит ремоделирование костей, которое приводит к остеолизу. Наибольшая смертность при метастазировании опухолей в кость обусловлена именно составляющими остеолитической болезни — остеолизом, гиперкальциемией и переломами костей. Поскольку остеолиз первично проявляется активацией остеокластов, особый интерес исследователи проявляют к агентам, способным восстанавливать метаболизм кости. Применение нестероидных противовоспалительных средств и цитотоксических препаратов ограничивается их токсичностью. Следует отметить, что использование кальцитонина с целью долгосрочного подавления резорбции кости необосновано. Для этого может быть рекомендовано системное применение препаратов из группы бифосфонатов, способных выборочно подавлять остеокластическую активность. К сожалению, снижая интенсивность основных симптомов остеолита (гиперкальциемии, болей в костях,

количества патологических переломов), указанные препараты существенно не влияют на продолжительность жизни больных с костными опухолями [11].

Решающую роль в метастатическом процессе играет изменение способности раковых клеток адгезироваться к экстрацеллюлярному матриксу. Исследованиями экспрессии интегриновых адгезионных рецепторов при вовлечении их в процесс метастазирования рака молочной железы $\alpha 1$ -, $\alpha 3$ - и $\alpha 5$ -интегриновые рецепторы экспрессированы раковыми клетками. Использование антител к соответствующим интегринам снижало адгезию раковых клеток к костному матриксу [12].

При метастазировании в кости происходят изменения в системе фибринолиза и свертывания крови. Так, отмечено, что и локальная, и метастазирующая карцинома простаты отличаются от доброкачественной гиперплазии повышенным уровнем Д-димеров (маркеров фибринолиза) в плазме крови. В то же время уровень другого фибринолитического маркера — плазмин- $\alpha 2$ -антиплазмина, а также маркера активации свертывания крови тромбин-антитромбин-III-комплекса не имел важных расхождений, и это свидетельствует о том, что вовлечение системы свертывания крови в развитие новообразований простаты не настолько значительно, как считалось раньше [13].

Остеосаркома человека ингибирует гематопоезическую активность прогениторных клеток. Данное действие обратимо и исчезает под влиянием на прогениторные клетки антител к тканевым факторам роста- $b 1, 2, 3$ типов (ТРФ- $b-1, -2$ и -3). Хотя ясно, что остеосаркома способна модулировать те или иные фенотипические свойства первичных остеобластов человека, последние могут характеризоваться функциональным нарушением регуляции способности к нормальному гемопоэзу [14].

В качестве биохимических маркеров метастазирующей фибросаркомы могут быть использованы активность лактатдегидрогеназы, трансаминазы, кислот и щелочной фосфатаз, содержимое системы глутамат-пируват, глутамата, оксалоацетата. В эксперименте повышенное содержание указанных маркеров у больных животных снижалось вследствие лечения циклофосфамидом и витамином D, что позволило авторам сделать вывод о корреляции указанных показателей с интенсивностью опухолевого процесса [15].

Обсуждается возможность диагностики новообразований человека путем определения в сыворотке крови антигена Hangamutziu-Deicher (HD), причем для этой цели применяются как антитела человека, так и антитела, полученные из куриного эмбриона [16].

При исследовании чувствительности маркеров определения костных метастазов простаты выявлено, что наибольшую чувствительность показали карбокситерминальные перекрестносвязанные телопептиды (89%), а наибольшую специфичность — деоксипиридинолиновые перекрестные связи (92%). Диагностическая ценность указанных маркеров сопоставима с активностью щелочной фосфатазы, причем первые могут считаться лучше нее, а другие — уступать ей.

Экскреция кальция с мочой оказалась для данного направления малоинформативной [17].

Возможности организма противостоять угрозе новообразований до сих пор изучены не полностью, и сведения о них постоянно пополняются. Так, недавно обнаружено, что при карциноме желудка окружающие ее здоровые клетки выделяют фактор, ингибирующий миграцию раковых клеток в агаровой культуре [18]. Значительные перспективы существуют в области поиска и исследования новых противоопухолевых агентов. В числе последних результатов научной деятельности в указанном направлении можно отметить изучение возможности использования антагонистов инозина как эффективных ингибиторов пролиферации опухолевых клеток [5]. Менее изученным, но более активным противоопухолевым агентом является фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), который в дозе 100 нг/мл способен подавить образование коллагена культурой клеток человеческой грануляционной ткани на 43% [19].

Одним из важных звеньев иммунного ответа организма на раковые клетки являются так называемые белки шоковой лихорадки (БШЛ). Введенные экзогенно, они действуют как классические антигены и инициируют иммунный ответ к БШЛ-эпитопам. Перекрестная иммунная чувствительность приводит к тому, что и близкие к ним по структуре белковые образования подвергаются испытанию влиянием иммунных комплексов. Таким образом, БШЛ являются не полными антигенами, а лишь носителями антигенного пептида и способны влиять на иммунную систему только в присутствии белкового антигена [20].

Множество исследований посвящено изучению содержания органических компонентов матрикса соединительной ткани — гликозаминогликанов (ГАГ), коллагена и их метаболитов в опухолевой ткани и биологических жидкостях организма. Известно, что система эндогенных ГАГ защищает организм от неблагоприятных условий и разнообразных вредных факторов. Вследствие этого изменение уровня ГАГ происходит под влиянием не только роста опухоли, но и химиотерапии. При клинико-экспериментальных исследованиях определено, что в молодой ткани хондроитинсульфаты преобладают над гепарансульфатами и гиалуроновой кислотой. Вместе с тем отмечена повышенная экскреция ГАГ у онкологических больных при снижении степени сульфатирования ГАГ. Исходя из этого можно сделать вывод о тесной корреляции повышения ГАГ с интенсивностью и распространенностью процесса опухолевого роста.

Повышение содержания ГАГ в моче и крови больных с онкологическими новообразованиями можно объяснить их высвобождением как из опухолевой ткани в результате общего нарушения структуры межклеточного вещества в опухолях, так и из неопухолевой ткани, структура которой также нарушается вследствие аутоинтоксикации организма, всегда сопровождающей рак [21]. Авторы также постулируют значительную корреляцию между величиной экскреции ГАГ, их содержанием в сыворотке крови и в ткани опухолей. Изменения показателей ГАГ у больных при злокачественных новообразованиях отражают про-

цессы, протекающие в организме человека при росте опухолей, и позволяют судить о возможных механизмах регуляции роста и развития опухолей. Возможно, что злокачественное перерождение тканей приводит к изменению метаболизма ГАГ в опухолевых клетках, вследствие чего изменяется их содержание в опухолях и происходит перераспределение фракционного состава. Сказанное подтверждается тем, что в результате адекватной химиотерапии опухолей обычно наблюдается тенденция к снижению уровня ГАГ в сыворотке крови и их экскреции с мочой.

Наибольшая специфичность в качестве критерия резорбции среди идентифицированных структурных компонентов коллагена установлена для пиридинолина и дезоксипиридинолина, экскретируемых при деструкции костного матрикса в свободной или связанной с пептидами форме. Указанные два показателя обычно объединяют в одно понятие — «пиридиновые связи коллагена». Среди изученных маркеров формирования кости получила признание общая активность щелочной фосфатазы и активность её костного изофермента [22].

В настоящей статье представлены результаты биохимического обследования 45 пациентов с костными опухолями разного происхождения и метастазами в кость, которые лечились в Институте патологии позвоночника и суставов в 1998–2002 гг. Все пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от клеточного состава опухолей: костеобразующие (11), хрящобразующие (14), гигантоклеточные (13), костномозговые (7 пациентов). В каждой группе выделены подгруппы со злокачественными и доброкачественными опухолями. В некоторых случаях не было достоверно известно, относится ли данный случай к доброкачественным или к злокачественным опухолям. Эти результаты анализировали в общих группах, но исключали из подсчета отдельно доброкачественных и злокачественных подгрупп.

Группой сравнения (контрольной) служили результаты обследования 25 практически здоровых людей, проведенного в лаборатории биохимии отдела проблем лабораторной диагностики и иммунологии института.

У всех больных в сыворотке крови определяли содержание углеводно-белковых комплексов: гликопротеинов по методу О.П. Штейнберга, Я.И. Доценко; сиаловых кислот по Гессу; общих хондроитинсульфатов по методу Ю.Ю. Лапса, Л.И. Слуцкого; активность щелочной фосфатазы по методу Боданского как энзиматического маркера обмена минеральной части матрикса соединительной ткани.

Результаты биохимического обследования статистически обработаны по Фишеру с определением среднего значения и среднеквадратичного отклонения, после чего проведен анализ межрядовых различий с использованием коэффициента Стьюдента. Статистически достоверными признавались различия при $p < 0,05$ (вероятность различий 95%).

При сравнении результатов биохимического обследования пациентов выявлены важные расхождения между группами. Наибольшую информативность показала активность щелочной фосфатазы. Так, у па-

циентов практически всех клинических групп данный показатель был статистически достоверно выше, чем в контрольной группе, за исключением злокачественных костеобразующих и костномозговых опухолей (табл. 1). Это свидетельствует об увеличении интенсивности обмена костной ткани и, собственно, о формировании новой костной ткани, что, вероятно, связано с компенсаторной местной перестройкой кости. При лизисе кости вокруг опухоли организм старается компенсировать прочность затронутого участка кости путем стимулирования местного остеогенеза. Данное предположение подтверждается особенностями соотношения экспрессии активности щелочной фосфатазы в костеобразующих опухолях в зависимости от наличия малигнизации. Так, если при доброкачественных костеобразующих опухолях активность щелочной фосфатазы лишь незначительно отличалась от нормы, то развитие злокачественных новообразований из группы костеобразующих обуславливало увеличение данного параметра втрое. Можно с большой долей уверенности предположить наличие в опухолях участков интенсивного образования кости, а также ее лизиса на границе опухоль — здоровая кость, что объясняет значительную близость параметров у данной группы пациентов с костеобразующими опухолями.

Прямо противоположная ситуация отмечена у больных с хрящеобразующими костными опухолями. При этих костных новообразованиях высокий уровень щелочной фосфатазы служит признаком доброкачественности процесса, о чем говорит достоверное превышение уровня активности щелочной фосфатазы в группе больных с доброкачественными опухолями и почти нормальный ее уровень у больных со злокачественными хрящеобразующими костными опухолями. Таким образом, можно предположить, что

злокачественные хрящеобразующие костные опухоли локально ингибируют формирование кости, вероятно, за счет направления дифференцирования окружающих соединительно-тканых клеток по хрящевому типу.

У больных с костномозговыми опухолями отмечено несколько менее выраженное повышение активности щелочной фосфатазы без значительных различий между данными подгрупп больных с доброкачественными и злокачественными видами костных новообразований.

Следующим по информативности показателем оказалось содержание в сыворотке крови сиаловых кислот, повышение уровня которых, как известно, свидетельствует об ускорении обмена органической части матрикса костной ткани и интенсификации воспалительных процессов, связанных с элементами опорно-двигательного аппарата.

Результаты биохимического обследования больных с костными опухолями соответствовали ожидаемому. Так, в группе больных с костеобразующими опухолями, особенно в её подгруппе со злокачественным течением процесса, выявлен достоверно более высокий уровень сиаловых кислот, чем в контрольной группе. В то же время развитие доброкачественных костеобразующих опухолей не приводило к подобным изменениям рассматриваемого показателя, и последний оставался на низком уровне, причем мог быть даже ниже такового в контрольной группе.

У больных с хрящеобразующими костными злокачественными опухолями также наблюдалось повышение уровня сиаловых кислот в сыворотке крови. Однако данный показатель изменялся в меньшей степени, чем у пациентов с малигнизированными костеобразующими костными новообразованиями

Таблица 1

Биохимические показатели метаболизма соединительной ткани

Группа больных	Содержание в сыворотке крови, М±m			Активность щелочной фосфатазы, ммоль/л·ч, М±m		
	сиаловых кислот, ммоль/л	гликопротеинов, ед.	хондроитинсульфатов, г/л			
Контрольная	2,00±0,03	0,43±0,01	0,08±0,01	0,105±0,001		
Больные с опухолями:	костеобразующими	суммарно	2,89±0,31*	0,65±0,10*	0,09±0,03	0,271±0,004*
		доброкачественными	1,73±0,26	0,35±0,10	0,13±0,03*	0,140±0,028
		злокачественными	3,08±0,25*	0,69±0,11**,**	0,09±0,02**	0,297±0,003*,**
	хрящеобразующими	суммарно	1,87±0,14	0,49±0,05	0,09±0,01	0,203±0,003*
		доброкачественными	1,68±0,15	0,43±0,03	0,08±0,01	0,243±0,005*
		злокачественными	2,25±0,23**	0,64±0,10*,**	0,10±0,02*,**	0,146±0,025**
	гигантоклеточными	суммарно	2,11±0,19	0,51±0,02	0,07±0,01	0,205±0,026*
		доброкачественными	2,28±0,28	0,48±0,02	0,09±0,01	0,194±0,039*
		злокачественными	2,25±0,29	0,65±0,02**	0,12±0,01*,**	0,177±0,296
костномозговыми	суммарно	2,27±0,42	0,60±0,09*	0,10±0,01*	0,165±0,029*	
	доброкачественными	2,10±0,20	0,52±0,02	0,10±0,02*	0,186±0,022*	
	злокачественными	2,84±0,35*	0,75±0,07*	0,08±0,01**	0,125±0,002	

Достоверность различий $p < 0,05$:

* с показателями контрольной группы;

** с показателями больных с доброкачественными опухолями.

($p < 0,01$). Статистически достоверное различие обнаружено и между соответствующими показателями больных с костеобразующими и хрящеобразующими костными опухолями ($p < 0,05$). В подгруппе пациентов с доброкачественными хрящеобразующими костными опухолями, наоборот, отмечено снижение содержания сиаловых кислот в сыворотке крови ниже уровня контрольной группы.

Костномозговые и гигантоклеточные опухоли в своем злокачественном росте приводили к повышению уровня сиаловых кислот в сыворотке крови больных, причем у пациентов с гигантоклеточными опухолями оно было более выраженным.

Оценивая возможности дифференциальной диагностики костных опухолей разной этиологии и с разным течением по указанному показателю, следует отметить, что общая группа костеобразующих опухолей характеризовалась более высоким уровнем сиаловых кислот, чем группа гигантоклеточных опухолей, что может объясняться меньшим влиянием гигантоклеточной опухоли на окружающую кость, особенно при доброкачественном ее течении.

Отмечено, что любые злокачественные опухоли приводили к повышению содержания сиаловых кислот в сыворотке крови больных в большей степени, чем соответствующие доброкачественные. Таким образом, при любой костной опухоли, независимо от ее этиологии, локализации, размера, при отсутствии остро воспалительного процесса значительно повышение содержания сиаловых кислот — выше величины $2,3$ ммоль/л — служит неблагоприятным признаком в отношении возможной ее малигнизации.

Парадоксальным образом распределились результаты исследования содержания хондроитинсульфатов в сыворотке крови больных с костными опухолями. Так, было выявлено, что оно изменялось в значительно меньшей степени, чем можно было ожидать, особенно у пациентов с хрящеобразующими костными опухолями. В данной группе только в подгруппе больных со злокачественными опухолями наблюдалась тенденция к превышению показателей контрольной группы. В большей степени было повышено содержание хондроитинсульфатов при злокачественных гигантоклеточных новообразованиях. Следовательно, дифференциальная диагностика малигнизации костных опухолей с помощью использования критерия содержания хондроитинсульфатов в сыворотке крови возможна только с привязкой к разновидности опухоли. Так, злокачественное течение хрящеобразующих и гигантоклеточных опухолей приводило к достоверно более высокому содержанию хондроитинсульфатов, чем при соответствующих доброкачественных новообразованиях. В то же время при костеобразующих новообразованиях нормальный уровень содержания хондроитинсульфатов является прогностически неблагоприятным признаком, поскольку только в подгруппе больных со злокачественными костеобразующими опухолями зафиксировано близкое к нормальному содержание хондроитинсульфатов. У больных с доброкачественными опухолями наблюдалось выраженное повышение рассматриваемого показателя.

Содержание гликопротеинов в сыворотке крови имело несколько меньшую информативность и прогностическую ценность, поскольку исследованные группы были довольно разнородны по данному показателю. Тем не менее при статистической обработке было отмечено, что костеобразующие гигантоклеточные опухоли без подразделения на подгруппы достоверно превышали уровень контрольной группы. Кроме того, имела место тенденция к превышению контрольного уровня у объединенной группы костномозговых опухолей. Поскольку гликопротеины являются неспецифическим показателем, подобные изменения могут свидетельствовать как о местной и системной воспалительной реакции в ответ на развитие опухоли, так и об иммунном ответе организма на наличие в сыворотке крови фрагментов разрушенных лейкоцитов и других иммунокомпетентных клеток. Было отмечено, что у больных со злокачественными новообразованиями уровень гликопротеинов превышал таковой у больных с соответствующими доброкачественными опухолями. Статистически достоверные расхождения между доброкачественными и злокачественными новообразованиями были выявлены в группах больных с костеобразующими, хрящеобразующими и гигантоклеточными опухолями. В свете этих данных условным признаком малигнизации костной опухоли можно считать содержание гликопротеинов в сыворотке крови свыше $0,50$ ед.

Следует также подчеркнуть значительные отклонения от нормы показателей экскреции метаболитов соединительной ткани у больных со злокачественными опухолями (табл. 2). У больных с доброкачественными опухолями подобных отклонений отмечено не было. Для костеобразующих и гигантоклеточных опухолей было характерно обязательное значительное повышение экскреции оксипролина, что достоверно отличало их от больных с соответствующими опухолями доброкачественного характера, у которых повышение также имело место, но было не настолько выраженным. У больных с хрящеобразующими и костномозговыми опухолями эта разница была меньшей.

Информативным признаком малигнизации костных опухолей любой из рассмотренных групп может считаться повышение уровня экскреции гликозаминогликанов и кальция, в то время как при доброкачественных костных опухолях наблюдается нормальный уровень этих показателей. Уровень экскреции фосфора продемонстрировал низкую информативность для диагностики костных опухолей, поскольку результаты его исследования у больных с костными опухолями различных видов, злокачественными и доброкачественными, не имели значительных расхождений.

В целом в результате проведенных исследований использованный комплекс биохимических показателей обнаружил достаточный уровень информативности и может быть применен для дифференциальной диагностики опухолей длинных костей (в частности, их доброкачественности или злокачественности) совместно с другими видами обследования.

Признаками вероятной малигнизации костного новообразования следует считать повышение содержания сиаловых кислот выше $2,3$ ммоль/л и глико-

Биохимические показатели экскреции метаболитов соединительной ткани

Группа больных	Экскреция, мг/сут, М±m				
	оксипролина	гликозамино-гликанов	кальция	фосфора	
Контрольная	25,0±1,4	4,5±1,0	125,0±7,9	1,36±0,09	
Больные с опухольями: костеобразующими	суммарно	41,0±12,3	6,0±1,4	243,0±29,5	1,23±0,19
	доброкачественными	32,3±7,2	5,2±1,2	200,1±12,5	1,12±0,15
	злокачественными	66,6±7,8*,**	7,2±0,8*,**	281,0±19,0*	0,92±0,05*
хрящеобразующими	суммарно	37,0±14,2	5,4±1,5	187,8±21,9	1,09±0,12
	доброкачественными	30,4±11,2	5,0±1,4	145,9±11,7	1,12±0,07
	злокачественными	46,5±7,5*	6,8±1,3*	229,0±18,6*,**	0,98±0,05*
гигантоклеточными	суммарно	45,4±15,2	6,2±1,5	214,0±21,5	1,14±0,09
	доброкачественными	37,9±12,3	5,6±1,3	187,4±13,1	1,12±0,09
	злокачественными	71,3±14,7*,**	8,4±1,2*,**	335,3±17,5*,**	1,04±0,04*
костномозговыми	суммарно	31,8±12,1	5,6±1,1	311,0±35,9	1,09±0,17
	доброкачественными	27,0±13,4	4,5±0,9	259,9±34,1	0,98±0,12
	злокачественными	37,0±15,0	7,3±2,6**	411,5±68,5*	0,73±0,20*

Достоверность различий $p < 0,05$:

* с показателями больных контрольной группы;

** с показателями больных с доброкачественными опухольями.

протеинов выше 0,50 ед. при отсутствии сопровождающего острого воспалительного процесса, повышение экскреции гликозаминогликанов и кальция, для костеобразующих и гигантоклеточных опухолей — повышение экскреции оксипролина.

Все злокачественные опухоли костной ткани приводят к резкому увеличению экскреции метаболитов соединительной ткани, в особенности оксипролина, кальция и уроновых кислот, чем отличаются от доброкачественных опухолей.

Для костеобразующих доброкачественных опухолей характерны нормальный уровень сиаловых кислот, гликопротеинов, активности щелочной фосфатазы и повышенный уровень хондроитинсульфатов; для злокачественных — повышенный уровень сиаловых кислот, гликопротеинов, щелочной фосфатазы и нормальный уровень хондроитинсульфатов.

Для хрящеобразующих доброкачественных опухолей типичны нормальный уровень сиаловых кислот, гликопротеинов, хондроитинсульфатов и незначительно повышенный уровень щелочной фосфатазы;

для злокачественных — резко повышенный уровень гликопротеинов, умеренное повышение содержания сиаловых кислот и хондроитинсульфатов, а также активности щелочной фосфатазы.

Гигантоклеточные доброкачественные опухоли характеризуются в основном нормальным уровнем гликопротеинов и хондроитинсульфатов при умеренно повышенном содержании сиаловых кислот и активности щелочной фосфатазы. Злокачественная разновидность этих опухолей отличается, кроме того, повышением содержания гликопротеинов и хондроитинсульфатов.

Для костномозговых опухолей со злокачественным течением характерно высокое содержание в сыворотке крови сиаловых кислот и гликопротеинов при нормальном уровне активности щелочной фосфатазы и хондроитинсульфатов. Доброкачественные костномозговые опухоли протекают на фоне нормального уровня сиаловых кислот, гликопротеинов, хондроитинсульфатов при незначительном повышении активности щелочной фосфатазы.

Литература

1. Любимова Н.В., Кушлинский Н.И. Маркеры костного ремоделирования: общие представления и клиническое значение при поражении скелета у онкологических больных // *Вопр. онкол.*— 2001.— Т. 47, № 1.— С. 18–33.
2. Solitary fibrous tumor of the spinal nerve rootlet: case report and literature survey / Н. Kataoka, Y. Akiyama, S. Kubo et al. // *Pathol. Int.*— 1999.— Vol. 49, № 9.— P. 826–830.
3. Chondroid chordoma: fine-needle aspiration cytology with histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of two cases / Т. Moriki, Т. Takahashi, М. Wada et al. // *Diagn. Cytopathol.*— 1999.— Vol. 21, № 5.— P. 335–339.
4. Cystic synovial sarcoma / С. Morrison, P.E. Wakely, C.J. Ashman et al. // *Ann. Diagn. Pathol.*— 2001.— Vol. 5, № 1.— P. 48–56.
5. Rank J.P., Rostad S.W. Perineurioma with ossification: a case report with immunohistochemical and ultrastructural studies // *Arch. Pathol. Lab. Med.*— 1998.— Vol. 122, № 4.— P. 366–370.
6. Expression and localization of urokinase-type plasminogen activator in human spinal column tumors / Z.L. Gokaslan,

- S.K. Chintala, J.E. York et al. // Clin. Exp. Metastasis.— 1998.— Vol. 16, № 8.— P. 713–719.
7. Clear cell meningioma of the lumbo-sacral spine with chondroid features / F. Alameda, J. Lloreta, M.D. Ferrer et al. // Ultrastruct. Pathol.— 1999.— Vol. 23, № 1.— P. 51–58.
 8. Amyloidoma of bone, a plasma cell/plasmacytoid neoplasm. Report of three cases and review of the literature / S.E. Pambuccian, I.D. Horyd, T. Cawte, A.G. Huvos // Am. J. Surg. Pathol.— 1997.— Vol. 21, № 2.— P. 179–186.
 9. Chondrocytic cell differentiation in clear cell chondrosarcoma / T. Aigner, S. Dertinger, J. Belke, T. Kirchner // Hum. Pathol.— 1996.— Vol. 27, № 12.— P. 1301–1305.
 10. *Dardick I., Schatz J.E., Colgan T.J.* Osteogenic sarcoma with epithelial differentiation // Ultrastruct. Pathol.— 1992.— Vol. 16, № 4.— P. 463–474.
 11. *Kanis J.A.* Bone and cancer: pathophysiology and treatment of metastases // Bone.— 1995.— Vol. 17, № 2 (suppl).— P. 101–105.
 12. Attachment characteristics and involvement of integrins in adhesion of breast cancer cell lines to extracellular bone matrix components / A. van der Pluijm, H. Vloedgraven, S. Papapoulos et al. // Lab. Invest.— 1997.— Vol. 77, № 6.— P. 665–675.
 13. *Geenen R.W., Delaere K.P., van Wersch J.W.* Coagulation and fibrinolysis activation markers in prostatic carcinoma patients // Eur. J. Clin. Chem., Clin. Biochem.— 1997.— Vol. 35, № 2.— P. 69–72.
 14. *Taichman R.S., Reilly M.J., Emerson S.G.* Human osteosarcomas inhibit hematopoietic colony formation: partial reversal by antibody to transforming growth factor-beta 1 // Bone.— 1997.— Vol. 21, № 4.— P. 353–361.
 15. *Vinitha R., Thangaraju M., Sachdanandam P.* Effect of administering cyclophosphamide and vitamin E on the levels of tumor-marker enzymes in rats with experimentally induced fibrosarcoma // Jpn. J. Med. Sci. Biol.— 1995.— Vol. 48, № 3.— P. 145–156.
 16. Potential use of specific human and chicken antibodies for detection of Hanganutziu-Deicher antigen(s) in sera of cancer patients / C.J. Mukuria, A. Noguchi, E. Suzuki, M. Naiki // Ibid.— 1994.— Vol. 47, № 5–6.— P. 253–64.
 17. *Westerhuis L.W., Delaere K.P.* Diagnostic value of some biochemical bone markers for the detection of bone metastases in prostate cancer // Eur. J. Clin. Chem., Clin. Biochem.— 1997.— Vol. 35, № 2.— P. 89–94.
 18. *Raichev I.T., Borissova R.* Production of a factor inhibiting tumor-cell migration in patients with gastric and breast cancer // Jpn. J. Med. Sci. Biol.— 1994.— Vol. 47, № 5–6.— P. 265–280.
 19. Tumor necrosis factor-alpha inhibits collagen synthesis in human and rat granulation tissue fibroblasts / K.T. Rapala, M.O. Vaha-Kreula, J.J. Heino et al. // Experien.— 1996.— Vol. 52, № 1.— P. 70–74.
 20. *Srivastava P.K.* Heat shock proteins in immune response to cancer: the Fourth Paradigm // Ibid.— 1994.— Vol. 50, № 11–12.— P. 1054–1060.
 21. *Ганцев Ш.Х. и др.* Показатели обмена гликозаминогликанов в диагностике и лечении онкологических заболеваний (клинико-экспериментальное исследование) // Рос. онкол. журн.— 2000.— № 6.— С. 17–22.
 22. *Любимова Н.В. и др.* Биохимические маркеры костного ремоделирования у онкологических больных с поражениями скелета // Вопр. онкол.— 2000.— Т. 46, № 3.— С. 290–297.

Поступила 28.10.2004

CLINICAL AND BIOCHEMICAL PARALLELS IN PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF BONE TUMORS

O.E. Virva, F.S. Leontjeva, V.A. Tuljakov

Summary

The article is devoted to the problem of differential diagnosis of bone tumors using the means of clinical biochemistry with the use of metabolism parameters of the connective tissue in biological fluids. Peculiarities of concomitant changes in biochemical parameters characteristic for each group of tumors are shown, recommendations about their diagnosis and determining malignancy depending on the findings of biochemical study were given.