

Сравнительная оценка первичной подагры и паранеопластической при раке легкого

О. В. Синяченко¹, Ю. В. Думанский¹, Е. Д. Егудина², О. Е. Чернышева¹,
Ф. А. Степко¹, Д. М. Федоров¹

¹Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина, ²Днепропетровская медицинская академия, г. Днипро, Украина

Рак легкого (РЛ) – наиболее частая причина развития так называемого паранеопластического синдрома (ПНПС), обусловленного сложными иммуновоспалительными, дегенеративными и сосудистыми дистантными изменениями. У больных подагрой увеличен риск развития РЛ, чем доказывается связь нарушений пуринового обмена и канцерогенеза. Паранеопластическая (неоплазменная) подагра – одно из относительно частых проявлений РЛ, но такие взаимоотношения заболеваний требуют дальнейшего изучения.

Цель работы – сравнить клинко-лабораторные особенности течения первичной подагры и заболевания у больных РЛ, которое, в свою очередь, сопоставить с течением опухолевого процесса при наличии других признаков ПНПС, выделить факторы риска.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 113 больных подагрой (97 мужчин и 16 женщин в возрасте от 33 до 79 лет), которых поделили на две группы: 1 – 54 пациента с первичной подагрой, 2 – 59 с паранеопластическим вариантом заболевания при РЛ. В 1 группе соотношение мужчин и женщин составило 26:1, во 2 – только 3:1, средний возраст – 50 и 59 лет соответственно. Клиническое течение подагры и опухолевого процесса во 2 (основной) группе сопоставили с таковым у 199 больных РЛ с наличием ПНПС (группа сравнения), который в целом констатирован в 15,5 % наблюдений РЛ. Пуриновый обмен оценивали по уровням в крови мочевой кислоты, оксипуринола, их почечным клиренсам, активности в сыворотке ксантиноксидазы, ксантиндезаминазы, аденозиндезаминазы и 5-нуклеотидазы.

Результаты. Паранеопластическая (неоплазменная) подагра развивается у 3,5 % от общего числа больных РЛ и у 22,9 % от числа с ПНПС. Она отличается от первичной (идиопатической) большей частотой развития болезни у женщин, вовлечения в процесс суставов рук и метаболического типа гиперурикемии, но реже диагностируемыми уролитиазом, периферическими тофусами, хронической формой артрита и отсутствием почечного типа нарушений пуринового обмена. Пациенты с опухолевой подагрой отличаются от остальных больных РЛ с ПНПС отсутствием двустороннего легочного процесса и среднедолевой его локализации, но относительно частым возникновением верхушечного рака Панкоста–Тобисаса, большими уровнями в крови мочевой кислоты и ксантиноксидазы. Развитие паранеопластической подагры зависит от течения РЛ (прорастания опухоли в грудную стенку и перикард, числа групп метастазов в отдаленных органах) и мощности химиотерапии, использования алкилантов и алкалоидов барвинка. От паранеопластической подагры зависит появление на фоне лечения миелодепрессии, лучевого пневмофиброза и острого тромбоза. Наличие подагры не ухудшает выживаемость больных РЛ с ПНПС. Больным РЛ, протекающим с гиперурикемией (>420 мкмоль/л у мужчин и >360 мкмоль/л у женщин), рекомендуется назначение в комплексе лечебных мероприятий ингибитора ксантиноксидазы аллопуринола.

Выводы. Паранеопластическая подагра является частым проявлением ПНПС при РЛ, течение ее имеет свои особенности при сопоставлении с первичной подагрой и тесно связано с характером опухолевого процесса и мощностью химиотерапии, может определять развитие осложнений в процессе проводимых лечебных мероприятий. Представленные в работе сведения требуют дальнейшего сравнительного анализа других признаков ПНПС, сопоставления опухолевых и идиопатических вариантов патологии опорно-двигательного аппарата, кожных васкулитов и аутоиммунных системных синдромов, что, возможно, позволит разработать дополнительные прогностические критерии течения опухолевого процесса, повысит эффективность лечебных мероприятий и качество их контроля.

Ключевые слова:

подагра, рак легкого, паранеопластический синдром.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 775–781

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.6.146579

E-mail: synyachenko@ukr.net

Порівняльне оцінювання первинної подагри та паранеопластичної при раку легень

О. В. Синяченко, Ю. В. Думанський, Е. Д. Єгудіна, О. Є. Чернишова, П. А. Степко, Д. М. Федоров

Рак легень (РЛ) – найбільш часта причина розвитку так званого паранеопластичного синдрому (ПНПС), зумовленого складними імунізапальними, дегенеративними й судинними дистантними змінами. У хворих на подагру збільшений ризик розвитку РЛ, що доводить зв'язок порушень пуринового обміну та канцерогенезу. Паранеопластична (неоплазменна) подагра – один із відносно частих проявів РЛ, але такі зв'язки захворювань потребують вивчення надалі.

Мета роботи – порівняти клініко-лабораторні особливості перебігу первинної подагри та захворювання у хворих на РЛ, яке, своєю чергою, зіставити з перебігом пухлинного процесу за наявності інших ознак ПНПС, виділити фактори ризику.

Матеріали та методи. Під спостереженням перебували 113 хворих на подагру (97 чоловіків і 16 жінок віком від 33 до 79 років), яких поділили на дві групи: 1 – 54 пацієнти з первинною подагрою, 2 – 59 з паранеопластичним варіантом захворювання при РЛ. У 1 групі співвідношення чоловіків і жінок становило 26:1, у 2 – тільки 3:1, середній вік – 50 і 59 років відповідно. Клінічний перебіг подагри і пухлинного процесу в 2 (основній) групі зіставили з таким у 199 хворих на РЛ із наявністю ПНПС (група порівняння), який загалом констатували у 15,5 % спостережень РЛ. Пуриновий обмін оцінювали за рівнями у крові сечової кислоти, оксипуринолу, їхнім нирковим кліренсам, активністю в сироватці ксантиноксидази, ксантиндезаминази, аденозиндезаминази та 5-нуклеотидази.

Результати. Паранеопластична (неоплазменна) подагра розвивається у 3,5 % від загальної кількості хворих на РЛ та у 22,9 % від числа пацієнтів із ПНПС. Вона відрізняється від первинної (ідиопатичної) більшою частотою розвитку хвороби в

Ключові слова:

подагра, рак легень, паранеопластичний синдром.

Запорожський медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 775–781

жінок, залученням у процес суглобів рук і метаболічного типу гіперурикемії, але рідше спостерігають уролітіаз, периферійні тофуси, хронічну форму артриту й відсутність ниркового типу порушень пуринового обміну. Пацієнти з пухлинною подагрою відрізняються від решти хворих на РЛ із ПНПС відсутністю двобічного легеневого процесу та середньодольовою його локалізацією, але відносно частим виникненням верхівкового раку Панкоста–Тобіаса, високими рівнями у крові сечової кислоти, ксантиноксидази. Розвиток паранеопластичної подагри залежить від перебігу РЛ (проростання пухлини у грудну стінку й перикард, кількості груп метастазів у віддалених органах) і потужності хіміотерапії, використання алкілантів, алкалоїдів барвінка. Від паранеопластичної подагри залежить поява на тлі лікування мієлодепресії, променевого пневмофіброзу та гострого тромбозу. Наявність подагри не погіршує виживаність хворих на РЛ із ПНПС. Хворим на РЛ, що має перебіг із гіперурикемією (>420 мкмоль/л у чоловіків і >360 мкмоль/л у жінок), рекомендується призначення в комплексі лікувальних заходів інгібітора ксантиноксидази алопуринолу.

Висновки. Паранеопластична подагра є частим проявом ПНПС при РЛ, перебіг її має свої особливості порівняно з первинною подагрою та тісно пов'язаний із характером пухлинного процесу, потужністю хіміотерапії, може визначати розвиток ускладнень у процесі здійснених лікувальних заходів. Наведені відомості потребують наступного порівняльного аналізу інших ознак ПНПС, зіставлення пухлинних та ідіопатичних варіантів патології опорно-рухового апарату, шкірних васкулітів та аутоімунних системних синдромів, що, можливо, дасть можливість розробити додаткові прогностичні критерії перебігу пухлинного процесу, підвищить ефективність лікувальних заходів та якість їх контролю.

Key words:

gout, lung cancer, paraneoplastic syndrome.

Zaporozhye medical journal 2018; 20 (6), 775–781

Comparative assessment of primary and paraneoplastic gout in lung cancer

O. V. Sniachenko, Yu. V. Dumanskyi, Ye. D. Yehudina, O. Ye. Chernyshova, P. A. Stepko, D. M. Fedorov

Introduction. Lung cancer (LC) is the most common cause of the so-called paraneoplastic syndrome (PNPS) development, caused by the complex immunoinflammatory, degenerative and vascular distant changes. The risk of LC development is increased in patients with gout which proves the connection between violations of purine metabolism and carcinogenesis. Paraneoplastic (neoplastic) gout is one of the relatively frequent manifestations of LC, but such a relationship of the diseases requires further study.

The objective of the study: to compare the clinical and laboratory course of primary gout and disease in the LC patients compared with the tumor process clinical course in the other signs of PNPS presence and to identify risk factors.

Materials and methods. 113 patients with gout (97 men and 16 women aged 33 to 79 years) were observed. They were divided into two groups: the first group consisted of 54 patients with primary gout and the second group consisted of 59 patients with paraneoplastic variant of LC. Whereas in the 1st group the ratio of men and women was 26:1, in the 2nd – only 3:1, and the average age was 50 and 59 years, respectively. The clinical course of gout and tumor process in the 2nd (main) group was compared with that in 199 LC patients with PNPS (comparison group), which was diagnosed in 15.5 % of LC observations. Purine metabolism was assessed by blood levels of uric acid and oxypurinol, their renal clearance, serum activity of xanthine oxidase, xanthine deaminase, adenosine deaminase, and 5-nucleotidase.

Results. Paraneoplastic (neoplastic) gout develops in 3.5 % of the LC patients and in 22.9 % of those with PNPS. It differs from the primary (idiopathic) gout by the greater frequency of the disease development in women, the hand joints involvement and the metabolic type of hyperuricemia, but less often observed urolithiasis, peripheral tophi, chronic form of arthritis and the absence of renal type of purine metabolism impairment. Patients with tumorous gout differ from other LC patients with PNPS by the absence of bilateral and median lobe localization of the lung process, but relatively frequent occurrence of Pancoast tumor, high levels of uric acid and xanthine oxidase in the blood. The development of paraneoplastic gout depends on the clinical course of the LC (tumor invasion into the thoracic wall and pericardium, the number of distant organs metastasis) and the power of chemotherapy, the use of alkylating antineoplastic agents and alkaloids. Treatment-associated myelodepression, radiation pneumofibrosis and acute thrombophlebitis development depends on paraneoplastic gout. The presence of gout does not worsen the survival of LC patients with PNPS. LC patients with hyperuricemia (>420 μmol/l in men and >360 μmol/L in women) should be prescribed with xanthine oxidase inhibitor – allopurinol in the complex of therapeutic measures.

Conclusions. Paraneoplastic gout is a frequent PNPS manifestation in LC, its course has peculiarities compared with the primary gout and is closely related to the tumor process character and the power of chemotherapy, it can determine the complications development in the course of therapeutic interventions. The data presented in the study require further comparative analysis of the other signs of PNPS, comparison of tumor and idiopathic variants of the musculoskeletal system lesion, cutaneous vasculitis and autoimmune systemic syndromes, which might assist in developing of the additional prognostic criteria for the tumor process clinical course, increasing the efficiency of therapy and its control quality.

Первичная (идиопатическая) подагра – наиболее распространенное ревматическое заболевание и самое частое среди всех артритов у мужчин [1], и заболеваемость повсеместно растет (за 20–25 лет – на 30–50 % [2]), достигая сейчас в популяции 6 % и более [3].

В структуре онкологической патологии лидирующие позиции занимает рак легкого (РЛ) [4,5], от которого ежегодная смертность в некоторых регионах увеличивается в среднем на 10 % [6]. РЛ (особенно его мелкоклеточный гистологический вариант и аденокарцинома) – наиболее частая причина развития так называемого паранеопластического синдрома (ПНПС) [7], непосредственно не связанного с первичной неоплазией и ее метастазами, а обусловленного сложными иммуновоспалительными, дегенеративными и сосудистыми дистантными изменениями [8,9]. Изучение особенностей течения ПНПС при РЛ стало одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии [10].

Необходимо отметить, что у больных подагрой увеличен риск развития РЛ, чем доказывается связь нарушений пуринового обмена и канцерогенеза [11,12]. В ходе крупномасштабных эпидемиологических

исследований установлено, что у пациентов с подагрой риск развития РЛ увеличивается в 1,5–2 раза [11,12]. В ходе крупномасштабных эпидемиологических исследований было выявлено, что у пациентов с подагрой риск развития РЛ увеличивается в 1,5–2 раза [11,12]. В ходе крупномасштабных эпидемиологических исследований было выявлено, что у пациентов с подагрой риск развития РЛ увеличивается в 1,5–2 раза [11,12].

исследований установлено, что наличие у больных коморбидной подагры является фактором риска смертности от РЛ [13]. По результатам эпидемиологических исследований, выполненных С. F. Kuo et al. [14], подагра диагностирована у 4 % от числа людей в общей взрослой популяции, а злокачественные новообразования имели место у 7 % из них. Как считают P. Boffetta et al. [15], гиперурикемия является фактором риска канцерогенеза, а у 9 % от числа больных с развернутой картиной подагры эти авторы диагностировали злокачественные новообразования, что достоверно выше, чем в популяции. Паранеопластическая (неоплазменная) подагра – одно из относительно частых проявлений РЛ, но такие взаимоотношения заболеваний требуют дальнейшего изучения [16].

Цель работы

Сравнить клинико-лабораторные особенности течения первичной подагры и заболевания у больных РЛ, которое, в свою очередь, сопоставить с течением опухолевого процесса при наличии других признаков ПНПС, выделить факторы риска.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 113 больных подагрой (97 мужчин и 16 женщин в возрасте от 33 до 79 лет), которых поделили на две группы: 1 составили 54 пациента с первичной подагрой, 2 – 59 с паранеопластическим вариантом заболевания при РЛ. В 1 группе соотношение мужчин и женщин составило 26:1, во 2 – только 3:1 ($\chi^2 = 9,30$, $p = 0,002$), средний возраст – $50,30 \pm 1,08$ года и $58,70 \pm 1,23$ года соответственно ($t = 5,09$; $p < 0,001$). Таким образом, сравнительная оценка показала большее число при ПНПС больных женщин и лиц более старших возрастных групп.

Клиническое течение подагры и опухолевого процесса во 2 (основной) группе сопоставили с таковым у 199 больных РЛ с наличием ПНПС (группа сравнения), который в целом констатирован у 258 (15,5 %) из наблюдаемых 1669 пациентов, страдающих РЛ. Следовательно, подагра диагностирована у 3,5 % от общего числа больных РЛ и у 22,9 % от числа пациентов с ПНПС. На развитие подагры, по данным дисперсионного анализа Брауна–Форсайта, оказывали влияние сопутствующие ишемическая болезнь сердца (BF = 8,40, $p = 0,004$), сахарный диабет 2 типа (BF = 63,21, $p < 0,001$) и псориаз (BF = 10,58, $p = 0,001$), которые констатированы при ПНПС в 47,5 %, 32,2 % и 5,1 % случаев соответственно.

Среди лиц с ПНПС остеоартропатия Мари–Бамбергера диагностирована в 24,0 % случаев, ревматоидоподобный реактивный артрит – 15,9 %, периферическая полинейропатия – 14,3 %, дермато/полимиозит – 12,4 %, лейкоцитокластический васкулит – 10,5 %, паникулит Крисчена–Вебера – 10,1 %, дигитальный артериит – 8,5 %, склеродермический синдром – 6,6 %, фиброзиты и тендовагиниты – соответственно в 5,8 %, волчаночный синдром – 4,7 %, лимбический энцефалит – в 4,3 %, мембранозная нефропатия – в 3,9 %, фасциит, энтезопатии и миастенический синдром Ламберта–Итона –

соответственно в 3,5 %, альгодистрофия Зудека – 3,1 %, лимфаденит Кукучи–Фудзимото – 2,3 %, криоглобулинемический васкулит и синдром Шегрена – соответственно в 1,9 %.

Оценивали интегральный индекс тяжести опухолевого процесса (IWT) по формуле: $IWT = \ln[T + N^2 + (SM)^2]$, где \ln – натуральный логарифм, T – международный показатель характера первичной опухоли, N – международный показатель метастатического поражения региональных лимфатических узлов, SM – сумма метастазов в отдаленных органах. Средние параметры степени дифференциации опухоли составили $1,090 \pm 0,071$ балла, индекса стадии РЛ – $6,270 \pm 0,059$ о.е., IWT – $3,430 \pm 0,054$ о.е.

Для диагностики заболевания использовали методы рентгенографии и сонографии легких и суставов, бронхоскопии, компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии легких (аппараты «Multix-Compact-Siemens», Германия, «Somatom-Emotion-6-Siemens», Германия, «Gygoscan-Intera-Philips», Нидерланды, «Siemens-RDS-Eclipse-RD», Германия, «Olympus-GIF-Q20», Япония, «Envisor-Philips», Нидерланды). С помощью биоанализаторов «BS-200» (Китай) и «Olympus-AU-640» (Япония) изучали в сыворотке крови и моче параметры мочевой кислоты (AU) и креатинина (Cr) с подсчетом их почечных клиренсов (C_{AU} и C_{Cr}). Показатели оксипуринола (OP) в сыворотке крови и его клиренса (C_{OP}) определяли расчетным методом [17]. Активности в сыворотке крови ферментов пуринового обмена (ксантиноксидазы – XO, ксантиндезаминазы – XD, аденозиндезаминазы – AD, 5-нуклеотидазы – NT) исследовали спектрофотометрически (спектрофотометр «СФ-46», РФ).

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США). Оценивали средние значения (M), их стандартные отклонения (SD) и ошибки (SE), коэффициенты непараметрической корреляции Кендалла (t), критерии однофакторного дисперсионного анализа Брауна–Форсайта (BF) и многофакторного Уилкоксона–Рао (WR), сравнительного параметрического анализа Стьюдента (t) и непараметрического Макнемара–Фишера (χ^2), а также достоверность показателей (p). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты

По сравнению с первичной, при паранеопластической подагре в 2,5 раза чаще наблюдали вовлечение в процесс суставов рук ($\chi^2 = 7,95$, $p = 0,005$), но в 2,8 и 3,2 раза соответственно реже отмечали уrolитиаз ($\chi^2 = 7,54$, $p = 0,006$) и периферические тофусы ($\chi^2 = 16,87$, $p < 0,001$). Если в случаях 1 группы соотношение интермиттирующей и хронической формы подагрического артрита составило 1:3, то во 2 группе с неоплазменной подагрой – 2:1 ($\chi^2 = 19,63$, $p < 0,001$). Гиперурикемия (>420 мкмоль/л для мужчин и >360 мкмоль/л для женщин) на момент обследования обнаружена у 55,6 % больных 1 группы и 78,0 % 2 группы ($\chi^2 = 6,43$, $p = 0,011$). При вторичной (паранеопластической) подагре отсутство-

Таблица 1. Показатели пуринового обмена у больных подагрой (M ± SD ± SE)

Показатели	Группы больных		Отличие групп	
	первичная подагра (n = 54)	неоплазменная подагра (n = 59)	t	p
AU, мкмоль/л	468,80 ± 147,06 ± 20,01	558,20 ± 151,20 ± 19,69	3,28	0,002
C _{AU} , мл/мин	6,90 ± 3,37 ± 0,46	6,90 ± 3,41 ± 0,44	0,03	0,975
C _{AU} /C _{Cr} , %	10,10 ± 8,26 ± 1,12	10,10 ± 8,00 ± 1,04	0,01	0,998
OP, мкмоль/л	93,90 ± 56,90 ± 7,74	101,40 ± 63,48 ± 8,26	0,66	0,511
C _{OP} , мл/мин	16,90 ± 6,81 ± 0,93	16,50 ± 6,80 ± 0,89	0,30	0,762
C _{AU} /C _{OP} , %	58,40 ± 62,94 ± 8,57	58,80 ± 60,66 ± 7,90	0,04	0,970
XO, нмоль/мл/мин	6,50 ± 3,39 ± 0,48	10,20 ± 4,67 ± 0,57	4,87	<0,001
XD, нмоль/мл/мин	8,60 ± 5,20 ± 0,71	8,50 ± 5,01 ± 0,65	0,08	0,937
AD, нмоль/мл/мин	11,90 ± 16,10 ± 2,20	12,00 ± 15,39 ± 2,02	0,03	0,974
NT, нмоль/мл/мин	6,00 ± 0,99 ± 0,14	6,00 ± 0,98 ± 0,13	0,29	0,776

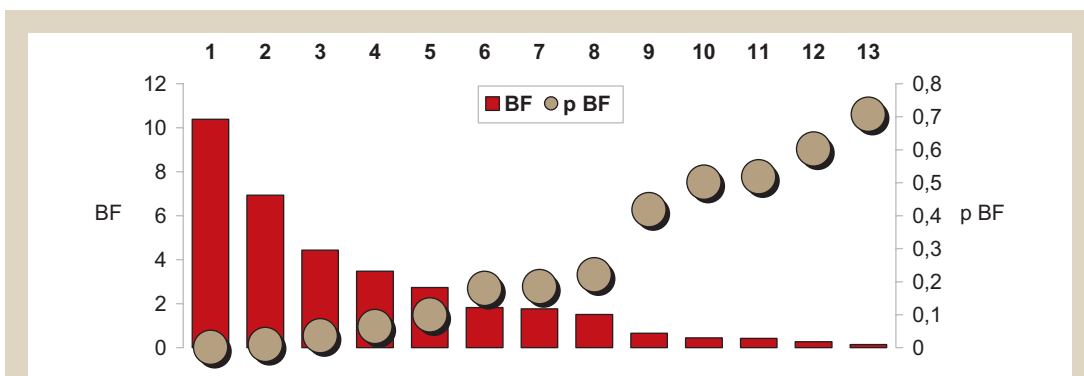


Рис. 1. Влияние отдельных признаков РЛ на развитие паранеопластической подагры.

1: число групп метастазов в отдаленных органах; 2: прорастание опухоли в перикард; 3: прорастание опухоли в грудную стенку; 4: прорастание опухоли в ребро; 5: число групп метастазов в лимфатических узлах; 6: обтурационный ателектаз; 7: прорастание опухоли в трахею; 8: прорастание опухоли в пищевод; 9: экссудативный плеврит; 10: число групп метастазов в скелете; 11: компрессионный синдром; 12: сдавление опухолью возвратного нерва; 13: сдавление опухолью верхней полой вены.

вали наблюдения «почечного типа» гиперурикемии, но были чаще (на 54,8 %) случаи «метаболического типа» ($\chi^2 = 24,06$, $p < 0,001$).

Первая и вторая группы с РЛ не отличались по полу, возрасту пациентов, форме опухолевого процесса и его гистологическому варианту. Вместе с тем, при наличии подагры отсутствовали случаи двустороннего и среднедолевого варианта поражения легких ($\chi^2 = 6,40$, $p = 0,041$), но в 4,4 раза чаще диагностировали верхушечный рак Панкоста–Тобиаса ($\chi^2 = 5,65$, $p = 0,018$).

Как видно из таблицы 1, у больных с паранеопластической подагрой оказались достоверно выше на 19 % показатели урикемии ($t = 3,18$, $p = 0,002$) и на 57 % активности XO ($t = 4,87$, $p < 0,001$), другие параметры пуринового обмена были одинаковыми. Необходимо отметить, что до обследования пациенты обеих групп не получали урикодепрессивные препараты, однако существует настоятельная необходимость использовать ингибитор XO аллопуринол при гиперурикемии и подагре у больных РЛ в комплексном лечении.

В случаях первичной подагры с возрастом пациентов повышаются показатели C_{AU}/C_{Cr} (BF = 2,63, $p = 0,008$; $t = +0,269$, $p < 0,001$) и OP (BF = 4,91, $p < 0,001$; $t = +0,284$, $p < 0,001$), что не наблюдали при паранеопластическом заболевании, продемонстрировано дисперсионным анализом Брауна–Форсайта и корреляционным Кендалла. Следует подчеркнуть, что у больных с первичной подагрой от формы артрита за-

висят уровни AU (BF = 21,42, $p < 0,001$) и AD (BF = 13,98, $p < 0,001$), от продолжительности заболевания – OP (BF = 1,82, $p = 0,035$), от типа нефропатии – активность XD (BF = 41,59, $p < 0,001$).

Обсуждение

На рис. 1 представлены связи неоплазменной подагры с отдельными признаками течения РЛ. Отобрали те, которые одновременно имели достоверные дисперсионные связи Брауна–Форсайта и корреляционные Кендалла. Оказалось, что к таковым относятся прорастание опухоли в грудную стенку (BF = 4,43, $p = 0,036$; $t = +0,130$, $p = 0,002$) и перикард (BF = 6,93, $p = 0,009$; $t = +0,162$, $p < 0,001$), а также число групп метастазов в отдаленных органах (BF = 10,40, $p = 0,001$; $t = -0,205$, $p < 0,001$). В этой связи нужно отметить, что прорастание опухоли в перикард отмечено только при наличии подагры ($\chi^2 = 6,80$, $p = 0,009$), прорастание в грудную стенку установлено у таких больных в 3,9 раза чаще ($\chi^2 = 8,38$, $p = 0,004$), тогда как число групп метастазов в отдаленных органах было на 35 % меньше ($\chi^2 = 5,41$, $p = 0,020$).

ПНПС, как правило, протекает с ревматологическими, дерматологическими, эндокринологическими, неврологическими и нефрологическими проявлениями [18]. Как показали M. Miret et al. [19], аутоиммун-

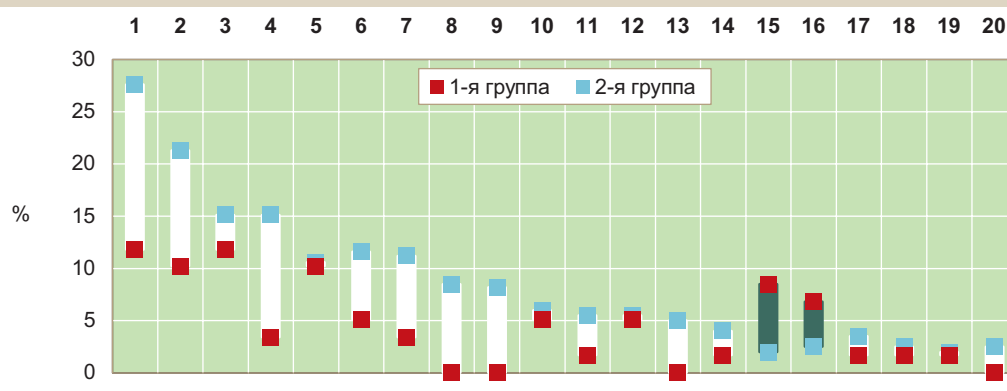


Рис. 2. Различия частоты развития отдельных признаков ПНПС у больных РЛ 1 и 2 групп (%).

1: остеоартропатия; 2: ревматоидоподобный артрит; 3: периферическая нейропатия; 4: дерматомиозит/полимиозит; 5: лейкоцитокластический васкулит; 6: паникулит; 7: цифровой артериит; 8: склеродермический синдром; 9: фиброзиты; 10: тендовагиниты; 11: волчаночный синдром; 12: лимбический энцефалит; 13: нефропатия; 14: фасциит; 15: энтезопатии; 16: синдром Ламберта-Итона; 17: альгодистрофия; 18: синдром Кукучи-Фудзимото; 19: криоглобулинемический васкулит; 20: синдром Шегрена.

ные паранеопластические нарушения отмечают у больных немелкоклеточным и мелкоклеточным РЛ в соотношении 1:9. Помимо подагры, остеоартропатия, ревматоидоподобный артрит, миозит, тендовагиниты и другие ревматические поражения опорно-двигательного аппарата возникают у 15 % от числа больных РЛ [20].

В группе РЛ с подагрой отмечали от 1 до 7 признаков ПНПС на одного больного (в среднем $1,970 \pm 0,229$), тогда как у остальных пациентов – от 1 до 8 ($1,640 \pm 0,089$; различия недостоверны). Как видно по рис. 2, фиброзиты и склеродермический синдром при наличии подагры отсутствовали ($\chi^2 = 4,72$, $p = 0,030$ и $\chi^2 = 5,40$, $p = 0,020$ соответственно), остеоартропатия диагностирована в 2,3 раза реже ($\chi^2 = 6,20$, $p = 0,013$), а дермато/полимиозит – в 4,4 раза ($\chi^2 = 5,72$, $p = 0,017$), при этом паранеопластическая подагра сопровождалась в 4,3 раза более частым появлением энтезопатий ($\chi^2 = 5,65$, $p = 0,018$).

Изучали мощность радиохимиотерапии (W), когда средние дозы использованных препаратов и дозы облучения $\{<M+SD\}$ определяли как минимальные в 1 балл, дозы $\{M+SD+M+2SD\}$ – как умеренные в 2 балла, $\{M+2SD+M+3SD\}$ – как высокие в 3 балла и $\{>M+3SD\}$ – как очень высокие в 4 балла. Мощность терапии W подсчитывали по формуле: $W=(a+b+c+d):n$, где «a», «b», «c», «d» – соответственно количество зон облучения или препаратов в 1, 2, 3 и 4 балла, «n» – общее число зон облучения или общее количество использованных препаратов. Однофакторный дисперсионный анализ Брауна-Форсайта свидетельствовал, что W химиотерапии оказывала воздействие на развитие подагры у больных РЛ (BF = 5,86, $p = 0,016$), в том числе таких групп препаратов, как алкиланта – дакарбазин, ифосфамид, циклофосфамид, ломустин (BF = 4,39, $p = 0,037$) и алкалоиды барвинка – винбластин, винкристин (BF = 8,86, $p = 0,003$).

По данным многофакторного анализа Уилкоксона-Рао, наличие подагры оказывало влияние на интегральный характер осложнений радиохимиотерапии (WR = 7,42, $p < 0,001$). От паранеопластической

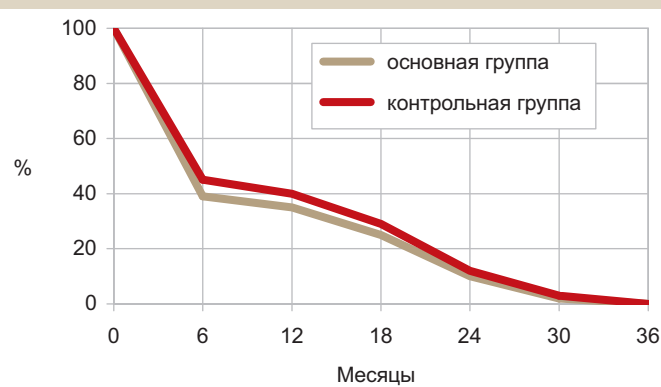


Рис. 3. Показатели трехлетней выживаемости больных РЛ с ПНПС основной и контрольной групп.

подагры зависели появление на фоне лечения миело-депрессии (BF = 13,78, $p < 0,001$), лучевого пневмофиброза (BF = 3,98, $p = 0,019$) и острого тромбоза (BF = 3,87, $p = 0,046$).

Как видно из рис. 3, трехлетняя выживаемость больных РЛ с ПНПС при наличии подагры и без таковой мало отличалась, а средняя продолжительность жизни умерших больных в основной и контрольной группах была также примерно одинаковой, составляя $14,50 \pm 1,41$ месяца и $15,10 \pm 1,66$ месяца соответственно.

Выводы

1. Паранеопластическая (неоплазменная) подагра развивается в 4 % наблюдений РЛ, отличается от первичной (идиопатической) большей частотой развития болезни у женщин, вовлечения в процесс суставов рук и метаболического типа гиперурикемии, но реже диагностируемыми уролитиазом, периферическими тофусами, хронической формой артрита и отсутствием почечного типа нарушений пуринового обмена.

2. Пациенты с опухолевой подагрой отличаются от остальных больных РЛ с ПНПС отсутствием двусто-

ронного легочного процесса и среднедолевой его локализации, но относительно частым возникновением верхушечного рака Панкоста–Тобиаса, большими уровнями в крови АУ и ХО.

3. Развитие паранеопластической подагры зависит от течения РЛ (прорастания опухоли в грудную стенку и перикард, числа групп метастазов в отдаленных органах) и мощности химиотерапии, использования алкилантов и алкалоидов барвинка.

4. Наличие подагры не ухудшает выживаемость больных РЛ с ПНПС.

Перспективы дальнейших исследований. Представленные в работе данные диктуют необходимость при наличии гиперурикемии у больных РЛ оценки целесообразности урикодепрессивной терапии ингибитором ХО аллопуринолом, требуют дальнейшего сравнительного анализа других признаков ПНПС, сопоставления опухолевых и идиопатических вариантов патологии опорно-двигательного аппарата, кожных васкулитов и аутоиммунных системных синдромов, что, возможно, позволит разработать дополнительные прогностические критерии течения опухолевого процесса, повысит эффективность лечебных мероприятий и качество их контроля.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Сведения об авторах:

Синяченко О. В., д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. НАМН Украины, зав. каф. внутренней медицины № 1, Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина, заслуженный деятель науки и техники Украины.
Думанский Ю. В., д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. НАМН Украины, ректор, профессор каф. онкологии и радиологии, Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина, заслуженный деятель науки и техники Украины.
Егудина Е. Д., д-р мед. наук, доцент каф. внутренней медицины З, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.
Чернышева О. Е., д-р мед. наук, профессор каф. педиатрии, проректор по научной работе, Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина.
Степко Ф. А., аспирант каф. онкологии и радиологии, Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина.
Федоров Д. М., аспирант каф. онкологии и радиологии, Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина.

Відомості про авторів:

Синяченко О. В., д-р мед. наук, професор, чл.-кор. НАМН України, зав. каф. внутрішньої медицини № 1, Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна, заслужений діяч науки та техніки України.
Думанський Ю. В., д-р мед. наук, професор, чл.-кор. НАМН України, ректор, професор каф. онкології та радіології, Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна, заслужений діяч науки та техніки України.
Єгудіна Є. Д., д-р мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини З, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.
Чернишова О. Є., д-р мед. наук, професор каф. педіатрії, проректор з наукової роботи, Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна.
Степко П. А., аспірант каф. онкології та радіології, Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна.
Федоров Д. М., аспірант каф. онкології та радіології, Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна.

Information about authors:

Syniachenko O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (NAMS of Ukraine), Honored Scientist and Technician of Ukraine, Laureate of the State Prize of Ukraine, Head of Department of Internal Medicine № 1, Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lyman.
Dumanskyi Yu. V., MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (NAMS of Ukraine), Honored Scientist and Technician of Ukraine, Rector, Professor of the Oncology and Radiology Department, Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lyman.
Yehudina Ye. D., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Internal Medicine № 3, SI "Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.
Chernyshova O. Ye., MD, PhD, DSc, Professor of the Pediatrics Department, Pro-rector in Scientific Work, Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lyman.
Stepko P. A., MD, Postgraduate Student of the Oncology and Radiology Department, Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lyman.
Fedorov D. M., MD, Postgraduate Student of the Oncology and Radiology Department, Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lyman.

Надійшла до редакції / Received: 17.05.2018

Після доопрацювання / Revised: 29.05.2018

Прийнято до друку / Accepted: 12.06.2018

Список литературы

- Roddy E. Epidemiology of gout / E. Roddy, H.K. Choi // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2014. – Vol. 40. – Issue 2. – P. 155–75.
- Kiadaliri A.A. Burden of gout in the Nordic region, 1990–2015: findings from the Global Burden of Disease Study 2015 / A.A. Kiadaliri, T. Uhlig, M. Englund // *Scand J Rheumatol.* – 2018. – Vol. 47. – Issue 5. – P. 410–417.
- Epidemiology and management of gout in Taiwan: a nationwide population study / C.F. Kuo, M.J. Grainge, L.C. See, et al. // *Arthritis Res. Ther.* – 2016. – Vol. 17. – P. 13.
- Gradalska-Lampart M. Lung cancer in Podkarpackie region in the years 2002–2011 / M. Gradalska-Lampart, B. Karczmarek-Borowska, A.U. Radziszewska // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2015. – Vol. 83. – Issue 2. – P. 109–119.
- Latimer K.M. Lung cancer: clinical presentation and diagnosis / K.M. Latimer // *FP. Essent.* – 2018. – Vol. 464. – Issue 1. – P. 23–6.
- Trend analysis of cancer mortality in the jinchang cohort, China, 2001–2010 / H.M. Qu, Y.N. Bai, N. Cheng, et al. // *Cheng Biomed. Environ. Sci.* – 2015. – Vol. 28. – Issue 5. – P. 364–9.
- Psychosis as a sequelae of paraneoplastic syndrome in small-cell lung carcinoma: A psycho-neuroendocrine interface / C.M. Wilkins, V.L. Johnson, R.E. Fargason, B. Birur // *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses.* – 2017. – Nov 22.
- Generalized pruritus preceding paraneoplastic neuropathy / B. Héban, N. Miret, L. Berthelot, et al. // *J. Clin. Neurosci.* – 2016. – Vol. 26. – P. 156–7.
- Anti-NXP2-positive paraneoplastic dermatomyositis with histopathologic changes confined to the acrosyringia / J.L. Ramírez-Bellver, E. Macías, C. Bernárdez, et al. // *Am. J. Dermatopathol.* – 2017. – Vol. 39. – Issue 1. – e3–e7.
- Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: A systematic review of the literature / V. Durieux, M. Coureau, A.P. Meert, et al. // *Lung Cancer.* – 2017. – Vol. 106. – P. 102–9.
- Increased risk of cancer in relation to gout: a review of three prospective cohort studies with 50,358 subjects / W. Wang, D. Xu, B. Wang, et al. // *Mediators Inflamm.* – 2015. – Vol. 2. – P. 1–6.
- Allopurinol dose escalation and mortality among patients with gout: a national propensity-matched cohort study / B.W. Coburn, K. Michaud, D.A. Bergman, T.R. Mikuls // *Arthritis Rheumatol.* – 2018. – Vol. 70. – Issue 8. – P. 1298–1307.
- Cancer risk associated with chronic diseases and disease markers: prospective cohort study / H. Tu, C.P. Wen, S.P. Tsai, et al. // *BMJ.* – 2018. – Issue 360. – k134.
- Increased risk of cancer among gout patients: a nationwide population study / C.F. Kuo, S.F. Luo, L.C. See, et al. // *Joint Bone Spine.* – 2012. – Vol. 79. – Issue 4. – P. 375–8.

- [15] A prospective study of gout and cancer / P. Boffetta, C. Nordenvall, O. Nyrén, W. Ye // *Eur. J. Cancer Prev.* – 2009. – Vol. 18. – Issue 2. – P. 127–32.
- [16] Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer / N. Kanaji, N. Watanabe, N. Kita, et al. // *World J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 5. – Issue 3. – P. 197–223.
- [17] Hande K.R. Severe allopurinol toxicity: dosirption and dridelines for prevention in patients with renal insufficiency / K.R. Hande, S.M. Noone, W.J. Stone // *Am. J. Med.* – 1984. – Vol. 76. – Issue 1. – P. 47–56.
- [18] Paraneoplastic syndromes: the way to an early diagnosis of lung cancer / B. Paraschiv, C.C. Diaconu, C.L. Toma, M.A. Bogdan // *Pneumologia.* – 2015. – Vol. 64. – Issue 2. – P. 14–9.
- [19] Potential paraneoplastic syndromes and selected autoimmune conditions in patients with non-small cell lung cancer and small cell lung cancer: A population-based cohort study / M. Miret, E. Horváth-Puhó, A. Déruaz-Luyet, et al. // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12. – Issue 8. – P. 0181564.
- [20] Pileckyte M. Paraneoplastic rheumatic syndromes / M. Pileckyte, R. Baliūnaite, V. Tamulaitiene // *Medicina.* – 2018. – Vol. 39. – Issue 5. – P. 443–7.

References

- [1] Roddy, E., & Choi, H. K. (2014) Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am*, 40(2), 155–75. doi: 10.1016/j.rdc.2014.01.001.
- [2] Kiadaliri, A. A., Uhlig, T., & Englund M. (2018) Burden of gout in the Nordic region, 1990–2015: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Scand J Rheumatol*, 47(5), 410–417. doi: 10.1080/03009742.2017.1405461.
- [3] Kuo, C. F., Grainge, M. J., See, L. C., Yu, K. H., Luo, S. F., Zhang, W., & Doherty, M. (2016) Epidemiology and management of gout in Taiwan: a nationwide population study. *Arthritis Res Ther*, 17, 13. doi: 10.1186/s13075-015-0522-8.
- [4] Gradalska-Lampart, M., Karczmarek-Borowska, B., & Radziszewska, A. U. (2015) Lung cancer in Podkarpackie region in the years 2002–2011. *Pneumonol Alergol Pol*, 83(2), 109–19. doi: 10.5603/PiAP.2015.0018.
- [5] Latimer, K. M. (2018) Lung cancer: clinical presentation and diagnosis. *FP Essent*, 464(1), 23–6.
- [6] Qu, H. M., Bai, Y. N., Cheng, N., Dai, M., Zheng, T. Z., Wang, D., et al. (2015) Trend analysis of cancer mortality in the jinchang cohort, China, 2001–2010. *Biomed Environ Sci*, 28(5), 364–9. doi: 10.3967/bes2015.050.
- [7] Wilkins, C. M., Johnson, V. L., Fargason, R. E., & Birur, B. (2017) Psychosis as a sequelae of paraneoplastic syndrome in small-cell lung carcinoma: A psycho-neuroendocrine interface. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, doi: 10.3371/CSRP.CWVJ.111717.
- [8] Hébant, B., Miret, N., Berthelot, L., Jaafar, M., Maltête, D., & Lefaucheur, R. (2016) Generalized pruritus preceding paraneoplastic neuropathy. *J Clin Neurosci*, 26, 156–7. doi: 10.1016/j.jocn.2015.09.015.
- [9] Ramírez-Bellver, J. L., Macías, E., Bernárdez, C., López-Robles, J., Vegas-Sánchez, M. D., Díaz-Recuero, J. L., et al. (2017) Anti-NXP2-positive paraneoplastic dermatomyositis with histopathologic changes confined to the acrosyringia. *Am J Dermatopathol*, 39(1), e3–e7. doi: 10.1097/DAD.0000000000000694.
- [10] Durieux, V., Coureau, M., Meert, A. P., Berghmans, T., & Sculier, J. P. (2017) Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: A systematic review of the literature. *Lung Cancer*, 106, 102–9. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.01.015.
- [11] Wang, W., Xu, D., Wang, B., Yan, S., Wang, X., Yin, Y., et al. (2015) Increased risk of cancer in relation to gout: a review of three prospective cohort studies with 50,358 subjects. *Mediators Inflamm.* 2, 1–6. doi: 10.1155/2015/680853.
- [12] Coburn, B. W., Michaud, K., Bergman, D. A., & Mikuls, T. R. (2018) Allopurinol dose escalation and mortality among patients with gout: a national propensity-matched cohort study. *Arthritis Rheumatol*, 70(8), 1298–1307. doi: 10.1002/art.40486.
- [13] Tu, H., Wen, C. P., Tsai, S. P., Chow, W. H., Wen, C., Ye, Y., et al. (2018) Cancer risk associated with chronic diseases and disease markers: prospective cohort study. *BMJ*, 360, k134. doi: 10.1136/bmj.k134.
- [14] Kuo, C. F., Luo, S. F., See, L. C., Chou, I. J., Fang, Y. F., & Yu, K. H. (2012) Increased risk of cancer among gout patients: a nationwide population study. *Joint Bone Spine*, 79(4), 375–8. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.09.011.
- [15] Boffetta, P., Nordenvall, C., Nyrén, O., & Ye, W. (2012) A prospective study of gout and cancer. *Eur J Cancer Prev*, 18(2), 127–32. doi: 10.1097/CEJ.0b013e328313631a.
- [16] Kanaji, N., Watanabe, N., Kita, N., Bando, S., Tadokoro, A., Ishii, T., et al. (2014) Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol*, 5(3), 197–223. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.197.
- [17] Hande, K. R., Noone, S. M., & Stone, W. J. (1994) Severe allopurinol toxicity: description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med*, 76(1), 47–56.