

Продолжительность жизни прослежена у 6 пациентов с высокодифференцированным карциноидом, у которых 3- и 5-летняя выживаемость составила 92 %, и у 23 больных с низкодифференцированным карциноидом или нейроэндокринноклеточным раком. У данной категории больных 3-летняя выживаемость составила 29 %, а 5-летняя – 16.

Итак, следует считать необходимым установление морфологического варианта карциноидов. Лечебная тактика у больных с высоко- и умереннодифференцированными карциноидами может ограничиваться оперативным вмешательством. Особенности клинического течения и прогноза низкодифференцированного варианта карциноида сближают его с мелкоклеточным раком легкого и требуют применения методов комбинированного или комплексного лечения. Прогноз и выбор лечебной стратегии у этих больных одинаковы и определяются главным образом распространенностью процесса.

### Литература

1. Харченко В.П., Кузьмин И.В. Рак легкого. М., 1994. С. 480.

2. Чемодуров Н.Т., Мещеряков В.В., Гейвандов М.Г. // Вопросы клинической медицины. Симферополь, 1997. С. 174–175.
3. Бебезов Б.Х. Карциноидные опухоли легкого (клиника, диагностика, хирургическое лечение и прогноз): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998. С. 19.
4. Успенский Л.В., Уфимцева А.Г., Опаленова В.А. // Грудная хирургия. 1987. № 1. С. 38–44.
5. Двораковская И.В. // Вопросы онкологии. 1978. № 2. С. 23–28.
6. Франк Г.А., Трахтенберг А.Х., Богуславский В.М. // Вопросы онкологии. 1989. Т. 35. № 2. С. 192–198.
7. Дерижанова И.С., Резникова Г.Л. // Вопросы онкологии. 1985. № 4. С. 21–26.
8. Дерижанова И.С. Опухоли диффузной эндокринной системы – карциноиды. Ростов н/Д, 1991. С. 285.
9. Райхлин Н.Т., Смирнова Е.А. // Вопросы онкологии. 1985. № 10. С. 36–38.
10. Бирюков Ю.В. Бронхолегочные карциноиды (клиника, диагностика, хирургия). М., 2000. С. 208.
11. Симоненко В.Б. Нейроэндокринные опухоли. М., 2000. С. 289.

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

2 ноября 2006 г.

УДК 616-008:616-006.441

## ВЛИЯНИЕ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА СОСТОЯНИЕ ТИРЕОИДНОЙ И ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ

© 2006 г. М.Б. Козлова, Л.Ю. Владимирова, А.Л. Палий, М.В. Кашубина, А.А. Логвиненко

The state of hormonal homeostasis at non- Hodgkin's lymphomas st. I–IV has been studied. Hyperproduction of cortisole has been observed at all stages of the process. Shifts of thyroid status have been revealed dependent (total and free thyroxin, total triiodothyronine) or independent (free triiodothyronine) on the disease stage.

Неходжкинские лимфомы (НХЛ) объединяют разнородную по многим клинико-морфологическим параметрам группу лимфоидных неоплазий, заболеваемость которыми на протяжении последних лет характеризуется постоянным ежегодным ростом на 3–4 % и сочетается с высокой летальностью [1]. В связи с этим актуальным остается изучение различных аспектов данной патологии, в частности, такой мало исследованной, как особенности влияния НХЛ на состояние регуляторных систем организма в зависимости от стадии заболевания. Известно, что развивающийся злокачественный процесс прогрессивно усугубляет вызванные опухолевой трансформацией нарушения различных сторон жизнедеятельности организма, приводящие в совокупности к необратимым сдвигам гомеостаза. В этом отношении целесообразна оценка при НХЛ динамики функционального состояния щитовидной железы и надпочечников, являющихся ведущими подсистемами нейроэндокринной системы, обеспечивающими развитие защитных и приспособительных реакций организма как в норме, так и при патологии.

Значение тиреоидных и глюкокортикоидных гормонов в адаптации организма обусловлено широким спектром их биологического действия. Помимо регуляции всех без исключения видов обмена веществ, гормоны щитовидной железы контролируют проницаемость мембран, синтез высокоспециализирован-

ных белков, стимулируют состояние лимфоидных органов, улучшают кроветворение, проявляют антиоксидантные свойства [2–4]. Показано влияние тиреоидных гормонов на клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз, что позволяет рассматривать их в качестве возможных участников опухолегенеза [5]. Кортизол также оказывает действие на многие виды обменных процессов, ему принадлежит ключевая роль в гомеостазе гипоталамо-гипофизарного комплекса. Гормон способен влиять на состояние иммунной системы, изменять чувствительность других эндокринных желез к регулирующим факторам, является непосредственным участником механизмов, определяющих скорость клеточной пролиферации и апоптоза в различных тканях [6–8]. Полифункциональная роль тиреоидных гормонов и кортизола в организме определяет значимость их статуса у больных с онкопатологией.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 59 больных НХЛ (24 женщины и 35 мужчин) в возрасте 27–76 лет (средний возраст 50,1 лет) с нодальным (37,3 % случаев) и экстранодальным (62,7 % случаев) поражением. В зависимости от стадии заболевания больные разделены на 3 группы. В 1-ю вошли 21 пациент с I стадией процесса, во 2-ю – 24 со II–III стадиями и в 3-ю группу – 14 больных с IV стадией. Стадию про-

цесса оценивали на основании комплексного обследования пациентов с помощью рентгенологического, морфологического методов и компьютерной томографии. До начала лечения у больных определяли содержание в крови тиреоидных гормонов – общего (свободный + связанный с белками крови) и свободного тироксина ( $T_4$  и  $FT_4$ ), общего и свободного трийодтиронина ( $T_3$  и  $FT_3$ ); основного гипоталамического регулятора функциональной активности щитовидной железы тиреотропина (ТТГ); основного глюкокортикоидного гормона коры надпочечников кортизола. Исследование проведено радиоиммунным методом с использованием стандартных тест-наборов фирмы Иммунотех (Чехия). Контрольную группу составили 20 практически здоровых доноров аналогичного пола и возраста. Полученные данные обработаны статистически с применением параметрического t-критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

При оценке тиреоидного статуса необходимо учитывать два фактора – количество образующегося гор-

мона и содержание в крови его свободной формы, определяющей возможность развития соответствующего физиологического эффекта. Содержание общего  $T_4$  у большинства пациентов 1-й группы (66,7 %) не имеет статистически достоверного отличия от контроля, тогда как у остальных достоверно превышает его в 1,3 раза. Аналогичные отклонения уровня гормона в крови выявлены и у 33,3 % обследованных во 2-й группе, однако степень повышения при II–III стадиях заболевания более значительна как по сравнению с нормой (в 1,7 раза), так и с концентрацией при I стадии процесса (в 1,3 раза). При этом высокое содержание гормона выявляется у больных данной группы с близкой частотой как при II (47,6 % случаев), так и при III (в 38,0 % случаев) стадиях заболевания. Дальнейшее увеличение распространенности процесса у больных 3-й группы не только не сопряжено с нарастанием сбоя в содержании общего  $T_4$ , но, наоборот, во всех случаях характеризуется их отсутствием (таблица).

### Содержание тиреоидных гормонов и кортизола у больных неходжкинскими лимфомами

| Гормон                           | Группа                                           |                                                   |                                               |                |
|----------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------|
|                                  | 1-я                                              | 2-я                                               | 3-я                                           | Здоровые       |
| Тироксин общий, нмоль/л          | 135,0 ± 5,26 n = 14<br>166,25 ± 1,25*<br>n = 7   | 134,0 ± 5,91<br>n = 16<br>210,0 ± 11,81*<br>n = 8 | 123,0 ± 15,35                                 | 124,67 ± 5,30  |
| Тироксин свободный, рмоль/л      | 14,42 ± 0,56**                                   | 15,06 ± 0,53                                      | 16,92 ± 1,11                                  | 17,0 ± 1,39    |
| Трийодтиронин общий, нмоль/л     | 2,04 ± 0,14*<br>n = 16<br>3,20 ± 0,09**<br>n = 5 | 2,03 ± 0,11*<br>n = 19<br>3,25 ± 0,10**<br>n = 5  | 1,06 ± 0,14*<br>n = 7<br>1,95 ± 0,10<br>n = 7 | 2,11 ± 0,12    |
| Трийодтиронин свободный, рмоль/л | 5,11 ± 0,20*                                     | 4,76 ± 0,13*                                      | 4,74 ± 0,35*                                  | 3,90 ± 0,29    |
| Тиреотропин, МЕ/мл               | 1,86 ± 0,19                                      | 1,97 ± 0,17                                       | 1,64 ± 0,15                                   | 1,81 ± 0,19    |
| Кортизол, нмоль/л                | 660,0 ± 43,21*                                   | 686,67 ± 49,67*                                   | 720,0 ± 68,80*                                | 342,31 ± 17,36 |

Примечание. \* – изменение статистически достоверно по сравнению со здоровыми или с больными указанной группы.

В секретируемой щитовидной железой тиреоидной продукции около 80 % приходится на долю тироксина. Поступающий в кровяное русло гормон связывается белками плазмы, главным образом тиронинсвязывающим глобулином, и лишь его незначительное количество (менее 0,05 %) в связи с высокой биологической активностью остается в крови в свободной недопонируемой форме. Концентрация  $FT_4$  у больных 1-й группы в среднем имеет достоверную тенденцию ( $0,05 < P < 0,1$ ) к незначительному (в 1,2 раза) снижению по сравнению с контролем. У пациентов 2-й и 3-й групп статистически значимых изменений уровня  $FT_4$  по сравнению с контролем не обнаружено. Следует подчеркнуть при этом, что нормальный или незначительно сниженный уровень свободной формы гормонов сохраняется у больных НХЛ независимо от колебаний общего  $T_4$ . Это указывает на определенную независимость механизма поддержания необходимого баланса в системе свободный–связанный тироксин от изменения общей концентрации гормона в крови.

Поскольку именно свободные формы гормонов ответственны за развитие их физиологического эффекта, полученные результаты свидетельствуют о том, что только у пациентов с I стадией заболевания возможна

слабовыраженная тироксиновая недостаточность, которая полностью компенсируется на последующих этапах заболевания.

По содержанию общего  $T_3$ , как и общего  $T_4$ , группы обследованных больных неоднородны – при нормальном содержании в подавляющем числе наблюдений в 1-й и 2-й группах (76,2 и 79,2 % соответственно) у остальных пациентов с I–III стадиями оно достоверно и существенно (в 1,5 раза) повышено. В отличие от этого у 50 % больных с IV стадией заболевания концентрация общего  $T_3$  почти в 2 раза ниже как показателя в контроле, так и у пациентов 1-й и 2-й групп. Снижение уровня общего  $T_3$  в крови при отсутствии патологии щитовидной железы известно как синдром нетиреоидной патологии или синдром низкого  $T_3$ . При этом низкая концентрация общего  $T_3$  не зависит от содержания тироксина и может сочетаться и с пониженным, и нормальным и даже с повышенным уровнем  $T_4$  [9]. У больных 3-й группы указанный синдром наблюдается на фоне неизменной продукции железой ее основного гормона. Причиной указанного состояния может быть нарушение метаболизма  $T_4$ . Как уже отмечалось, до 80 %  $T_3$  поступает в кровь не из щитовидной железы, а после ферментативного распа-

да  $T_4$ , происходящего во многих периферических тканях под действием деиодиназы. Последняя является селенсодержащим протеином, и недостаток в организме селена, который часто имеет место у онкологических больных, способен уменьшить количество синтезируемого фермента, а следовательно и скорость реверсии  $T_4$  в  $T_3$ . Помимо этого, одним из влияющих на образование  $T_3$  факторов может быть изменение соотношения между тремя типами деиодиназ, обладающими разной степенью активности и преимущественно разными точками ее приложения [10]. Несмотря на то, что содержание общего  $T_3$  у части обследованных больных не отличается от контроля, а у других имеет разнонаправленную динамику, концентрация свободной формы гормона во всех случаях превышает норму – в 1-й и 2-й группах – в 1,3 и в 1,2 раза соответственно, а в 3-й имеет тенденцию к повышению также в 1,2 раза. Учитывая высокую биологическую активность свободного  $T_3$ , более выраженную по сравнению с  $T_4$ , можно полагать, что обнаруженное у больных НХЛ увеличение его концентрации способно изменить скорость находящихся под регуляторным воздействием тиреоидных гормонов метаболических процессов, а также состояние и активность клеточных мембран.

Рассматривая возможный механизм повышенного содержания свободного  $T_3$  у больных НХЛ, можно предположить, что выявленное отклонение обусловлено состоянием связывающей способности и/или количества белков плазмы. Известно, что в связывании поступающих в кровь тиреоидных гормонов участвует синтезируемый в печени  $\alpha$ -микроглобулин и, главным образом, аполипопротеин В-100. Подавление их образования или изменение функциональных свойств под влиянием злокачественного процесса может сопровождаться повышением концентрации свободных гормонов, а поскольку сродство  $T_3$  к белкам-переносчикам примерно в 10 раз меньше, чем  $T_4$ , в первую очередь подобные сдвиги могут коснуться содержания свободного  $T_3$ .

Что касается регуляции функциональной активности щитовидной железы, то секреция гипофизом ее основного регулятора – ТТГ – не отличается от показателя у здоровых лиц в подавляющем большинстве случаев (около 80 %) в 1-й группе и у всех больных 2-й и 3-й групп. На основании этих результатов можно считать, что повышение уровня общего  $T_4$  у части пациентов 1-й и 2-й групп не связано с отклонениями в цепи регулирующих воздействий центральных эндокринных структур – гипоталамуса, продуцирующего тиреолиберин, и гипофиза, где под его влиянием непосредственно активируется синтез ТТГ.

Повышение общего уровня  $T_4$  на фоне неизменной секреции ТТГ и преимущественно нормального содержания свободной формы гормона может быть следствием замедленного его использования клетками-мишенями, в том числе возможно из-за нарушения структуры мембран или энергообеспечения клетки, необходимых для процесса его перехода из крови в ткань.

Исследование глюкокортикоидной функции выявило у больных НХЛ в подавляющем большинстве случаев повышенное содержание кортизола в крови.

При этом степень гиперпродукции гормона не имеет статистически достоверного отличия у пациентов с разной стадией процесса, но достоверно превышает контрольный уровень в 1,9 раза у больных 1-й и 2-й групп и в 2,1 раза – в 3-й. То обстоятельство, что стимуляция пучковой зоны коры надпочечников обнаружена уже при 1-й стадии НХЛ и остается практически в равной мере повышенной на последующих этапах заболевания, позволяет рассматривать активацию стероидогенеза в качестве характерной реакции организма как на возникновение, так и на продолжающееся развитие лимфопролиферативного процесса. В этом аспекте представляет интерес сопоставление полученных результатов с данными литературы относительно функции коры надпочечников пациентов с иными злокачественными заболеваниями. Оно свидетельствует о разнонаправленном влиянии опухолевой болезни при различной ее локализации на состояние кортизолпродуцирующей активности. Так, высокие показатели содержания гормона часто выявляются при раке яичников, тела матки, предстательной железы, легких, полости рта наряду с сохранением в ряде случаев эуортикоидного состояния; резко снижено образование гормона у подавляющего большинства пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта [11, 12]. Неоднозначный характер изменения глюкокортикоидной функции при онкопатологии отражает сложный механизм взаимоотношения опухоли и организма и возможность развития разнонаправленного дисбаланса гормонального гомеостаза в зависимости от конкретных особенностей опухолевого роста.

Известно, что устойчивость организма к экзо- и эндогенным воздействиям в значительной степени зависит от состояния гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, поскольку активация коры надпочечников, сопровождающаяся усиленным образованием кортикостероидов, считается защитной или приспособительной реакцией, поддерживающей резистентность организма. Однако длительная гиперактивация кортикоцитов может, с одной стороны, привести к истощению их синтетической функции, а помимо этого, сохранение высоких концентраций кортизола в циркуляторном русле способно отрицательно влиять на состояние иммунной системы [13]. Это влияние может быть как прямым, так и опосредованным. В частности, от уровня кортизола в обратной зависимости находится скорость образования в гипофизе соматотропного гормона, являющегося стимулятором противоопухолевой активности макрофагов и синтеза гамма-интерферона [14]. Динамика концентрации соматотропного гормона также изменяет состояние оси гормон роста – инсулиноподобный фактор роста, который участвует в развитии неопластических сдвигов.

Согласно современному представлению о взаимоотношении опухоли и организма развитие злокачественного процесса выступает в этой системе в роли хронического стрессорного фактора. Известно, что любое стрессорное воздействие не только активирует стресс-реализующие системы, но одновременно или на последующих этапах включает и стресс-лимитирующие процессы, физиологическая роль которых состоит в ограничении повреждающего влияния компонентов стресс-реакций на клетки и ткани организ-

ма. Отсутствие у обследованных больных «угасания» повышенной кортизолообразующей активности свидетельствует о том, что стресс-лимитирующие системы организма при НХЛ на всех рассмотренных стадиях заболевания находятся, вероятно, в состоянии постоянного напряжения, сменяющегося, возможно, их недостаточностью. В связи с этим при данном заболевании целесообразно исследование функционального статуса различных звеньев указанной системы с целью более полного представления о механизме повреждающего действия лимфопрролиферативного процесса и возможной коррекции выявленных сбоев.

Таким образом, проведенное исследование тиреоидного и глюкокортикоидного статуса у больных НХЛ позволило выявить наличие у всех или у части обследованных изменений гормонального гомеостаза, обусловленных или не зависящих от стадии заболевания и требующих учета при планировании лечебной тактики у данной категории пациентов.

### Литература

1. Новик А.А., Мельниченко В.Я., Волошин С. В. // Вестн. Рос. военно-мед. акад. 2003. Т. 2. № 10. С. 29–31.
2. Верещагина Г.В., Трапкова А.А., Каишулина А.П. // Усп. соврем. биол. 1999. Т. 3. Вып. 1. С. 59–64.
3. Галкина О.В. // Материалы конф. физиологов и биохимиков России. СПб., 1995. С. 42–43.
4. Кривошеков С.Г., Федина Р.Г. // Проблемы эндокринологии. 1993. № 4. С. 23–26.
5. Puzianowska-Kuznika M. et al. // Post. biol. Komorki. 2001. Vol. 28. № 2. P. 183–196.
6. Xu Ming-Juan et al. // Acta Pharmacol. Sci. 2002. Vol. 23. № 9. P. 819–823.
7. Moran T. et al. // Cancez Res. 2000. Vol. 60. № 4. P. 867–872.
8. Чернышева М.П. Введение в физиологическую эндокринологию. СПб., 1995.
9. Chopra I.J. Thyroid Hormone Metabolism. Boston; Oxford; London, 1995. P. 195–210.
10. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М., 1989.
11. Козлова М.Б. и др. Высокие медицинские технологии в лучевой терапии злокачественных опухолей. Ростов н/Д, 1999. С. 21–23.
12. Козлова М.Б. и др. Сб. Отечественная онкология – основные пути развития. М., 2001. С. 318–325.
13. Галактионов В.Г. Иммунология. М., 1998.
14. Dantzer R., Kelly K.W. // Zife Sci. 1995. № 44. P. 1989–1994.

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

2 ноября 2006 г.

УДК 678.19 – 006.6: 615.28

## НОВЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ АУТОБИОХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© 2006 г. Е.М. Непомнящая, И.А. Новикова, Т.А. Гудцова

The paper presents morphologic evidence of efficacy of autobiochemotherapy (autohemo- and autoplasmochemotherapy) by means of determining microvascular density in breast cancer tumours.

Рак молочной железы стоит на первом месте по заболеваемости среди опухолей у женщин. Поэтому решение одной из задач, позволяющих определить степень выраженности патоморфоза, наступившего под действием неoadъювантной химиотерапии на аутокрови (АГХТ) и аутоплазме (АПХТ), является актуальным.

В данной работе сопоставлены морфологические изменения в раковых опухолях молочных желез с применением АГХТ и АПХТ с контрольной группой (опухоли без лечения). Помимо традиционных критериев оценки степени патоморфоза, определен новый признак – микрососудистая плотность.

Солидные опухоли требуют кровоснабжения для своего роста, и новые концепции лечения направлены на подавление их васкуляризации. Существует точка зрения, что антиангиогенная терапия разрушает сосуды и приводит к нарушению доставки в опухоль кислорода и питательных продуктов. J.K. Rakesh выдвинул гипотезу, согласно которой некоторые антиангиогенные препараты способствуют «нормализации» нарушенной структуры кровоснабжения, улучшают оксигенацию и доставку лекарственных препаратов в ткань опухоли [1].

В процессе лекарственной терапии в соединительной ткани опухоли происходят все общепатологические процессы – дистрофия и некроз, нарушения кро-

во- и лимфообращения, воспалительные и иммунопатологические реакции. Кровеносные сосуды опухоли – артерии, вены, синусоиды, капилляры, сосуды микроциркуляторного русла подвергаются самым разнообразным изменениям – от новообразования капилляров до облитерации просвета и гиалиноза артерий.

J. Rossler и соавт. указывают на то, что окраска гематоксилином и эозином в некоторых случаях может выявлять дифференцирующую морфологию сосудов [2]. Однако для четкой визуализации эндотелиальных клеток необходимо иммуногистохимическое исследование. Имеются новые особенности эндотелия сосудов, выявляемые иммуногистохимически, описаны маркеры, выявляющие эндотелий сосудов (CD31), рецепторы крово- и лимфоангиогенных факторов: VEGF-A, -B, -C и -D; маркеры эндотелия лимфатических сосудов – LYVE-1, Podoplanin и транскрипционный фактор PROX-1 (табл. 1).

Первый этап прогрессии опухолей – это вращение в опухолевый узел сосудов. Процесс обозначается термином «васкуляризация» или «ангиогенез». В первичный узел сосуды не прорастают, поскольку клетки эндотелия (внутреннего слоя) сосудов не получают от опухоли соответствующих сигналов. Ангиогенез начинается тогда, когда в опухоли произойдут изменения в геноме, ведущие к включению гена, отвечающе-