

seems to be associated with disturbances in the differentiation and maturation of cells of the immune system as well as the migration of cells in the area of inflammation.

Key words: peritonitis, lymphocytes, immunoglobulins, cytokines, relationship.

Литература

1. Гумилевский Б.Ю., Гумилевская О.Л., Кабурнеева О.Г. Особенности иммунологических нарушений у пациентов перитонеального диализа с разной степенью риска развития перитонита // Вестн. Волгоградского медицинского университета. – 2011. – № 3. – С. 88-91.

2. Земсков А.М., Земсков В.М. Дополнительные методы оценки иммунного статуса // Клинич. лабораторная диагностика. – 1994. – № 3. – С. 34-35.

3. Кетминский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с.

4. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. и др. Программируемый перитонеальный лаваж в лечении распространенного перитонита // Анналы хирургии. – 1996. – № 3. – С. 25-29.

5. Сидорова Е.В. В-1 лимфоциты. Происхождение, дифференцировка, функции // Успехи современной биологии. – 2009. – Т. 129, № 1. – С. 27-38.

6. Ярилин А.А. Иммунология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

7. Bierhoff M., Krutwagen E., van Bommel E.F. et al. *Listeria peritonitis* in patients on peritoneal dialysis: two cases and a review of the literature // Neth. J. Med. – 2011. – Vol. 69, № 10. – P. 461-464.

8. Bone R.S., Balk R.A.B., Cerra F.B. et al. American college of Chest Physi-cians. Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guide lines for the use of innovative therapies in sepsis // Crit. Care Med. – 1992. – Vol. 20, № 6. – P. 864-874.

9. Godfrey D.I., Rossjohn J. New ways to turn on NKT cells // J. Exp. Med. – 2011. – Vol. 208, № 6. – P. 1121-1125.

10. Grivennikov S.I., Karin M. Inflammatory cytokines in cancer: tumour necrosis factor and interleukin 6 take the stage // Ann. Rheum. Dis. – 2011. – Vol. 70, Suppl. 1. – P. 104-108.

11. Harris N., Gause W.C. To B or not to B: B cells and the Th2-type immune response to helminthes // Trends Immunol. – 2011. – Vol. 32, № 2. – P. 80-88.

12. Le Gall J.-R., Lemeshow S., Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study // JAMA. – 1993. – Vol. 270. – P. 2957-2963.

13. Linder M.M., Wacha H., Feldmann U. et al. Der Mannheimer Peritonitis-Index. Ein Instrument zur intraoperativen Prognose der Peritonitis // Chirurg. – 1987. – № 58. – P. 84-91.

14. Mancini G., Carbonaro A.O., Haremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion // Immunochemistry. – 1965. – Vol. 2, № 3. – P. 235-255.

15. Vincent J.L., Moreno R., Takala J. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine // Intensive Care Med. – 1996. – Vol. 22, № 7. – P. 707-710.

Сведения об авторах

Савченко Андрей Анатольевич – г.м.н., проф., зав. каф. физиологии им. проф. А.Т. Пшоники КрасГМУ, рук. лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН; e-mail: aasavchenko@yandex.ru

Здзитовецкий Дмитрий Эдуардович – к.м.н., доцент, зав. каф. хирургических болезней им. проф. Ю.М. Лубенского КрасГМУ; e-mail: zdz64@mail.ru

Борисов Александр Геннадьевич – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН; e-mail: 2885263@mail.ru

Лузан Наталья Анатольевна – младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН; e-mail: laskimo@mail.ru

© КОЗЛОВА М. Б., ФРАНЦИЯНЦ Е. М., ВЛАДИМИРОВА Л. Ю., ПАВЛЮКОВА О. В., ПАК Е. Е., ПОГОРЕЛОВА Ю. А.
УДК 616-006.44:612.018:612:1

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЕЙ ТИРЕОИДНЫХ И ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО ГОРМОНОВ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ

М. Б. Козлова, Е. М. Франциянц, Л. Ю. Владимирова, О. В. Павлюкова, Е. Е. Пак, Ю. А. Погорелова
ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ,
директор – д.м.н., проф. О. И. Кит.

Резюме. У 76 пациентов со злокачественными лимфомами исследован исходный системный статус тиреоидных и глюкокортикоидного гормонов в зависимости от двух факторов – варианта заболевания (лимфома Ходжкина – ЛХ или неходжкинские лимфомы – НХЛ) и возраста больных (средний возраст 16,9 лет – 1-я группа и 50,1 лет – 2-я группа). У больных ЛХ и НХЛ в 1-й группе обнаружена повышенная в большинстве случаев секреция кортизола (в 2,3 и в 1,7 раза) и сниженный в 1,6 раза уровень циркулирующего общего T_3 при увеличении концентрации его свободной формы только у больных ЛХ. В отличие от молодых пациентов во 2-й группе оба варианта патологии развивались на фоне разнонаправленных изменений уровня общего T_4 , повышенной концентрации свободного T_3 , значительно сниженного (особенно у больных ЛХ) уровня свободного T_4 и, как и в 1-й группе, гиперкортизолемии.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, тиреоидные гормоны, кортизол, возраст.

Лимфомы являются одним из классов гемобластозов, характеризующимся локальным опухолевым ростом, исходящим из внекостно-мозговой лимфоидной ткани. Они включают гетерогенную группу новообразований, различающихся по гистогенетической принадлежности, степени дифференцировки, биологическим свойствам, клиническому течению и прогнозу и, согласно классификации, подразделяются на лимфому Ходжкина (ЛХ) и разнообразные неходжкинские лимфомы (НХЛ) [5].

Развитие злокачественного процесса способно нарушать функциональное состояние многих регуляторных систем организма, что, в свою очередь, может отрицательно сказаться на результатах лечения больных. В связи с этим изучение и возможная коррекция вызываемых ростом опухоли сбоев гомеостаза остаются одним из актуальных направлений исследований в клинической онкологии. В данном аспекте особого внимания требует оценка у больных статуса тиреоидных гормонов и кортизола, выполняющих роль многоцелевых разноуровневых биорегуляторов, под контролем которых находятся, в том числе, такие значимые при развитии опухоли и проведении лечебных мероприятий процессы, как состояние общего гомеостаза, адаптационные возможности организма, степень развития защитных и приспособительных реакций, активность иммунной системы. Помимо этого, в экспериментальных и клинических исследованиях у данных гормонов выявлены антиканцерогенные и противоопухолевые свойства, показана способность влиять на клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз, что позволяет рассматривать их и в качестве возможных участников опухолевого процесса [1,2,4,10,13]. Совокупность свойств, присущих гормонам щитовидной железы и кортизолу, определяет важную практическую значимость исследования тиреоидного и глюкокортикоидного статуса у больных с онкопатологией. Их нарушение обнаружено на фоне развития ряда злокачественных опухолей [7], однако в отношении особенностей состояния обоих звеньев нейроэндокринной системы, сопутствующих развитию лимфом, а также влияющие на них факторы изучены недостаточно.

На основании вышеизложенного целью работы была оценка у больных лимфомами системного статуса тиреоидных гормонов и кортизола в зависимости от двух факторов – вида лимфомы (ЛХ или НХЛ) и возраста пациентов.

Материалы и методы

Гормональные исследования были проведены у 76 пациентов обоего пола со II-III стадиями заболевания, разделенных на 2 группы – в 1-ю вошли больные в возрасте от 13 до 18 лет (средний возраст 16,9 лет), во 2-ю – в возрасте от 37 до 68 лет (средний возраст 50,1 лет). В 1-й группе под наблюдением находился 31 человек (с ЛХ – 15, с НХЛ – 16), во 2-й группе – 45 больных (с ЛХ – 21, с НХЛ – 24). Преобладающими формами ЛХ у больных были смешанная форма и нодулярный склероз, НХЛ были представлены

в основном В-клеточными опухолями с экстранодальной локализацией.

До начала лечения в крови больных радиоиммунным методом с использованием стандартных тест-наборов фирмы Иммунотех (Чехия) определяли содержание общего и свободного трийодтиронина (T_3), общего и свободного тироксина (T_4), тиреотропина (ТТГ) и кортизола. Контрольную группу составили 32 практически здоровых добровольца в возрасте от 18 до 73 лет, из них 13 человек – от 18 до 30 лет, 10 – от 31 до 50 лет и 9 – от 51 до 73 лет, средний возраст – 40,6 лет. Поскольку референтные значения тиреоидных гормонов и кортизола уже в детском возрасте устанавливаются на уровне показателей взрослых людей, для оценки гормонального статуса больных 1-й и 2-й групп использована объединенная контрольная группа из лиц с широким возрастным диапазоном.

Статистическую обработку полученного цифрового материала проводили с использованием компьютерной программы Statistica 6,0 для среды Windows. После предварительной оценки данных на нормальность распределения был применен параметрический метод статистического анализа. Достоверность различий показателей между сравниваемыми группами оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $\leq 0,05$, при $0,1 > p > 0,05$ отмечали достоверную тенденцию к изменению показателей (*T*).

Результаты и обсуждение

Анализ результатов определения профиля тиреоидных гормонов у пациентов 1-й группы показал, что у больных как с ЛХ, так и с НХЛ содержание в крови общего T_4 , его биологически активной свободной формы и секреция ТТГ не имели статистически значимого отличия от контроля (табл. 1).

Таблица 1

Содержание гормонов в крови больных 1-й группы

Гормоны, ед	Больные ЛХ	Больные НХЛ	Здоровые
T_3 общий, нмоль/л	1,30±0,08 ¹	1,32±0,12	2,11±0,12
T_3 своб., пмоль/л	5,32±0,11 ^{1,Т2}	4,40±0,34	3,90±0,29
T_4 общий, нмоль/л	123,91±7,78	106,83±9,67	124,67±5,30
T_4 своб., пмоль/л	17,30±0,78	17,58±0,92	16,97±1,97
ТТГ, мМЕ/мл	1,54±0,27	1,34±0,30	1,81±0,19
Кортизол, нмоль/л	774,28±88,49 ¹	596,67±108,81 ¹	342,31±17,36

Примечание: здесь и в табл. 2 статистически достоверное отличие от показателя 1 – у здоровых лиц, 2 – у больных НХЛ, Т – достоверная тенденция к изменению.

В отличие от этого у больных с ЛХ, и НХЛ обнаружен значительный дефицит общей фракции циркулирующего T_3 , содержание которого при обоих видах процесса было ниже нормы в среднем в 1,6 раза. Подобный характер нарушения тиреоидного статуса, заключающийся в сни-

жении уровня в крови T_3 на фоне отсутствия заболевания щитовидной железы, описан в литературе как синдром эутиреоидной или нетиреоидной патологии [6]. Последний часто развивается при тяжелых состояниях, вызванных разными причинами, и может сочетаться и с разнонаправленными изменениями уровня общего T_4 , так и с их отсутствием, как было выявлено у наблюдаемых нами пациентов.

В основе механизма подобного сбоя может быть нарушение у больных метаболизма T_4 . Известно, что до 80 % содержащегося в крови T_3 синтезируется не в щитовидной железе, а поступает в кровь из печени и других органов и тканей, в которых осуществляется ферментативное монодейодирование T_4 до T_3 . У больных лимфомами обнаружено нарушение многих функций печени [9], что может быть одной из причин снижения уровня циркулирующего T_3 .

На фоне сниженного у всех обследованных больных содержания общего T_3 , у пациентов с ЛХ было обнаружено достоверное повышение в крови свободной формы гормона в 1,4 раза. Следует особо подчеркнуть, что в связи с высокой активностью тиреоидных гормонов даже относительно небольшое увеличение концентрации доступной для клеток свободной формы способно существенно изменять характер находящихся под их регуляторным контролем многочисленных метаболических и физиологических процессов. В отличие от ЛХ развитие НХЛ не сопровождалось достоверными отклонениями в содержании свободного T_3 , однако при обоих вариантах процесса у больных обнаружен значительный сдвиг нормального соотношения между свободной и связанной формами гормона — индекс T_3 общ./ T_3 своб. составлял при ЛХ и НХЛ в среднем 0,24 и 0,30 соответственно при норме 0,54.

Определение глюкокортикоидного статуса у больных 1-й группы выявило в большинстве случаев достоверное повышение уровня циркулирующего кортизола, наиболее выраженное у пациентов с ЛХ (в 2,3 раза выше нормы) и менее значительное при НХЛ (в 1,7 раза выше нормы). Выявленная у больных лимфомами гиперкортизолемия являлась, вероятно, следствием функционального напряжения коры надпочечников, часто отмечаемого многими исследователями на фоне злокачественного роста, представляющего для организма хронический стрессогенный фактор. Стимуляция функциональной активности коры надпочечников может быть одной из компенсаторно-приспособительных реакций организма на фоне развивающейся патологии. Однако, длительная гиперкортизолемия истощает ферментные системы стероидогенеза, способна подавлять активность иммунной системы, участвовать в механизме метастазирования, усиливая диссеминацию и седиментацию опухолевых клеток [11, 12], что определяет необходимость контроля уровня кортизола у данной категории больных на этапах противоопухолевого лечения.

У пациентов 2-й возрастной группы развитие заболевания, как и в 1-й группе, было сопряжено с изменениями гормонального статуса (табл. 2). При этом реакция рассматриваемых звеньев эндокринной системы на злокачественный рост у больных старшего возраста проявлялась как общими с молодыми пациентами, так и отличающимися гормональными сбоями.

Основным отличием тиреоидного статуса у больных 2-й группы, в сравнении с 1-й, было изменение уровня общего T_4 , при этом его направленность определялась вариантом процесса — при ЛХ содержание гормона было статистически достоверно ниже нормы в 1,2 раза, а при НХЛ, напротив, превышало его в такой же степени. В обоих случаях сбой в содержании T_4 сочетались с отсутствием у больных, как и у пациентов 1-й группы, достоверных отклонений в секреции гипофизом ТТГ. Содержание свободного T_4 во 2-й группе, в отличие от 1-й, также было изменено по сравнению с контролем и имело разную степень выраженности при сравниваемых видах патологии — концентрация гормона на фоне ЛХ была значительно (в 1,7 раза) ниже нормы, а при НХЛ характеризовалась только достоверной тенденцией к снижению в 1,2 раза.

Таблица 2

Содержание гормонов в крови больных 2-й группы

Гормоны, ед.	Больные ЛХ	Больные НХЛ	Здоровые
T_3 общий, нмоль/л	2,27±0,18	2,04±0,14	2,11±0,12
T_3 своб., пмоль/л	5,0 ±0,21 ¹	4,96±0,22 ¹	3,90±0,29
T_4 общий, нмоль/л	103,0 ±4,97 ^{1,2}	143,75±6,26 ¹	124,67±5,30
T_4 своб., пмоль/л	9,90±1,05 ^{1,2}	14,42±0,56 ¹	16,97±1,97
ТТГ, мМЕ/мл	1,95±0,25	1,86±0,19	1,81±0,19
Кортизол, нмоль/л	546,67±37,16 ^{1,12}	666,0 ±43,21 ¹	342,31±17,36

Различия в тиреоидном статусе больных в зависимости от возрастного фактора были обнаружены и в отношении T_3 — содержание общей фракции гормона в крови пациентов 2-й группы, в отличие от 1-й, оставалось на физиологическом уровне при обеих формах процесса, однако концентрация свободного T_3 достоверно превышала норму в среднем в 1,3 раза не только при ЛХ, как это было обнаружено в 1-й группе, но и при НХЛ.

Определение глюкокортикоидного статуса у пациентов 2-й группы выявило во всех случаях гиперкортизолемию с повышением уровня циркулирующего гормона в 1,6 раза на фоне ЛХ и в 1,9 раза — на фоне НХЛ.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что развитие ЛХ и НХЛ было сопряжено с нарушением у больных системного статуса тиреоидных гормонов и кортизола. Сбой в тиреоидной панели имели особенности как в зависимости от гистологического типа лимфом, так и от возраста пациентов. В литературе имеются указания на то, что у больных лимфомами на фоне полихимио- и/или лучевой терапии в ряде случаев

развивался гипотиреоз [3,8]. Полученные нами данные свидетельствуют о нарушающем структуру тиреоидного и глюкокортикоидного гомеостаза влиянии опухолевого процесса, в связи с чем для больных уже до начала лечения были характерны разной степени выраженности гормональные сбои. Учитывая значительную продолжительность лечебных мероприятий у больных лимфомами и агрессивное влияние применяемых противоопухолевых воздействий на различные системы организма, в том числе и на нейроэндокринную, можно считать необходимым мониторинг состояния гормонального гомеостаза у данной категории больных на этапах лечения и в ближайший период после его завершения, что позволит своевременно оценивать динамику фоновых нарушений гормонального статуса.

AGE CHANGES OF LEVELS OF THYROID AND GLUCOCORTICOID HORMONES IN PATIENTS WITH LYMPHOMA

M. B. Kozlova, E. M. Frantziyantz, L. Y. Vladimirova,
O. V. Pavlyukova, E. E. Pak, Y. A. Pogorelova
Federal State Budget Institution
«Rostov Research Oncologic Institute»

Abstract. In 76 patients with malignant lymphomas was investigated the initial system status of thyroid and glucocorticoid hormones depending on two factors - the variant of the disease (Hodgkin's lymphoma - HL or non-Hodgkin's lymphoma, NHL) and age of the patient (mean age 16.9 years old - group 1 and 50, 1 years old - group 2). In patients with HL and NHL in group 1 was found mostly increased cortisol secretion (2.3-and 1.7 times) and 1.6 times reduced the level of circulating total T3 at increasing the concentration of its free form only in patients with Hodgkin's lymphoma. In contrast to younger patients in group 2, both variants of pathology were developing in the presence of alternate changes in total T4, increased concentration of free T3, significantly reduced (especially in patients with Hodgkin's lymphoma) level of free T4, as in group 1, hypercortisolemia.

Key words: Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, thyroid hormones, cortisol, age.

Литература

1. Абдувалиев А.А., Гильдиева М.С., Саатов Т.С. Биологические эффекты тироксина в экспериментальном канцерогенезе // Пробл. эндокринологии. — 2005. — № 1. — С. 46-49.
2. Абдувалиев А.А., Гильдиева М.С., Саатов Т.С. Тироксинная регуляция пролиферации эстроген- и прогестеронотрицательных клеток рака молочной железы // Рос. онколог. журн. — 2006. — № 2. — С. 88-91.
3. Афанасьева З.А., Сафин Р.Н. Тиреоидная дисфункция у больных лимфомой Ходжкина на фоне проводимой химиотерапии // Матер. V съезда онкологов и радиологов стран СНГ. — 2008. — С. 409.

4. Каледин В.И., Ильницкая С.И., Багинская Н.В. и др. Ингибирующее влияние тироксина на поздние стадии гепатоканцерогенеза, индуцированного у 14-дневных мышей диэтилнитрозамином // Рос. физиолог. журн. — 2009. — Т. 95, № 9. — С. 993-997.

5. Онкология: национальное руководство / Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2008. — С. 829-853.

6. Панченкова Л.А., Трошина Е.А., Юркова Т.Е. Синдром эутиреоидной патологии в клинике внутренних болезней // Рос. медиц. вести. — 2003. — № 1. — С. 11-14.

7. Сидоренко Ю.С., Козлова М.Б., Айрапетов К.Г. и др. Влияние метастатической болезни мозга на состояние тиреоидной и глюкокортикоидной функций у онкологических больных // Вестник Южного Научного Центра. — 2007. — Т. 3, № 1. — С. 67-73.

8. Феоктистов Р.И., Абутова Ю.Г., Дьяконова Ю.Ю. Функция щитовидной железы после комбинированной терапии болезни Ходжкина у детей и подростков // Онкогематология. — 2011. — № 1. — С. 35-38.

9. Чагорова Т.В. Метаболические нарушения у больных злокачественными лимфомами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Пенза, 2002. — 21 с.

10. Banciu Manuela, Schiffelers Raymond M., Metselaar Josebert M., Storm Gert. Utility of targeted glucocorticoids in cancer therapy // J. Liposome Res. — 2008. — Vol. 18, № 1. — P. 47-57.

11. Lissoni P., Brivio F., Fumagalli L. et. al. Immune and endocrine mechanisms of advanced cancer-related hypercortisolemia // In vivo. — 2007. — Vol. 21, № 4. — P. 647-650.

12. Lissoni P., Messina G., Balestra A. et. al. Efficacy of cancer chemotherapy in relation to synchronization of cortisol rhythm. Immune status and psychospiritual profile in metastatic non-small cell lung cancer // In vivo. — 2008. — Vol. 22, № 2. — P. 257-262.

13. Moriggi Giulia, Falzacappa Cecilia Verga, Mangialardo Claudia et al. Thyroid hormones: Dual effect on humancancer cell proliferation // Anticancer Res. — 2011. — Vol. 31, № 1. — P. 89-96.

Сведения об авторах

Козлова Маргарита Борисовна — к.б.н., ст. научный сотрудник гормональной лаборатории ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ; e-mail: super.gormon@yandex.ru.

Франциянц Елена Михайловна — г.б.н., проф., зав. гормональной лабораторией ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ; e-mail: super.gormon@yandex.ru.

Владимирова Любовь Юрьевна — г.м.н., проф., зав. отделением химиотерапии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ; e-mail: super.gormon@yandex.ru.

Павлюкова Ольга Викторовна — к.м.н., врач Ростовского областного онкологического диспансера; тел.: 8 (632)2914840.

Пак Елена Ермаковна — к.м.н., врач отделения заболелания крови; тел. 8 (632)2506815.

Погорелова Юлия Александровна — к.б.н., научный сотрудник гормональной лаборатории ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ; e-mail: super.gormon@yandex.ru.