

УДК 616.441-006:612.1.086]-092(045)

**ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ПАПИЛЛЯРНОЙ И ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ФОРМАХ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Е.В. Зяблов, Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков

*ГОУ ВПО Саратовский государственный медицинский университет  
Росздрава, Саратов, Россия*

**При изучении клеточного состава периферической крови у 30 пациентов с фолликулярной формой РЩЖ (I–II стадии заболевания, T1–3N0M0, I группа наблюдения) и у 22 пациентов с папиллярной формой РЩЖ (I–II стадии заболевания, T1–3N0M0, II группа наблюдения) обнаружены наиболее чувствительные критерии паранеопластических сдвигов со стороны периферической крови. Последние включают следующие показатели: ускорение СОЭ, развитие тромбоцитопении, моноцитопении, эозинофилии, лимфопении. Мониторинг указанных изменений может быть использован в качестве вспомогательных диагностических и прогностических критериев.**

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, критерии паранеопластических сдвигов со стороны периферической крови

Оптимизация принципов диагностики и прогнозирования течения рака щитовидной железы (РЩЖ) является актуальной многогранной проблемой теоретической и клинической онкологии [1, 8]. В структуре злокачественных опухолей различных локализаций РЩЖ составляет 0,4–3% и является самой распространенной злокачественной опухолью эндокринных желез [3, 5, 12]. Показатели заболеваемости РЩЖ в различных странах и их отдельных регионах варьируют, причем в большинстве стран мира заболеваемость РЩЖ ежегодно возрастает на 4%, и, несмотря на разработку современных методов диагностики и лечения, эффективность борьбы со злокачественными новообразованиями остается недостаточной [2, 7, 9].

Работы отечественных и зарубежных авторов направлены в основном на решение задач эффективной комплексной терапии, включающей адекватный объем оперативного вмешательства, радиоiodотерапию, гормонотерапию [4, 6, 10, 11].

Обращает на себя внимание тот факт, что до настоящего времени остаются неизученными характер и механизмы развития паранеопластических расстройств, предшествующих или сопутствующих развитию РЩЖ, а также обуславливаю-

щих динамическую смену закономерных для канцерогенеза стадий опухолевой прогрессии: онкогенной трансформации, промоции, метастазирования. В литературе отсутствуют систематизированные сведения о характере изменений клеточного состава периферической крови при различных клинических формах РЩЖ, в частности папиллярной и фолликулярной в динамике распространения опухолевого процесса.

В связи с вышеизложенным **целью настоящей работы** явилась сравнительная оценка сдвигов со стороны клеточного состава периферической крови при фолликулярной и папиллярной формах РЩЖ на I–II стадиях его развития.

**Материалы и методы исследования**

Исследование показателей клеточного состава периферической крови проведено в двух группах больных РЩЖ: у 30 пациентов с фолликулярной формой РЩЖ (I–IIa стадии заболевания, T1–3N0M0, I группа наблюдения) и у 30 пациентов с папиллярной формой РЩЖ (I–IIIb стадия заболевания, T любая N любая M0, II группа наблюдения), находившихся на лечении в отделении онкологии НУЗ ДКБ г.Саратова с 2007 г. по 2009 г. Контроль-

ную группу составили 30 клинически здоровых людей.

Верификация диагноза производилась на основании клинического обследования (осмотра, пальпации, УЗИ передней поверхности шеи и регионарных лимфатических узлов), морфологического исследования (цитологического и гистологического). Распределение больных по группам наблюдения производилось в соответствии с Международной гистологической классификацией ВОЗ для опухолей щитовидной железы (1980 г.), по стадиям заболевания на основании Международной TNM классификации злокачественных опухолей (6-е издание, 2002 г.).

Измерение параметров клеточного состава периферической крови проводилось с использованием «SYSMEX K – 1000».

Основную часть пациентов обеих групп наблюдения составили женщины – 64% и 72 % в I и II группах соответственно. Средний возраст пациентов с фолликулярной формой РЩЖ составил  $54,3 \pm 3,08$  года, с папиллярной формой РЩЖ –  $52,9 \pm 2,65$  года. Таким образом, не было обнаружено возрастных различий в группах больных с фолликулярной и папиллярной формами РЩЖ. Между тем основной контингент пациентов составили женщины, что, в свою

очередь, свидетельствует о роли гормональных различий у женщин и мужчин в механизмах индукции опухолевого процесса в щитовидной железе.

#### Результаты исследования

Касаясь особенностей клинических проявлений РЩЖ, выявлено, что более 2/3 (63,3%) пациентов обеих групп наблюдения предъявляли жалобы на наличие опухолевидного образования на передней поверхности шеи. Такие симптомы, как осиплость голоса и чувство «першения в горле» отмечалась у 26,7% пациентов с фолликулярной формой РЩЖ (I группа наблюдения) и у 36,7% пациентов с папиллярной формой РЩЖ (II группа наблюдения). Обращает на себя внимание тот факт, что чувство «перебоя в сердце», повышенное потоотделение имели место у 10% пациентов с фолликулярной формой РЩЖ.

Анализируя частоту развития стадий опухолевого процесса в щитовидной железе при папиллярной и фолликулярной формах РЩЖ у наблюдаемого контингента пациентов, следует отметить более высокую выявляемость I и II стадии у больных с папиллярной формой РЩЖ. В то же время при фолликулярной форме РЩЖ не было выявлено пациентов с III стадией распространения опухолевого процесса (табл. 1).

**Таблица 1**

Распределение больных с фолликулярной и папиллярной формами РЩЖ по стадиям заболевания

Стадия	Классификация по TNM	Фолликулярная форма РЩЖ (I группа больных)		Папиллярная форма РЩЖ (II группа больных)	
		Абс.	%	Абс.	%
Стадия I	T1N0M0	6	20	4	13,3
Стадия II	T2N0M0	14	46,7	7	23,3
	T3N0M0	10	33,3	11	36,8
Стадия III	T4N0M0	–	–	4	13,3
	T2N1aM0	–	–	2	6,7
	T3N1aM0	–	–	1	3,3
	T2N1bM0	–	–	1	3,3
Всего		30	100	30	100

Далее представлялось целесообразным проанализировать характер предшествующей или сопутствующей развитию РЩЖ соматической патологии.

Наиболее частой сопутствующей патологией являлись заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, мерцательная аритмия, пере-

несенный инфаркт миокарда, варикозная болезнь вен нижних конечностей, наблюдаемые у 53,3% пациентов с фолликулярной формой РЩЖ (I группа наблюдения) и у 46,7% пациентов с папиллярной формой РЩЖ (II группа наблюдения). Обнаруженные нами изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, безусловно, являются следствием активации адренер-

гических реакций в условиях малигнизации независимо от клинико-морфологических особенностей опухолевого процесса.

В единичных случаях отмечалась патология органов дыхания (хронический бронхит), мочеполовой системы (мочекаменная болезнь, хронический аднексит, эндометриоз), обменных процессов со стороны эндокринной системы (сахарный диабет II типа) без какого-либо закономерного систематического проявления в той или иной группе.

Как известно, одной из самых реактогенных систем организма в ответ на действие различных факторов инфекционной и неинфекционной природы, в том числе и онкологических заболеваний, является система периферической крови.

Анализ показателей периферической крови проводился у 30 пациентов с фолликулярной формой РЦЖ (I-II стадиями распространения опухолевого процесса) и у 22 пациентов с папиллярной формой РЦЖ (I-II стадиями распространения опухолевого процесса) (табл. 2).

Таблица 2

Показатели клеточного состава красной крови у больных с фолликулярной и папиллярной формами РЦЖ

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Группы наблюдения больных до лечения						
			Фолликулярная форма РЦЖ (I группа больных)			Папиллярная форма РЦЖ (II группа больных)			
	n	M±m	n	M±m	P	n	M±m	P	
Эритроциты (*10 <sup>12</sup> /л)	30	5,21±0,112	30	4,74±0,141	P<0,05	30	4,83±0,123	P<0,05 P1>0,05	
Эритроциты (*10 <sup>12</sup> /л)	Муж	8	5,41±0,161	9	5,01±0,182	P>0,05	7	4,61±0,124	P<0,05 P1>0,05
	Жен	22	4,88±0,118	21	4,57±0,125	P>0,05	23	4,84±0,128	P>0,05 P1>0,05
Гемоглобин (г/л)	30	146,8±3,81	30	139,3±2,77	P<0,05	30	144,8±2,17	P>0,05 P1>0,05	
Гемоглобин (г/л)	Муж	8	153,6±3,72	9	149,4±3,18	P>0,05	7	149,2±2,79	P>0,05 P1>0,05
	Жен	22	137,8± 3,52	21	133,2 3,21	P>0,05	23	143,1 2,81	P>0,05 P1>0,05
Среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците (pg)	30	28,19±0,73	30	29,08±0,36	P>0,05	30	29,66±0,54	P>0,05 P1>0,05	
СОЭ (мм/ч)	30	5,3±0,24	30	14,59±0,68	P<0,01	30	9,70±0,48	P<0,001 P1<0,001	
Тромбоциты (*10 <sup>9</sup> /л)	30	335,7±15,67	30	251,8±10,01	P<0,001	30	246,7±9,19	P<0,001 P1>0,05	

Примечание:

P – рассчитано по отношению к показателю группы контроля

P1 – рассчитано по отношению к показателю I гр.

Как оказалось, при фолликулярной форме РЦЖ у женщин выявлены отсутствие изменений со стороны количества эритроцитов периферической крови, некоторое снижение уровня гемоглобина (P>0,05). В то же время у мужчин с фолликулярной формой РЦЖ не обнаружено изменений со стороны количества эритроцитов и уровня гемоглобина в периферической крови (P>0,05) (табл. 2).

Между тем при папиллярной форме РЦЖ у мужчин имело место уменьшение содержания эритроцитов при отсутствии изменения общего содержания гемоглобина и среднего содержания гемоглобина в одном эритроците (P>0,05). В то же время у женщин с папиллярной формой РЦЖ изученные показатели общего количества эритроцитов, среднего содержания гемоглобина в одном эритроците не отличались от таковых в группе контроля (P>0,05). В

обеих группах наблюдения отмечалось ускорение СОЭ ( $P < 0,001$ ), обусловленное, как известно, сдвигами белкового спектра крови и развивающейся диспротеинемией.

Обращает на себя внимание факт выраженной тромбоцитопении в обеих группах наблюдения: у больных с фолликулярной и папиллярной формами РЦЖ, то есть степень выраженности тромбоцитопении не зависела от морфологических особенностей опухоли – фолликулярной или папиллярной форм РЦЖ ( $P > 0,05$ ) (табл.2).

При сравнительной оценке количественных показателей белой крови у пациентов с фолликулярной и папиллярной формами РЦЖ обнаружены сдвиги в лейкоцитарной формуле при отсутствии изменений общего содержания лейкоцитов в единице объема крови. Об этом свидетельствовало увеличение содержания в крови палочкоядерных лейкоцитов в обеих группах наблюдения, выраженное, однако, в большей степени в группе пациентов с папиллярной формой РЦЖ ( $P < 0,01$ ) (табл. 3).

Таблица 3

Показатели клеточного состава белой крови у больных с фолликулярной и папиллярной формами РЦЖ

Исследуемые показатели	Контрольная группа		Группы наблюдения больных до лечения					
			Фолликулярная форма РЦЖ (I гр. больных)			Папиллярная форма РЦЖ (II гр. больных)		
	n	M±m	n	M±m	P	n	M±m	P
Общее число лейкоцитов (*10 <sup>9</sup> /л)	30	6,65±0,34	30	6,9±0,35	$P > 0,05$	37	6,02±0,243	$P > 0,05$ $P1 < 0,05$
Абс. число лимфоцитов (*10 <sup>9</sup> /л)	30	2,45±0,082	30	2,11±0,094	$P < 0,01$	37	1,85±0,071	$P < 0,001$ $P1 < 0,05$
Проц. соотнош. палочкояд. лейкоцитов (%)	30	2,38±0,212	30	3,09±0,134	$P < 0,01$	37	4,26±0,073	$P < 0,001$ $P1 < 0,001$
Проц. соот. сегментоядерных лейкоцитов (%)	30	56,25±2,422	30	59,7±1,773	$P > 0,05$	37	57,5±1,693	$P > 0,05$ $P1 > 0,05$
Проц. соот. моноцитов (%)	30	6,46±0,293	30	5,947±0,281	$P < 0,05$	37	5,316±0,269	$P < 0,01$ $P1 > 0,05$
Проц. соот. эозинофилов (%)	30	2,083±0,091	30	2,389±0,118	$P < 0,05$	37	2,363±0,112	$P < 0,05$ $P1 > 0,05$
Проц. соотнош. лимфоцитов (%)	30	35,08±2,039	30	29,33±1,64	$P < 0,05$	37	32,05±1,484	$P > 0,05$ $P1 > 0,05$

Примечание:

P – рассчитано по отношению к показателю группы контроля

P1 – рассчитано по отношению к показателю I гр.

Претерпело изменение и содержание моноцитов в крови пациентов обеих групп наблюдения, причем моноцитопения у больных с папиллярной формой РЦЖ была более выражена, чем при фолликулярной форме РЦЖ ( $P < 0,05$ ).

В обеих группах наблюдения выявлена незначительная эозинофилия по сравнению с группой контроля ( $P < 0,05$ ).

Как показали результаты сравнительных исследований, в обеих группах наблюдения уровень абсолютного числа лимфоцитов был значительно ниже по

сравнению с показателями контрольной группы ( $P < 0,01$ ).

Анализ полученных данных в целом позволяет сделать следующие **выводы**:

1. Наиболее реактивным звеном системы периферической крови при папиллярной и фолликулярной формах РЦЖ является тромбоцитарное звено, характеризующееся развитием тромбоцитопении как проявления паранеопластических расстройств у пациентов с I–II стадиями заболевания.

2. При развитии фолликулярной и папиллярной форм РЦЖ у мужчин разви-

вается эритропения при отсутствии изменения содержания гемоглобина в крови. У женщин показатель содержания эритроцитов в крови остается в пределах нормы независимо от характера морфологических особенностей опухоли.

3. Показатели общего содержания лейкоцитов при папиллярной и фолликулярной формах РЩЖ (I–II стадии заболевания) не могут быть использованы в качестве прогностических и диагностических критериев, поскольку эти параметры не изменяются в обеих группах наблюдения.

4. В качестве вспомогательных критериев оценки паранеопластических сдвигов при РЩЖ могут быть использованы показатели абсолютного содержания в крови лимфоцитов, моноцитов, характеризующиеся выраженным снижением на фоне эозинофилии в обеих группах наблюдения.

5. Одним из чувствительных критериев оценки паранеопластических изменений у больных с папиллярной и фолликулярной формами РЩЖ (I–II стадии заболевания) является ускорение СОЭ.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы. СПб.: Наука, 2004. – 343 с.
2. Берштейн Л.М. Рак щитовидной железы: эпидемиология, эндокринология, факторы и механизмы канцерогенеза // Практическая онкология – 2007. – Т. 8. – № 1. – С.1–8.
3. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. Руководство. – СПб.: Питер, 2005. – 368 с.
4. Гринева Е.Н. Узловые образования щитовидной железы: диагностика и врачебная тактика: Автореф. дис. д.м.н. – СПб., 2004. – 41 с.
5. Давыдов М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. // Вестник Российского онкологического научно-го центра им. Н.Н. Блохина РАМН / под ред. акад. РАН и РАМН М.И. Давыдова и д.б.н. Е.М. Аксель. – М., 2004. – 132 с.
6. Лушников Е.Ф., Втюрин Б.М., Цыб А.Ф. Микрокарцинома щитовидной железы. – М.: Медицина, 2003. – 261 с.
7. Мерабишвили В.М. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2005 г. – СПб., 2006. – 123 с.
8. Романчишин А.Ф., Колосюк В.А., Богатурия Г.О. Рак щитовидной железы // Проблемы эпидемиологии, этиопатогенеза и лечения. – СПб.: WELCOME, 2003. – 256 с.
9. Чиссов В.И., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2000 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2002. – 264 с.
10. Duntas L.H., Tsakalakos N., Grab Duntas B. et al. The use of recombinant human thyrotropin (Thyrogen) in the diagnosis and treatment of thyroid cancer // Hormones (Athens) 4 2003. – Vol. 2(3). – P. 169–174.
11. Jereczek-Fossa B.A., Alterio D., Jassem J. et al. Radiotherapy induced thyroid disorders // Cancer Treat. Rev. – 2004. – Vol. 30(4). – P.369–384.
12. Schlumberger M.J. Papillary and follicular thyroid carcinoma // New Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 338(5). – P.297–306.

### PECULIARITIES OF CELLULAR COMPOSITION OF PERIPHERAL BLOOD OF PATIENTS WITH PAPILLARY AND FOLLICULAR TYPES OF THYROID CARCINOMA

E.V. Zyablov, N.P. Chesnokova, V.Yu. Barsukov  
Saratov State Medical University

Cellular composition of peripheral blood of 30 patients with follicular types of thyroid carcinoma (first and second disease state, T1-3N0M0, 1<sup>st</sup> group) and 22 patients with papillary types of thyroid carcinoma (first and second disease state, T1-3N0M0, 2<sup>st</sup> group) was analyzed and the most sensitive characteristics of the peripheral blood paraneoplastic shift were found. The latter include: increase of blood sedimentation rate, progression of thrombocytopenia, monocytopenia, eosinophilia and lymphopenia. Monitoring of the said characteristics can be used as an additional diagnostic and prognostic criterion.

Keywords: thyroid carcinoma, characteristics of the peripheral blood paraneoplastic