

## Дизрегуляторные процессы в системе крови при заболевании раком

Лаврова В.С., Чернова Е.Н., Карпова Г.В., Степовая Е.А., **Козлов Ю.А.**, Лукьянова Т.А.

## Disregulating processes in the blood system during cancer

Lavrova V.S., Chernova Ye.N., Karpova G.V., Stepovaya Ye.A., **Kozlov Yu.A.**, Loukiyanova T.A.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Лаврова В.С., Чернова Е.Н., Карпова Г.В. и др.

Рассмотрены гематологические нарушения у больных с солидными злокачественными опухолями, механизм их развития, значение, современные патогенетические принципы коррекции. Подробно излагается роль цитокинов, эритропоэтина, кровопотерь, метастазирования опухоли, угнетения костномозгового кроветворения и усиленного разрушения эритроцитов, нарушений микроциркуляции, обмена железа и витамина В<sub>12</sub> в патогенезе раковой анемии, а также дизрегуляторные процессы в миелоидном кроветворении, проявляющиеся развитием нейтрофильного лейкоцитоза, эозинофилии и лейкомоидных реакций у больных злокачественными новообразованиями. Гематологические нарушения при злокачественном росте — частые проявления паранеопластического синдрома, который сам по себе является выражением дизрегуляторной патологии, результатом системного действия опухоли на организм. Лучевая и химиотерапия в большинстве случаев в еще сильнее усугубляют процессы дизрегуляции в этой жизненно важной системе, что требует совершенствования способов их коррекции.

**Ключевые слова:** гематологические нарушения, злокачественные опухоли, паранеопластический синдром, раковая анемия.

Hematologic disturbances in patients with solid malignant tumors, their development mechanism, value, modern pathogenetic principles of correction are considered in the article. The role of cytokines, erythropoietin, blood loss, metastasing of tumors, depressing bone marrow hemopoiesis and increased destroying erythrocytes, microcirculatory disturbances, iron exchange and vitamin В<sub>12</sub> in pathogenesis of cancer anemia and also disregulating processes in myeloid hemopoiesis which manifest in the development of neutrophil leucocytosis, eosinophilia and leukemoid reactions in patients having malignant neoplasms is described in details. Hematologic disturbances in malignant growth are frequent manifestations of paraneoplastic syndrome which is a result of system influence of the tumor on the organism. Radial and chemotherapy increase disregulating processes in this vitally important system which require improved methods of their correction.

**Key words:** hematologic disturbances, malignant tumors, paraneoplastic syndrome, cancer anemia.

УДК 616-006:616.15

### Введение

Развитие в организме злокачественной опухоли сопровождается не только местными изменениями, связанными с нарушением ткани того или иного органа, кровоизлиянием, болевыми ощущениями, но и общими изменениями в системе крови, заболеваниями суставов и кожи, лихорадкой и рядом других нарушений. Эти изменения получили название «паранеопластический синдром». Изменения в системе крови наиболее часто выражаются развитием анемии, нейтрофильного

или эозинофильного лейкоцитоза, лейкомоидных реакций, тромбоцитоза или тромбоцитопении.

Проблема взаимоотношений злокачественной опухоли и организма-хозяина всегда была в центре внимания сотрудников кафедры патофизиологии Томского государственного университета (в последующем — Томского медицинского института, ныне Сибирского государственного медицинского университета). Классические исследования в этом направлении были выполнены выдающимися питомцами кафедры: ака-

демиком АМН СССР А.Д. Тимофеевским, заслуженным деятелем науки РСФСР Д.И. Гольдбергом.

В 60-х гг. XX в. большая группа сотрудников кафедры патофизиологии ТМИ и врачей-клиницистов под общим руководством профессора Д.И. Гольдберга занималась изучением системы крови больных раком желудка, подвергнутых полной гастрэктомию или обычной резекции этого органа. Исследования проводились на базе госпитальной хирургической клиники академика АМН СССР А.Г. Савиных и Томского областного онкодиспансера. В результате обследования 170 больных в различные сроки после операции Д.И. Гольдберг сделал важный вывод о строгой закономерности развития мегалобластической  $V_{12}$ -дефицитной анемии в отдаленные сроки после гастрэктомию. Был выявлен также наиболее ранний признак развития  $V_{12}$ -дефицита в виде макроцитоза. В результате этих исследований профессор Д.И. Гольдберг предложил патогенетически обоснованный метод лечения агастрической анемии витамином  $V_{12}$  и разработал методику поддерживающей профилактической терапии таких пациентов.

В настоящем обзоре рассмотрены гематологические нарушения у больных с солидными злокачественными опухолями.

### Анемии у больных раком

Развитие анемии наблюдается почти у каждого второго ракового больного [9, 22, 36, 38, 41, 44, 47, 55, 66, 68]. В ряде случаев анемия предшествует появлению других клинических признаков опухолевого роста.

Анемия у онкологических больных в большинстве случаев является нормохромной и нормоцитарной, реже — гипохромной, микроцитарной, гипорегенераторной. Частота развития анемии зависит от локализации опухоли и стадии развития опухолевого процесса. Отмечено, что наиболее часто анемия возникает при раке органов пищеварения и легких [9, 22, 47, 64]. Имеются разноречивые данные относительно частоты развития анемии при злокачественном росте в области головы и шеи: одни авторы указывают на относительно редкое развитие анемии при указанной локализации опухолей [47, 64], тогда как другие наблюдали у таких больных тяжелые формы анемии [22, 33].

Тяжелые формы анемии чаще регистрируются на стадии развития метастазов.

### Патогенез раковой анемии

По механизму развития раковая анемия является мультифакторной. Основные факторы, которые могут играть роль в патогенезе такой анемии, — кровопотеря, инфильтрация костного мозга метастазами опухоли, усиленный гемолиз, пищевая недостаточность. У значительной части онкологических больных тем не менее анемия возникает в отсутствие перечисленных факторов. По механизму развития она подобна анемии при других хронических заболеваниях, например, при ревматоидном артрите и некоторых хронических инфекционных болезнях. Раковая анемия является гипорегенераторной, нормоцитарной, нормохромной, ассоциированной с пониженной концентрацией железа в сыворотке крови при нормальном или повышенном уровне ферритина. В патогенезе раковой анемии основную роль играет активация иммунных и воспалительных реакций, что сопровождается повышенным освобождением цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-1, -6 (ИЛ-1, -6), интерферон- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) и др. Цитокины обуславливают относительную недостаточность эритропоэза. Дополнительную роль играет укорочение срока жизни эритроцитов.

### Роль кровопотери в развитии раковой анемии

Прямое действие растущей опухоли может сопровождаться развитием экзогенных кровотечений (опухоли желудочно-кишечного тракта, легких, опухоли головы и шеи, мочеполовой системы) или внутренними кровоизлияниями (саркома, гепатома, рак яичников и надпочечников).

### Роль метастазов в развитии анемии

Анемия может быть *метастатической*, т.е. связанной с метастазами опухоли в кости. Наиболее часто метастазы в кости дают раковые опухоли молочной железы, легких, простаты и половых желез. Развитие метастазов в костном мозге сопровождается десмоидной и фиброидной реакциями, которые ведут к прогрессирующему фиброзу кроветворной ткани и к повреждению синусоидального матрикса, что может

нарушить выход зрелых клеток из костного мозга в кровеносное русло [64].

***Роль нарушений костномозгового кроветворения в развитии анемии при раке***

Существуют наблюдения, свидетельствующие об угнетающем влиянии опухоли на костномозговое кроветворение. Так, Т.А. Локтюшина (1982) установила состояние депрессии эритроидного ростка кроветворной ткани у животных с перевивными опухолями, на что указывало снижение числа эритроидных клеток-предшественников [14].

Е.Н. Чернова (1988), исследуя состояние костномозгового кроветворения у крыс во время заключительной фазы развития карциносаркомы Уокер-256, обнаружила у них достоверное снижение количества эритронормобластов по сравнению с таковым у здоровых животных. Вместе с тем развитие медленно растущей гепатомы РС-1 не сопровождалось выраженным угнетением эритропоэза [29].

При проведении исследований на уровне стволовых кроветворных клеток получены противоречивые результаты. Так, Р.К. Лабя (1976) сообщил, что общее количество стволовых кроветворных клеток, в том числе и колониеобразующих единиц эритропоэза, в динамике развития опухолей остается практически неизменным [52]. Вместе с тем S.G. Masters и соавт. (1987) обнаружили у больных раком бронхов значительное снижение количества эритроидных колоний по сравнению со здоровыми людьми [58]. В другом исследовании у животных с перевивными опухолями было выявлено закономерное увеличение количества стволовых клеток [2].

А.А. Батырбеков и соавт. (1983) в экспериментах на мышцах с перевивной опухолью установили, что в начальном периоде развития опухолевого роста происходит повышение количества колониеобразующих единиц в крови и костном мозге, но в конечном периоде канцерогенеза их количество резко снижалось. Авторы отметили, что в процессе роста опухолей снижается количество как эритроцитарных, так и гранулоцитарных колоний, но в раннем периоде канцерогенеза наблюдался сдвиг дифференцировки в сторону эритроидных колоний. Резко увеличивалась миграция стволовых клеток из костного мозга в кровь. В терми-

нальном периоде количество стволовых клеток в крови и костном мозге снижалось.

В некоторых случаях у больных раком развивается аплазия эритроидного ростка кроветворной ткани. Чаще всего это бывает при тимоме, но может иметь место и при росте других злокачественных опухолей [66].

***Обмен железа у больных раком***

Многочисленные исследования свидетельствуют о нарушении обмена железа при развитии в организме плотных опухолей, подобном таковому при других хронических болезнях. Установлено снижение концентрации железа в сыворотке крови и недостаточное насыщение железом трансферрина [7, 36, 61, 66]. Достоверное снижение содержания железа в эритроцитах больных бронхогенным раком обнаружено в 84% случаев [24].

Вместе с тем имеются сведения и о повышении этих показателей при опухолевом росте [33]. Найдено повышенное депонирование железа в ферритине, содержание которого в крови и тканях превышало норму [7, 32, 61]. Установлено нарушение передачи депонированного железа из клеток системы мононуклеарных фагоцитов эритроидным клеткам [36, 66, 72]. Таким образом, в развитии анемии у больных раком играет отрицательную роль недостаточное использование депонированного железа для образования гемоглобина.

Высказано предположение, что уменьшение содержания железа в сыворотке крови объясняется усиленным поглощением его опухолевыми клетками [33], так как на них обнаружены рецепторы для трансферрина и ферритина [30, 43].

Недостаточность железа может возникнуть при кровоизлияниях, особенно при хронических кровотечениях из изъязвившихся опухолей толстого кишечника, что ускоряет развитие тяжелой анемии.

***Роль цитокинов в развитии анемии у больных раком***

Раковая анемия, подобно анемии при других хронических болезнях, в значительной степени является следствием активации иммунной и воспалительной систем, сопровождающейся повышенным освобожде-

нием ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 и ИЛ-6 [36], что ведет к нарушению утилизации железа, супрессии дифференциации клеток-предшественников эритроцитов, к неадекватной продукции эритропоэтина и ряду других эффектов [35, 36, 58, 61, 64].

Установлено, что ФНО- $\alpha$  обладает цитотоксическим и цитостатическим действием в отношении клеток-предшественников эритропоэза, нарушает их пролиферацию, супрессируя действие эритропоэтина [37, 38, 42] и понижая его продукцию [58]; таким же эффектом обладает ИЛ-1. Исследования, проведенные *in vitro*, показали, что ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 угнетают синтез мРНК для эритропоэтина [64].

V.I. Rebel и соавт. (1999) провели исследования на мышах, дефицитных по p55 и p75, являющихся субъединицами рецептора ФНО- $\alpha$ . У старых дефицитных по p55 мышей было обнаружено увеличение клеточности костного мозга, а также числа эритроидных и миелоидных колониеобразующих единиц (КОЕ) наряду с возрастанием количества форменных элементов в периферической крови. Установлено, что ФНО- $\alpha$  может как ингибировать, так и стимулировать пролиферацию кроветворных клеток в костном мозге в зависимости от стадии созревания клеточной популяции и наличия других цитокинов [63].

Установлено также, что введение ФНО- $\alpha$  животным приводит к развитию анемии, обусловленной снижением образования эритроцитов и сокращением сроков их жизни в кровеносном русле [58].

Супрессирующее действие цитокинов на эритропоэз осуществляется и через влияние на обмен железа. Инъекции ФНО- $\alpha$  больным метастатическим раком вызывали экспрессию всех признаков нарушения утилизации железа эритроидными клетками [64]. Другие цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, трансформирующий фактор роста  $\beta$ ) также угнетают эритропоэз и метаболизм железа, но их роль еще окончательно не выяснена [64]. Согласно исследованиям M.Poljak-Blaži (2002), ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и ИЛ-6 подавляют поступление железа с пищей и выделение его из макрофагов после уничтожения последними дефектных эритроцитов, снижают содержание железа в плазме до уровня менее 70% нормы, что сопровождается повышенным накоплением ферритина [61].

Таким образом, цитокины опосредуют многие нарушения, играющие роль в патогенезе раковой анемии, подобно тому, как это имеет место при развитии анемии при других хронических заболеваниях.

#### ***Роль эритропоэтина в развитии анемии и ее лечении у больных раком***

Н.М. Leng и соавт. (1999) обнаружили снижение концентрации эритропоэтина в сыворотке крови больных раком, подобно тому, как это имеет место у больных ревматоидным артритом, СПИДом и некоторыми другими хроническими заболеваниями. Исследования, проведенные этими авторами на мышах с солидными опухолями, показали, что продукция эритропоэтина снижается только в терминальной стадии [54].

Ряд других авторов на основании проведенных исследований сделали вывод, что основную роль в развитии раковой анемии играет не пониженная продукция эритропоэтина, а подавление реакции на него у клеток-предшественников эритропоэза [31, 42, 60, 74]. Большое количество наблюдений свидетельствуют о хорошем эффекте лечения подобной анемии рекомбинантным человеческим эритропоэтином [38, 40, 42]; оно сопровождалось повышением содержания гемоглобина и улучшением качества жизни у многих больных и в ряде случаев предупреждало развитие анемии при проведении химиотерапии.

#### ***Роль усиленного разрушения эритроцитов в развитии раковой анемии***

Многочисленные исследования свидетельствуют о повышенном разрушении эритроцитов и сокращении продолжительности их жизни у больных раком [5, 19, 29, 36, 66, 68, 73]. Впервые о сокращении жизни эритроцитов у больных, страдающих различными видами солидных опухолей (рак простаты, легкого, языка, пищевода и других локализаций), сообщил G.A. Numan (1954) [48]. Ряд авторов наблюдали усиленное разрушение эритроцитов у экспериментальных животных с перевивными и индуцированными опухолями [29, 68, 73]. Ускоренное разрушение эритроцитов является следствием их внутренней неполноценности или может быть связано с действием каких-либо факторов извне. Проведенные наблюдения свидетельствуют о наличии тех и других факторов. О существовании внешних воздействий можно заключить из на-

блюдения Э.И. Бородай с соавт. (1974), которые выявили значительное укорочение срока жизни донорских эритроцитов, меченных  $^{51}\text{Cr}$ , в крови онкологических больных [5]. Существует предположение, что опухолевые клетки выделяют вещества, оказывающие повреждающее действие на мембраны других клеток, в частности, эритроцитов [22, 26]. В качестве кандидатов на такую роль выдвигаются продукты перекисного окисления липидов, которые образуются в организме больных раком в повышенном количестве [1, 22, 27]. В ряде случаев повреждение эритроцитов, вероятно, происходит под действием аутоантител [14, 22, 34, 65] или циркулирующих иммунных комплексов [3].

Многочисленные исследования свидетельствуют о внутренних изменениях в эритроцитах, которые сообщают им пониженную устойчивость к действию химических и механических факторов. Исследования указывают на то, что причина ускоренной гибели эритроцитов заложена в них самих.

Е.Н. Чернова (1988) обнаружила радиоизотопным методом (мечение эритроцитов  $^{51}\text{Cr}$ ) значительное сокращение срока жизни эритроцитов у крыс с перививными опухолями (карциносаркома Уокер-256 и гепатохолангиома РС-1). На гемолитический характер анемии указывали и другие признаки повышенного распада эритроцитов, такие как увеличение числа ретикулоцитов, повышение уровня непрямого билирубина в сыворотке крови и уробилина в моче. Автор полагает, что усиленный гемолиз обусловлен обнаруженными ею метаболическими изменениями в эритроцитах, такими как снижение концентрации липидов, SH-групп и сухой массы этих клеток.

Эти экспериментальные находки получили свое подтверждение в клинических исследованиях Е.А. Степовой (1999), которая изучала эритроциты больных раком различной локализации [22]. Ею также обнаружено снижение величины сухой массы эритроцитов, уменьшение в них концентрации SH-групп и фосфолипидов, высокомолекулярных полипептидов при одновременном нарастании количества низкомолекулярных белков. Кроме того, ею отмечено увеличение вязкости липидного бислоя мембран эритроцитов, изменение параметров функционирования катион-транспортных систем (снижение амплитуды и скорости гиперполяризации, увеличение скорости вос-

становления мембранного потенциала и ряд других изменений). Одновременно были обнаружены изменения формы и рельефа поверхности эритроцитов, появление дегенеративно измененных их форм. Е.А. Степовая связывает найденные изменения с продукцией костным мозгом дефектных эритроцитов [22].

Вместе с тем предполагается, что вышеупомянутые изменения могут возникнуть под действием продуктов перекисного окисления липидов, образующихся в эритроцитах и в опухолевых клетках, откуда они поступают в плазму крови [1, 15, 22, 27, 29]. Как полагает И.С. Рябов (1971), уменьшение содержания фосфолипидов в эритроцитах может привести к структурной перестройке их мембраны и к повышенной проницаемости для  $\text{Na}^+$  [20]. В следствие этого происходит изменение их формы и снижение способности к прохождению через микроциркуляторное русло, что может привести к повышенному травмированию и ускоренному гемолизу [10].

Н.Ю. Кальнова и П.П. Пальмина (1980) установили, что у больных раком в мембранах эритроцитов существенно изменяется белок-липидное взаимодействие, что делает эритроциты менее способными изменять свою форму и затрудняет их прохождение через капилляры.

Сохранение целостности эритроцитов зависит от наличия в них SH-групп [4]. Как известно, 90% SH-групп эритроцитов находится в составе глутатиона. Уже давно показано [62], что снижение уровня восстановленного глутатиона в эритроцитах способствует инактивации ряда ферментов (гексокиназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, АТФ, пируватфосфатазы), что приводит к существенным нарушениям метаболизма и ускоряет их гибель.

Установлена возможность развития аутоиммунной гемолитической анемии. М.А. Spira с соавт. (1979) наблюдали развитие подобной анемии у больных с гипернефромой, плоскоклеточным раком легкого и кистозной аденокарциномой яичника [65]. G.W.G. Bird (1977) утверждает, что неопластический процесс сопровождается выраженными серологическими перестройками мембран эритроцитов и появлением в крови антител, которые могут быть причиной гемолитической анемии [34].

На поздней стадии злокачественного опухолевого роста усиленному разрушению эритроцитов могут способствовать нарушения микроциркуляции, связан-

ные с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и тромботической микроангиопатией, проявляющейся в форме тромбоцитарной тромбоцитопенической пурпуры или гемолитического уремического синдрома, которые являются частым осложнением у раковых больных [49, 51] и могут обусловить развитие микроангиопатической гемолитической анемии. Последняя может также развиваться при наличии сосудистых опухолей, когда эритроцитам приходится преодолевать сложную капиллярную сеть. Основным клиническим признаком микроангиопатической гемолитической анемии являются тромбоцитопения, почечная недостаточность и наличие в мазках фрагментов эритроцитов.

Таким образом, существует много предпосылок для ускоренного и повышенного разрушения эритроцитов у больных раком, что и является частым патогенетическим фактором развития у них анемии.

#### ***Роль гиповитаминоза В<sub>12</sub> в развитии анемии у раковых больных***

Исследования показали, что при локализации опухолевого роста в различных органах (кроме желудка) признаки гиповитаминоза В<sub>12</sub> отсутствуют [12, 59]. Снижение содержания витамина В<sub>12</sub> в сыворотке крови и ткани печени было выявлено у больных раком тела желудка, в особенности при обширном его распространении [12]. Данная закономерность не лишена оснований, так как в этом отделе желудка происходит образование внутреннего фактора (гастромукопротеина), необходимого для кишечной абсорбции витамина В<sub>12</sub>.

У 55,2% больных раком желудка была обнаружена анемия [12], несколько чаще (у 66,6% пациентов) она выявлялась при локализации раковой опухоли в области тела желудка и при обширном поражении этого органа. Анемия была нормо- или гипохромной. При определении среднего диаметра эритроцитов (СДЭ) обнаружено статистически достоверное увеличение его у больных с поражением тела желудка [12]. При распределении найденных величин СДЭ по сигмальным зонам были выявлены сдвиги в направлении как больших, так и малых размеров и отклонения за пределы трех сигмальных зон [12]. Эти диаметрально противоположные тенденции являются, по-видимому, результатом влияния на эритропоэз, с одной стороны, дефицита железа, способствующего образованию

микроцитов, а с другой — развивающегося у некоторых больных гиповитаминоза В<sub>12</sub>, обусловившего увеличение количества макроцитов.

#### ***Заключение по раковой анемии***

Приведенные данные подтверждают многофакторный патогенез раковой анемии. Вероятно, основное значение имеют усиление процессов гемолиза, нарушение обмена железа и понижение реакции эритроидных клеток-предшественников на действие эритропоэтина. В механизме развития этих расстройств ведущую роль играет избыток цитокинов, которые оказывают дизрегуляторное действие на процесс эритропоэза. Другим важным патогенетическим фактором являются структурно-функциональные сдвиги в эритроцитах, природа которых окончательно не выяснена.

Анемия ухудшает состояние больных и обуславливает плохой прогноз [47, 56]. Она снижает эффективность лучевой и химиотерапии [47, 55, 56], способствует более быстрой прогрессии опухолевого роста. С этой целью с успехом используются препараты рекомбинантного человеческого эритропоэтина, под действием которого у многих больных увеличивается содержание гемоглобина, повышается эффективность лучевой и химиотерапии, улучшается качество жизни.

Патогенетически обоснованные методы коррекции нарушений периферического звена эритрона и микрогемоциркуляции при злокачественных новообразованиях, несомненно, могут включать и иные дополнительные лечебные мероприятия, которые сегодня чаще используются при других хронических заболеваниях с подобными эритроцитопатическими проявлениями. Примером такого заболевания является атопический дерматит у детей, при котором описаны сходные эритроцитарные нарушения и микрогемоциркуляторные расстройства [16, 17]. При этом показана высокая эффективность исправления подобных нарушений с помощью комплексной мембранорепарационной и дезагрегационной терапии, включающей антиоксиданты, антимедиаторы воспаления, ингибиторы протеиназ, антикоагулянты, мембраностабилизаторы (димефосфон), препараты, улучшающие реологические свойства крови (реополиглюкин и трентал-пентоксифиллин), современные антигистаминовые средства третьего поколения (фек-

софенадин), оказывающие заметное нормализующее действие на мембраны эритроцитов и их агрегационные свойства, препараты, корригирующие липидный обмен (эпаден-эри) и др. [16, 17, 21]. Возможно, что подобный терапевтический комплекс мог бы быть полезен и при лечении раковой анемии.

### **Дизрегуляторные процессы в миелоидном кроветворении при раке**

Подобные нарушения проявляются развитием нейтрофильного лейкоцитоза, эозинофилии и лейкомоидных реакций.

О развитии нейтрофильного лейкоцитоза при злокачественном опухолевом росте сообщают многие авторы [13, 25, 28, 35, 39, 41, 44, 53]. Отмечена зависимость возникновения нейтрофильного лейкоцитоза от размеров опухоли и стадии ее развития. Так, Н.В. Чердынцева и соавт. (1989) наблюдали увеличение интенсивности нейтрофильного лейкоцитоза в процессе роста опухолей и обнаружили положительную корреляцию между размером опухолевого узла и количеством нейтрофилов в периферической крови [28].

М.Е. Фишер и Е.Ф. Конопля (1980) отмечали развитие нейтрофильного лейкоцитоза у больных раком желудка, чаще при неоперабельном состоянии [25].

В большинстве случаев ядерный сдвиг при развитии нейтрофильного лейкоцитоза не происходит далее нарастания количества палочкоядерных форм [25, 35]. При исследовании костного мозга у онкологических больных с нейтрофильным лейкоцитозом существенных изменений в миелограмме не выявлено [41].

D. Voggs и соавт. (1977) исследовали костный мозг мышей с раком молочной железы с использованием радиоактивной метки <sup>3</sup>H-тимидином. Индекс метки нейтрофилов не был существенно изменен, время поступления меченых нейтрофилов в периферическую кровь не отклонялось от нормы, но скорость их выхода из кровеносного русла оказалась замедленной [35]. Сходные изменения кинетики этих форменных элементов крови описаны при сахарном диабете, при котором нередко развивается циркуляторный пептрофильный лейкоцитоз с характерным дегенеративным ядерным сдвигом [18].

Согласно результатам исследования М. Lee и соавт. (1979), у животных-опухоленосителей происходит увеличение продукции нейтрофилов, обусловленное нарастанием содержания гранулоцитопоэтических коммитированных стволовых клеток, экспансией гемopoэтического костного мозга и укорочением времени пребывания в нем нейтрофилов. При этом кругооборот нейтрофилов в крови был в 5—7 раз дольше, чем у здоровых животных [53].

Согласно наблюдениям ряда авторов [46, 69], развитию нейтрофильного лейкоцитоза при опухолевом росте может способствовать продукция опухолевыми клетками факторов роста для нейтрофилов (Г-КСФ) либо для нейтрофилов и моноцитов (ГМ-КСФ).

В ряде случаев у больных раком может развиваться лейкомоидная реакция. Так, S.S. Chuang и соавт. (2001) наблюдали ее развитие у больной раком яичника [39].

### **Эозинофилия при раке**

Эозинофилия также часто встречается при злокачественных новообразованиях [23, 45, 67, 70, 71]. К опухолям, которые могут сопровождаться эозинофилией, относятся рак влагалища, матки, щитовидной железы, кожи, аденокарцинома желудка, полового члена и др. [23]. Наиболее часто она выявляется при раке носоглотки и бронхов, аденокарциноме желудка, толстого кишечника, матки, щитовидной железы и при гистиоцитоме [23]. Опухоли, сопровождающиеся эозинофилией, нередко быстро распространяются и имеют неблагоприятный прогноз [23].

Эозинофилия может сочетаться с инфильтрацией ткани опухоли эозинофилами [23, 67, 71]. К. Tajima и соавт. (1998) исследовали пациента с карциномой прямой кишки, инфильтрированной эозинофилами. Они обнаружили, что часть эозинофилов была прикреплена к опухолевым клеткам и характеризовалась пониженным содержанием катионных белков и главного основного белка. На этом основании высказано предположение, что эозинофилы выполняют защитную функцию, освобождая свои токсические, находящиеся в гранулах протеины в связанные с ними опухолевые клетки.

Существует другое наблюдение, на основе которого делается противоположный вывод о том, что эозинофилы являются промоторами опухолевого роста [71].

D.T. Wong и соавт. (1999) исследовали вызванную канцерогенами раковую опухоль ротовой полости у хомячков, которая спонтанно инфильтрировалась эозинофилами в возрастающей степени по мере ее роста. Задержка опухолевого роста (вплоть до его прекращения) происходила при введении подопытным животным моноклональных антител к ИЛ-5. Последний известен в качестве стимулятора образования эозинофилов.

G. Woerly и соавт. (1999) установили, что путем активации стимулирующих молекул эозинофилы могут функционировать в качестве иммунорегуляторов, участвующих в освобождении цитокинов как Т-хелперами 1-го типа (ИЛ-2, интерферон), так и Т-хелперами 2-го типа (ИЛ-5, ИЛ-4, ИЛ-10) [70].

Относительно механизма развития эозинофилии можно высказаться лишь предположительно. Согласно имеющимся данным [8], при опухолевом росте может иметь место сдвиг в иммунной системе в направлении нарастания лимфоцитов Т-хелперов 2-го типа, продуцирующих уже упоминавшийся ИЛ-5, который выступает в качестве стимулятора образования эозинофилов.

## Заключение

Гематологические нарушения при злокачественном росте — частые проявления паранеопластического синдрома, который сам по себе является выражением дизрегуляторной патологии, результатом системного действия опухоли на организм. Кроме перечисленных выше патогенетических факторов, заметное место в развитии гематологических расстройств у онкологических больных могут занимать хорошо известные общие метаболические, нейроэндокринные, иммунологические нарушения, свойственные данному синдрому, особенно в терминальный период, сопровождающийся истощением, а также побочные влияния на систему крови лучевой и химиотерапии, которые в большинстве случаев в еще большей степени усугубляют процессы дизрегуляции в этой жизненно важной системе.

## Литература

1. Бармина С.Э., Новицкий В.В., Гольдберг Е.Д. // *Вопр. мед. химии*. 1993. Т. 39. № 3. С. 28—29.
2. Батырбеков А.А., Арипова Т.У., Исламова Н.Т. // *Докл. АН УзССР*. 1983. № 8. С. 48—50.
3. Бильнский Б.Г., Логинский В.Е., Фесич Т.Г. и др. // *Вопр. онкологии*. 1983. Т. 29. № 8. С. 3—7.
4. Бойтлер Э. Нарушение метаболизма эритроцитов и гемолитическая анемия. М., 1981. 256 с.
5. Бородай Э.И., Сенник Я.К., Авербух Ж.Д., Рожанская Л.В. // *Мед. радиология*. 1974. Т. 19. № 5. С. 83—84.
6. Волкова М.А., Шприн А.Д. // *Гематол. и трансфузиол.* - 1997. Т. 42. № 6. С. 33—36.
7. Вуд М.Э. Секреты гематологии и онкологии. М., 1997. 580 с.
8. Головизнин М.В. // *Иммунология*. 2001. № 6. С. 4—7.
9. Гольдберг В.Е., Дыгай А.М., Новицкий В.В. *Рак легкого и система крови*. Томск, 1992. 236 с.
10. Кальнова Н.Ю., Пальмина П.П. // *Биохимия*. 1980. Т. 45. № 9. С. 1646—1653.
11. Конопляников А.Г., Конопляникова О.А. // *Опухоль и организм*. Киев, 1973. С. 172.
12. Лаврова В.С. Обмен витамина В<sub>12</sub> в норме и при нарушениях пищеварительной секреции. Томск, 1971. 238 с.
13. Лаврова В.С., Чердынцева Н.В., Васильев Н.В. и др. *Нейтрофилы и злокачественный рост*. Томск, 1992. 121 с.
14. Локтюшина Т.А. // *Механизмы патологических реакций*. Томск, 1982. Т. 2. С. 80—89.
15. Лосева М.И., Шпагина Л.А., Лисуков И.А. // *Гематол. и трансфузиология*. 1992. Т. 37. № 5—6. С. 16—20.
16. Нагаева Т.А. Клиническая характеристика нарушений периферического звена эритрона и микроциркуляции при атопическом дерматите у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2002. 42 с.
17. Нагаева Т.А., Огородова Л.М., Балашева И.И., Русак Ю.Э. *Патология мембран эритроцитов и микроциркуляции при атопическом дерматите у детей*. Томск, 2001. 156 с.
18. Новицкий В.В., Козлов Ю.А., Лаврова В.С., Шевцова Н.М. *Гемопоз, гормоны, эволюция*. Новосибирск, 1997. 432 с.
19. Новицкий В.В., Степовая Е.А., Гольдберг В.Е. и др. *Эритроциты и злокачественные новообразования*. Томск, 2000. 286 с.
20. Рябов С.И. *Основы физиологии и патологии эритропоза*. Л., 1971. 256 с.
21. Смирнова Г.И. *Аллергодерматозы у детей*. М., 1998. 300 с.
22. Степовая Е.А. Механизмы нарушений структурно-метаболического статуса и функциональных свойств эритроцитов у больных со злокачественными новообразованиями: Дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 1999. 499 с.
23. Тейлор Р.Б. *Трудный диагноз*. М., 1995. 569 с.
24. Тимакина Н.С., Чебуранова В.М., Тимакин Н.П. // *Вопр. Онкол.* 1981. Т. 27. № 6. С. 66.
25. Фишер М.Е., Конопля Е.Ф. // *Клин. медицина*. 1980. № 11. С. 84—87.
26. Фукс Б.Б. // *Иммунология*. 1982. № 1. С. 87—88.
27. Хишиктуев Б.С., Хишиктуева Н.А., Иванов В.Н. и др. // *Вопр. онкол.* 1993. Т. 39. № 7. С. 288—291.
28. Чердынцева Н.В., Богдашин Н.В., Небера С.А., Васильев Н.В. // *Вопр. онкологии*. 1989. Т. 35. № 4. С. 429—433.
29. Чернова Е.Н. Морфофункциональное состояние эритрона в процессе роста индуцированных и перевивных опухолей: Дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1988. 189 с.
30. Aulbert E., Jakob M., Kurshei E. // *Oncologie*. 1989. Bd. 12. № 2. P. 81—89.
31. Aumon P. // *Cancer J*. 1990. V. 3. № 4. P. 183.
32. Balaban E.P., Sheehan R.G., Demian S.E. et al. // *Amer. J. Haematol.* 1993. V. 42. № 2. P. 177—181.

33. *Bhattathiri V.N.* // *Radiother. Oncol.* 2001. V. 59. № 2. P. 221—226.
34. *Bird G.W.G.* // *Blut.* 1977. V. 35. № 3. P. 165—169.
35. *Boggs D., Mallow E., Boggs S. et al.* // *J. Lab. Clin. Med.* 1977. V. 89. № 1. P. 80—92.
36. *Bron D., Meuleman N., Mascaux C.* // *Semin. Oncol.* 2001. T. 28 (2, Suppl. 8). P. 1—16.
37. *Cadasevall N.* // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995. V. 10. № 6. P. 27—30.
38. *Cazzola M.* // *Med. Oncol.* 2000. V. 17. Suppl. 1. P. 511—516.
39. *Chuang S.S., Lin C.N., Lin Y.S.* // *China.* 2001. V. 64. № 10. P. 592—596.
40. *Demetri G.D.* // *Brit. J. Cancer.* 2001. V. 84. Suppl. 1. P. 31—37.
41. *Er O., Coskun S., Altinbas M. et al.* // *Urol. Int.* 2001. V. 67. № 2. P. 175—177.
42. *Erslev A.J.* // *Eur. J. Haematol.* 2000. V. 64. № 6. P. 353—358.
43. *Garter K.C., Brown G., Trowbridge I.S. et al.* // *J. Clin. Pathol.* 1983. V. 36. № 5. P. 539—545.
44. *Glaspy J., Cavill G.* // *Oncology (Hunting).* 1999. V. 13. № 4. P. 461—473.
45. *Hautmann C., Gratzl S., Simon D. et al.* // *Hautarzt.* 1999. V. 50. № 10. P. 743—747.
46. *Hayashi T., Muzuki A., Yamaguchi T.* // *Intern. Med.* 2001. V. 40. № 7. P. 631—634.
47. *Henke M.* // *Oncology.* 2001. V. 24. N 5. P. 450—454.
48. *Hyman G.A.* // *Blood.* 1954. V. 9. P. 911—919.
49. *Kaplan A.A.* // *Ther. Apher.* 2000. V. 4. № 3. P. 201—206.
50. *Kimura N., Shibuya T., Nino Y. et al.* // *Gana.* 1979. V. 70. P. 807—810.
51. *Kwaan H.C., Gordon L.G.* // *Acta Haematolog.* 2001. V. 106. № 1—2. P. 52—56.
52. *Laba P.K.* // *Cancer Treat. Rep.* 1976. V. 60. № 12. P. 1781—1789.
53. *Lee M., Durch S., Dale D. et al.* // *Blood.* 1979. V. 54. № 4. P. 619—632.
54. *Leng H.M., Albrecht C.F., Kidson S.H., Folb P.I.* // *Exp. Haematol.* 1999. V. 27. № 5. P. 806—810.
55. *Littlewood T.J.* // *Semin. Oncol.* 2001. V. 28 (2, Suppl. 8). P. 41—53.
56. *Loney M., Chemecky C.* // *Oncol. Nurs Forum.* 2000. V. 27. № 6. P. 951—962; quiz 963—964.
57. *Masters S.G., Baines P., Bailey-Wood R. et al.* // *J. Clin. Pathol.* 1987. V. 40. № 1. P. 87—93.
58. *Moldaver L.L., Manaro M.A., Wei H. et al.* // *FASEB J.* 1989. V. 3. № 5. P. 1637—1643.
59. *Nabet P.* // *Bull. Soc. Chim. Biol.* 1962. V. 44. P. 1013—1019.
60. *Ozguroglu M., Arun B., Demirelli F. et al.* // *Med. Oncol.* 2000. V. 17. № 1. P. 29—34.
61. *Poljak-Blaži M.* // *Микроэлементы в медицине.* 2002. Т. 3. № 3. С. 2—11.
62. *Rappoport S., Schleuch D.* // *Nature.* 1960. V. 186. P. 967—968.
63. *Rebel V.I., Hartnett S., Hill G.B. et al.* // *J. Exper. Med.* 1999. V. 190. № 10. P. 1493—1503.
64. *Saba H.G.* *Anemia in Cancer Patients: Introduction and Overview* // <http://www.moffitt.usf.edu/pubs/ccl/v5ns/article.html>. 2003.
65. *Spira M.A., Lynch E.C.* // *Amer. J. Med.* 1979. V. 67. № 5. P. 753—758.
66. *Steinberg D.* // *CA.* 1989. V. 39. N 5. P. 296—304.
67. *Tajima K., Yamakawa M., Gnaba Y. et al.* // *Hum. Pathol.* 1998. V. 29. № 9. P. 1024—1028.
68. *Vido A.A., Cavalcanti T.C., Guimaraes F. et al.* // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2000. V. 33 (7). P. 815—822.
69. *Watanabe M., Ono K., Ozeki Y. et al.* // *Jpn. Clin. Oncol.* 1998. V. 28. № 9. P. 559—562.
70. *Woerly G., Rogen N., Loiseau S. et al.* // *J. Exp. Med.* 1999. V. 190. № 4. P. 487—495.
71. *Wong D.T., Bowen S.M., Elovic A. et al.* // *Oral. Oncol.* 1999. V. 35. № 5. P. 496—501.
72. *Wulfhchel U., Dulman I.* // *Folia Haematol.* 1990. V. 117. № 3. P. 419—434.
73. *Zucker S., Lysik R.M., Di Stefano J.* // *J. Lab. and Clin. Med.* 1977. V. 90. № 3. P. 502—511.
74. *Zucker S., Lysic R.M., Di Stefano J.* // *J. Lab. and Clin. Med.* 1980. V. 96. № 5. P. 770—782.

Поступила в редакцию 14.04.2006 г.