

<https://doi.org/10.29296/25877305-2021-06-15>

Влияние на качество жизни особенностей кальций-фосфорных взаимоотношений при опухолевом росте в пожилом возрасте

Т.В. Павлова, доктор медицинских наук, профессор,
Е.С. Малютина, кандидат медицинских наук,
Д.В. Бессмертный, кандидат медицинских наук,
В.Ю. Новиков, кандидат технических наук,
И.А. Павлов, кандидат медицинских наук,
В.А. Марковская, кандидат биологических наук,
О.В. Варавин

Белгородский государственный национальный
 исследовательский университет
E-mail: pavlova@bsu.edu.ru

Качество жизни (КЖ) при онкологической патологии является важным критерием эффективности проводимого лечения. Один из ключевых вопросов – это изменение метаболизма в пожилом и старческом возрасте. Данный аспект напрямую связан с состоянием элементов. К возрастной патологии можно отнести и эндокринопатию, в том числе при онкологической патологии эндокринных органов.

Целью исследования явилась разработка новых подходов в изучении возраст-ассоциированных нарушений у лиц с онкологической патологией с исследованием фосфорно-кальциевых взаимоотношений для дальнейшей их коррекции с задачей улучшения КЖ таких больных.

Отобраны 40 случаев аденокарциномы предстательной железы (ПЖ) 2-й и 3-й степени у лиц среднего и пожилого возраста и 47 – с папиллярной формой рака щитовидной железы (ЩЖ). Проведено клиническое и патоморфологическое исследование удаленных ЩЖ и ПЖ (макроскопическое, микроскопическое, электронно-микроскопическое в сканирующем микроскопе FE1 Quanta 200 3D с сопоставленным детектором для изучения элементного анализа).

При изучении биохимического атипизма при раке ПЖ и ЩЖ с помощью точечного анализа элементов показано, что в участках скопления опухолевых клеток наблюдалось повышение содержания как кальция, так и фосфора, уменьшающееся по мере отдаления от них. Учитывая, что их содержание выше в группах лиц пожилого возраста и рядом с ними не всегда определяются атипичные клетки, по-видимому, их образование может быть первичным. Наличие гистохимического атипизма в железах может быть причиной развития паранеопластических синдромов, в частности, усиление остеопороза в пожилом возрасте и ряда других признаков. Все это необходимо учитывать при коррекции таких состояний с целью улучшения КЖ.

Ключевые слова: качество жизни, гериатрия, онкология, элементы, эндокринопатия.

Для цитирования: Павлова Т.В., Малютина Е.С., Бессмертный Д.В. и др. Влияние на качество жизни особенностей кальций-фосфорных взаимоотношений при опухолевом росте в пожилом возрасте. Врач. 2021; 32 (6): 78–82. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-06-15>

Качество жизни (КЖ) при онкологической патологии является крайне важным по значимости критерием эффективности проводимого лечения [1]. При этом независимо от исхода терапии и вопреки прогнозу пациенту необходимо ощущать себя не онкобольным, а онковыздоравливающим [2]. Он должен считать себя полноценным и социализированным человеком. Следует отметить, что возраст-ассоциированные состояния при этом становятся все более важной задачей [3]. Один из ключевых вопросов – это изменение метаболизма в пожилом и старческом возрасте. Данный аспект напрямую связан с состоянием макро- и микроэлементов [4–9]. Изменение кальциевого и фосфорного обмена связано с состояниями, ассоциированными с увеличением их концентрации в крови, что в большинстве случаев является следствием тяжелых хронических заболеваний, среди которых определенное место занимает остеопороз, в том числе старческий, а также злокачественные опухоли. Известно, что в костях щелочная фосфатаза образуется в специальных клетках (остеобласты), которые играют важную роль в формировании и обновлении костной ткани. Он принимает участие в реакциях отщепления остатка фосфорной кислоты от органических соединений. Высокие концентрации фосфата связывают ионы кальция с образованием фосфата кальция. Существуют отдельные работы, в которых показано изменение количества кальция и фосфора при опухолевом росте, в частности, снижение содержания общего кальция и увеличение фосфатов в крови. Существует также мнение о неизменном содержании кальция в крови при возрастании фосфатов [4]. К возрастным особенностям организма присоединяются хронические болезни. При этом значительную роль играют эндокринопатии. Особое место среди них также приобретает онкологическая патология [10–12].

В связи с важностью данного вопроса целью исследования явилась разработка новых подходов в изучении возраст-ассоциированных нарушений у лиц с онкологической патологией с исследованием фосфорно-кальциевых взаимоотношений для дальнейшей их коррекции с задачей улучшения КЖ таких больных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Набор данных о больных раком предстательной (РПЖ) и щитовидной желез (РЩЖ) осуществлялся с 2018 по 2019 г. на базе ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер». Изучение материала, анализ и обработка полученных результатов производилось на кафедре патологии и в научно-образовательном и инновационном центре «Наноструктурные материалы и нанотехнологии» ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

После гистологического исследования отобраны 40 случаев аденокарциномы предстательной железы (ПЖ): 12 пациентов среднего возраста ($54,2 \pm 4,5$ года) с заболеванием 2-й стадии ($T_1-T_2N_0M_0$), 9 – пожилого возраста ($65,1 \pm 3,8$ года) с 3-й стадией ($T_1-T_2-T_3N_1-N_2M_0$), 11 – среднего возраста ($53,8 \pm 4,5$ года) с метастазами в лимфатические узлы, 8 – пожилого возраста ($66,2 \pm 4,0$ года) с метастазами в лимфатические узлы. Так как подавляющее число случаев (порядка 80%) РЩЖ составляют женщины, то они были отобраны в группу РЩЖ для данного исследования. Изучены 47 случаев с папиллярной формой РЩЖ как наиболее часто встречающейся: 15 пациентов среднего возраста ($52,5 \pm 2,4$ года) и 10 – пожилого ($65,1 \pm 3,8$ года) – с заболеванием 2-й стадии ($T_1-T_2N_0M_0$) без метастазов, 12 пациентов среднего ($53,2 \pm 2,5$ года) и 10 пациентов пожилого возраста ($66,5 \pm 2,3$ года) – с 3-й стадией заболевания ($T_1-T_2-T_3N_1-N_2M_0$) с метастазами в лимфатические узлы.

Проведено макроскопическое исследование удаленных ПЖ и ЩЖ. Для реализации светооптического исследования выполняли фиксацию проб в нейтральном формалине, а затем заливали в парафин. Срезы окрашивали эозином и гематоксилином, их фотосъемку выполняли в микроскопе Topic-T Ceti. Для электронной растровой микроскопии образцы фиксировали в стандартном растворе глутаральдегида. Анализ и фотографирование проведены в микроскопе FEI Quanta 200 3D и FEI Quanta 600 FEG. С прибором сопоставлен детектор для изучения макроэлементного анализа (углерод, кислород, кальций, азот, натрий, магний, фосфор, сера, алюминий). Абсолютная чувствительность исследования – 10–13–10–15 г.

Характеристика сведений производилась с использованием программного обеспечения MS Office Excel и Statistica 6.0. Исследовались кальций и фосфор. При исследовании нами был изучен состав органогенных элементов на разрезе. Нами были взяты участки из опухолевого узла, а также образцы как максимально приближенные, так и отдаленные от опухолевого узла. Выбиралось по 5 полей зрения с 5 образцов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении элементов при РПЖ электронно-микро-

скопически в концевых отделах ветвистых структурах при РПЖ, находящихся в просвете желез, выявлены электронносветлые образования в виде ягоды размером 40 ± 10 мкм, от 1 до 4 в данном сегменте ($\times 100$). При применении точечного макроэлементного анализа было показано, что важными составляющими элементами являлись кальций и фосфор (рис. 1, табл. 1). В точке «1» (см. рис. 1, б) они составляли соответственно 12,36 и 7,77% от общего числа макроэлементов, превышая даже содержание углерода и кислорода. В то время как в ближайших участках, которые являются в большей степени соединяющими компонентами, их величина составляет 0,6 и 1,26 (в данной части образца). В других концевых отделах эти величины значительно колеблются. При этом содержание фосфора в 2–3 раза превышает содержание кальция. Дополнительно следует отметить, что содержание изучаемых макроэлементов больше в участках скопления атипичных клеток и уменьшается по мере отдаления от них. Помимо этого, количество кальция и фосфора достоверно возрастает по мере увеличения возраста пациентов (см. табл. 1). В то же время следует отметить, что в пожилом возрасте в 2 раза чаще, чем

Изменение фосфора и кальция у пациентов с РПЖ (% от общего количества изучаемых элементов)

Changes in phosphorus and calcium levels in patients with prostate cancer (% of the total number of the test elements)

Таблица 1

Table 1

Исследуемый участок	Возраст	Соотношение макроэлементов; %	
		Са	Р
<i>РПЖ 2-й стадии ($T_1-T_2N_0M_0$)</i>			
В отдалении от опухолевого узла	Средний (n=12)	0,14±0,02*	0,60±0,03*
	Пожилой (n=9)	0,10±0,01*,**	0,55±0,02*
Рядом с опухолевым узлом	Средний	0,12±0,03*	0,75±0,03*
	Пожилой	0,13±0,02*	0,65±0,01*
Опухолевый узел	Средний	0,55±0,05	1,45±0,09
	Пожилой	0,60±0,04	1,26±0,06**
<i>РПЖ 3-й стадии ($T_1-T_2-T_3N_1-N_2M_0$)</i>			
В отдалении от опухолевого узла	Средний (n=11)	0,23±0,02*	0,76±0,04*
	Пожилой (n=8)	0,26±0,03*	0,70±0,05*
Рядом с опухолевым узлом	Средний	0,31±0,01*	0,80±0,02*
	Пожилой	0,39±0,02*	0,72±0,03*
Опухолевый узел	Средний	2,35±0,06***	2,25±0,07***
	Пожилой	3,45±0,05***	2,0±0,03***

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с другим участком с опухолевым ростом у лиц аналогичных возраста и группы (тяжесть); ** – $p < 0,05$ по сравнению с участком у лиц иного возраста внутри группы; *** – $p < 0,05$ по сравнению с участком у лиц аналогичного возраста по мере возрастания тяжести процесса.
Note. * $p < 0,05$ compared to another site with tumor growth of a similar age and a similar group (severity); ** $p < 0,05$ compared to a site with a different age within the group; *** $p < 0,05$ compared to a site with a similar age as the severity of the process increases.

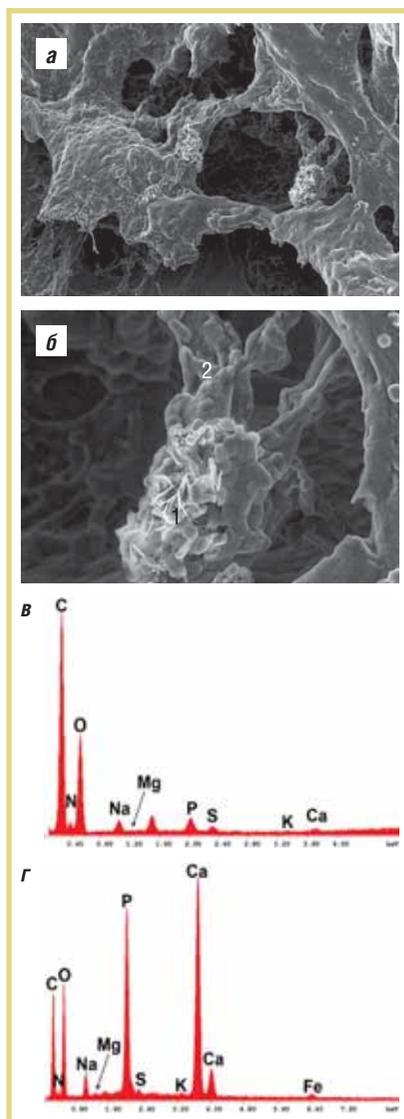


Рис. 1. Фрагмент операционного материала предстательной железы (а – $\times 500$; б – $\times 2000$; СЭМ) пациента, 61 года, с аденокарциномой 2-й стадии ($T_1-T_2N_0M_0$); цифрами 1, 2 обозначены места для определения элементов; в – графическое изображение точки 1 – показано максимальная концентрация кальция и фосфора при РПЖ, значительно превышающее содержание углерода и кислорода в отличие от других фрагментов (г); г – графическое изображение точки 2

Примечание. СЭМ – сканирующий электронный микроскоп.

Fig. 1. A fragment of prostate surgical material (а – $\times 500$; б – $\times 2000$; scanning electron microscope (SEM) from a 61-year-old male patient with Stage 2 adenocarcinoma ($T_1-T_2N_0M_0$); figures «1, 2» denote places for determining the elements; в – the graphic image of point «1» shows the maximum levels of calcium and phosphorus in prostate cancer, significantly exceeding those of carbon and oxygen, unlike other fragments (г); г – the graphic image of point «2»

в среднем определялись образования размером от 0,25 до 1 мм (250–1000 мкм), в которых при изучении его биохимических ингредиентов определялось превышение от 25 до 200% по сравнению с фосфором. Нахождение кальция в них можно уже было трактовать как петрификаты. Однако при РПЖ содержание их было невелико.

При изучении элементов при РЦЖ наблюдалась неоднородная картина макроэлементного состава (рис. 2, табл. 2). Выявлены ветвистые структуры, состоящие из атипичных клеток, выступающие в просвет фолликулов или располагающиеся в несколько слоев на базальной мембране (рис. 2, б). В этих участках содержание фосфора превышало (на ветвистых образованиях), доходило или было незначительно меньше, чем количество кальция (рис. 2, в). При этом таких макронутриентов, как углерод, кислород содержалось более чем в 2 раза. Наряду с такими участками, практически в 50% ($\times 100$), причем, часто не по одному, наблюдались узлы с электронноплотными структурами, размерами от 50 до 1000 мкм. Они могли состоять из однородной субстанции. В других частях это были образования с наличием между ними клонов опухолевых клеток (рис. 2, а). В этих участках содержание кальция было выше, чем фосфора, что видно на рис. 2, а, б (17,07 и 7,49%). В пожилом возрасте содержание аналогичных участков увеличивалось в 2 раза.

Таким образом, при изучении биохимического атипизма при РПЖ и РЦЖ нами были выявлены следующие закономерности. С помощью точечного анализа элементов при электронной микроскопии показано, что в участках скопления опухолевых клеток как при РПЖ, так РЦЖ наблюдается повышение

Таблица 2

Изменение фосфора и кальция у пациентов с РЦЖ
(% от общего количества изучаемых элементов, без учета петрификатов)

Table 2

Changes in phosphorus and calcium levels in patients with thyroid cancer
(% of the total number of the test elements, excluding petrifications)

Исследуемый участок	Возраст	Соотношение макроэлементов; %	
		Ca	P
<i>РЦЖ 2-й стадии ($T_1-T_2N_0M_0$)</i>			
В отдалении от опухолевого узла	Средний (n=15)	0,64 \pm 0,05	0,72 \pm 0,06
	Пожилой (n=10)	0,68 \pm 0,04	0,82 \pm 0,06
Рядом с опухолевым узлом	Средний	0,90 \pm 0,05	1,02 \pm 0,05
	Пожилой	1,20 \pm 0,06**	1,40 \pm 0,04
Опухолевый узел (участок без петрификатов)	Средний	4,07 \pm 0,25	4,59 \pm 0,65***
	Пожилой	5,09 \pm 0,65**	4,45 \pm 0,34
<i>РЦЖ 3-й стадии ($T_1-T_2-T_3N_1-N_2M_0$)</i>			
В отдалении от опухолевого узла	Средний (n=12)	0,75 \pm 0,07	0,57 \pm 0,06
	Пожилой (n=10)	0,85 \pm 0,15	0,97 \pm 0,08***
Рядом с опухолевым узлом	Средний	1,58 \pm 0,12*	1,66 \pm 0,21*
	Пожилой	2,91 \pm 0,65*,**	3,42 \pm 0,71*,**
Опухолевый узел (участок без петрификатов)	Средний	5,06 \pm 0,67	4,59 \pm 0,55
	Пожилой	7,07 \pm 0,89*,**,***	6,49 \pm 0,75*,**,***

Примечание. * – $p < 0,05$ по сравнению с участком с опухолевым ростом у лиц аналогичного возраста; ** – $p < 0,05$ по сравнению с участком у лиц иного возраста внутри группы; *** – $p < 0,05$ по сравнению с участком у лиц аналогичного возраста по мере возрастания тяжести процесса.

Note. * $p < 0.05$ compared to a site with a tumor growth of a similar age; ** $p < 0.05$ compared to a site with a different age within the group; *** $p < 0.05$ compared to a site with a similar age as the severity of the process increases.

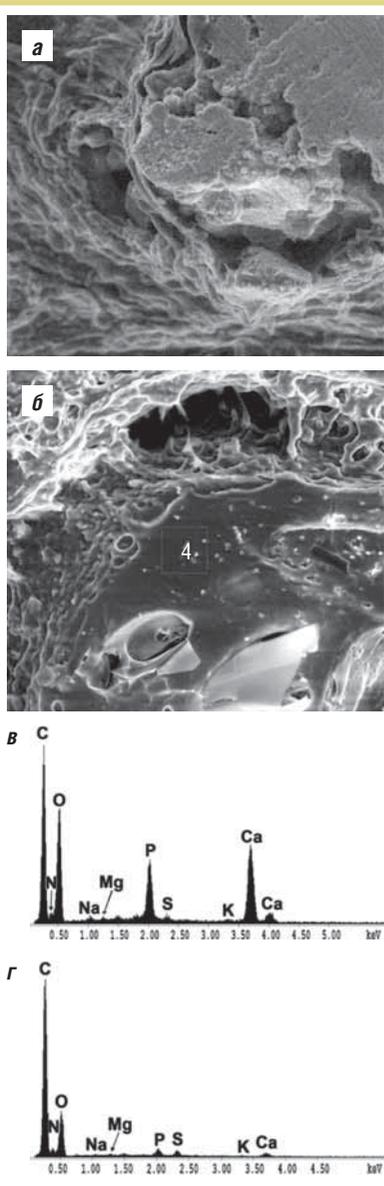


Рис. 2. Фрагмент операционного материала ЩЖ (*a* – $\times 2000$; *б* – $\times 6000$; СЭМ) пациентки, 63 лет, с папиллярным раком 2-й стадии ($T_1-T_2N_0M_0$). Цифрой 4 (*б*) – обозначено место для определения элементов; *v* – графическое изображение точки «4» – показано максимальное нахождение кальция и фосфора при РЩЖ, значительно превышающее содержание углерода и кислорода, в отличие от других фрагментов (*г*); *г* – графическое изображение элементов (*a*) **Fig. 2.** A fragment of thyroid surgical material (*a* – $\times 2000$; *б* – $\times 6000$; SEM) from a 63-year-old female patient with Stage 2 papillary thyroid cancer ($T_1-T_2N_0M_0$). Figure «4» (*б*) indicates the place for determining the elements; *v* – the graphic image of point «4» shows the maximum levels of calcium and phosphorus in thyroid cancer, significantly exceeding those of carbon and oxygen, unlike other fragments (*г*); *г* – the graphic image of the elements given in Fig. *a*.

содержания как кальция, так и фосфора, уменьшающее по мере отдаления от них. Следует отметить, что средние величины измерения элементного состава при опухолевом росте мало достоверны, так как трактует не только онкологические процессы, но и старение железы в целом, которое в большей степени выражено в ЩЖ участками петрификации. Они часто толкуются как отложение солей кальция и относятся к вторичным изменениям при опухолевом росте. На самом деле в этих сегментах нами выявлено также увеличение содержания фосфора. Учитывая, что их содержание выше в группах пожилого возраста и рядом с ними не всегда определяются атипичные клетки, по-видимому, их образование может быть первичным. Наличие гистохимического атипизма в железах может быть причиной развития паранеопластических синдромов, в частности, усиление остеопороза в пожилом возрасте и ряда других признаков. Все это необходимо учитывать при коррекции таких состояний с целью улучшения КЖ таких пациентов.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Литература/Reference

1. Pavlova T.V., Kulikovskiy V.F., Pavlov I.A. et al. Features of Blood in Oncourlogical Pathology. *Indo Am J Pharm Sci (IAJPS)*. 2018; 5 (7): 7014–20. DOI: 10.5281/zenodo.1324393
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019; 236 с. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2018 godu. M.: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii, 2019; 236 s. (in Russ.).]
3. Soloviev A.G., Popov V.V., Novikova I.A. Diagnosis of disorders of the emotional sphere in older persons. *Advances in Gerontology*. 2016; 6 (3): 249–59. DOI: 10.1134/s2079057016030140
4. Жерко Л.В. Особенности фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с дифференцированной карциномой щитовидной железы. *Молодой ученый*. 2016; 19 (123): 147–9 [Zherko L.V. Osobennosti fosforno-kal'tsievogo obmena u patsientov s differentsirovannoi kartsinomoi shchitovidnoi zhelezy. *Molodoi uchenyi*. 2016; 19 (123): 147–9 (in Russ.).]
5. Леонова Т.А. Реабилитация пациентов с карциномой щитовидной железы на фоне особенностей фосфорно-кальциевого обмена. Под ред. В.М. Дрозд и др. Минск: Издательство Белорусский комитет «Дзеці Чарнобыля», 2010; с. 57–73 [Leonova T.A. Reabilitatsiya patsientov s kartsinomoi shchitovidnoi zhelezy na fone osobennostei fosforno-kal'tsievogo obmena. Pod red. V.M. Drozd et al. Minsk: Izdatel'stvo Belorusskii komitet «Dzetsi Charnobylya», 2010; s. 57–73 (in Russ.).]
6. Павлова Т.В., Куликовский В.Ф., Пилькевич Н.Б. и др. Патогенетические аспекты элементозов при онкологической патологии выделительной системы. *Врач*. 2020; 31 (11): 50–4 [Pavlova T., Kulikovskiy V., Pilkevich N. et al. Elementoses in excretory system cancer: pathogenetic aspects. *Vrach*. 2020; 31 (11): 50–4 (in Russ.).] DOI: 10.29296/25877305-2020-11-09
7. Pavlova T.V., Pilkevich N.B., Petrukhin V.A. et al. New Approaches to the Study of Elementosis in Obstetrics. *Journal of International Pharmaceutical Research*. 2019; 276–80.
8. Чернова Д.Н. Влияние персонализированной коррекции элементного статуса на иммунную функцию человека. *Микроэлементы в медицине*. 2018; 4: 49–51 [Chernova L.N. Effects of personalized correction of trace element status on human immune function. *Mikroelementy v meditsine*. 2018; 4: 49–51 (in Russ.).] DOI: 10.19112/2413-6174-2017-18-49-51
9. Бувевич Н.Н., Проценко С.А., Носов А.К. и др. Проблема выбора тактики ведения пациентов с высоким и очень высоким риском рака предстательной железы: обзор литературы. *Онкоурология*. 2019; 15 (1): 117–24 [Buevich N.N., Protsenko S.A., Nosov A.K. et al. The problem of choosing the tactics of managing patients with high and very high risk of prostate cancer: a review of the literature. *Cancer Urology*. 2019; 15 (1): 117–24 (in Russ.).] DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-1-117-124
10. Зяблов Е.В., Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю. Рак щитовидной железы: современные концепции этиологии и патогенеза. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016; 3: 37–61 [Zyablov E.V., Chesnokov N.P., Barsukov V.Yu. Thyroid cancer: modern concepts of etiology and pathogenesis. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki*. 2016; 3: 37–61 (in Russ.).]
11. Хабаров О.Р., Безруков О.Ф., Зима Д.В. Рак щитовидной железы у лиц пожилого и старческого возраста. Актуальные вопросы современной медицины и гериатрии: мат-лы VII межрегион. науч.-практ. гериатрической конф. 2016; с. 248–50 [Khabarov O.R., Bezrukov O.F., Zima D.V. Rak shchitovidnoi zhelezy u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsiny i geriatrii: mat-ly VII mezhregion. nauch.-prakt. geriatricheskoi konf. 2016; s. 248–50 (in Russ.).]
12. Kitahara C.M., Sosa J.A. The changing incidence of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2016; 12 (11): 646–53. DOI: 10.1038/nrendo.2016.110

IMPACT ON THE QUALITY OF LIFE OF THE FEATURES OF CALCIUM-PHOSPHORUS RELATIONSHIPS IN TUMOR GROWTH IN OLD AGE

Professor T. Pavlova, MD; E. Malyutina, Candidate of Medical Sciences; D. Bessmertnyi, Candidate of Medical Sciences; V. Novikov, Candidate of Engineering Sciences; I. Pavlov, Candidate of Medical Sciences; V. Markovskaya, Candidate of Biological Sciences; O. Varavin
Belgorod State National Research University

The quality of life in oncological pathology is an important criterion for the effectiveness of the treatment. One of the key issues is the change in metabolism in the elderly and senile age. This aspect is directly related to the state of the elements. The age-related pathology can also include endocrinopathies, including those with oncological pathology of the endocrine organs.

The aim of the study was to develop new approaches to the study of age-associated disorders in individuals with cancer pathology with the study of phosphorus-calcium relationships for their further correction with the goal of improving the quality of life of such patients.

We selected 40 cases of prostate adenocarcinoma of the 2nd and 3rd degree in middle-aged and elderly people and 47 cases of papillary thyroid cancer. A clinical and pathomorphological study of the removed thyroid and pancreas was performed (macroscopic, microscopic, electron microscopic in a scanning microscope «FE1 Quanta 200 3D» with a matched detector for the study of elemental analysis).

When studying the biochemical atypism in pancreatic and thyroid cancers using point analysis of elements, it was shown that in the areas of accumulation of tumor cells, there was an increase in the content of both calcium and phosphorus, which decreases as they move away from them. Given that their content is higher in the elderly groups and atypical cells are not always identified next to them, it seems that their formation may be primary. The presence of histochemical atypism in the glands can cause the development of paraneoplastic syndromes, in particular, increased osteoporosis in the elderly and a number of other signs. All this should be taken into account when correcting such conditions in order to improve the quality of life.

Key words: *quality of life, geriatrics, oncology, elements, endocrinopathy.*

For citation: *Pavlova T., Malyutina E., Bessmertnyi D. et al. Impact on the quality of life of the features of calcium-phosphorus relationships in tumor growth in old age. Vrach. 2021; 32 (6): 78–82. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-06-15>*