

Состояние глюкокортикоидной функции и ее регуляция у больных раком гортани в зависимости от стадии заболевания

Калий В.В., Чертова Н.А.

State of glucocorticoid function and its regulation in patients with laryngeal cancer depending on the stage of the disease

Kalyi V.V., Chertova N.A.

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий, г. Ростов-на-Дону

© Калий В.В., Чертова Н.А.

Изучено состояние глюкокортикоидной обеспеченности организма больных раком гортани при различных стадиях опухолевого процесса. Становление и развитие рака гортани сопровождается гормонально-метаболическими нарушениями со стороны гипофизарно-адренокортикальной системы, характер и степень развития которых в значительной степени определяются стадией опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак гортани, глюкокортикоидная функция и ее регуляция.

Glucocorticoid supply of the organism of patients with laryngeal cancer at different stages of malignant process has been studied. Formation and development of laryngeal cancer is accompanied by hormone-metabolic disturbances of hypophysis-adrenocortical system, their character and degree of development being determined to a large extent by the stage of malignant process.

Key words: laryngeal cancer, glucocorticoid function and its regulation.

УДК 612.018:616-056:611.22-006.6

Введение

Заболеваемость раком гортани сохраняет лидирующие позиции среди злокачественных опухолей органов головы и шеи, при этом отмечается ее неуклонный рост в среднем на 3% в год [5]. По приросту смертности рак гортани вышел на одно из первых мест.

Основные экзогенные факторы развития рака гортани хорошо известны и достаточно полно изучены. Это прежде всего курение и злоупотребление алкоголем, профессиональные вредности и загрязнение окружающей среды. Многие онкологи пытались найти взаимосвязь возникновения и развития рака гортани с гормональными нарушениями у больных, страдающих этим недугом. При изучении гормонального профиля наибольшее внимание уделялось определению половых стероидов в основном андрогенного и эстрогенного ряда. Большинство исследователей отмечали состояние андрогенизации у больных раком гортани. Известно, что стероидные гормоны координируют в организме сложные процессы, связанные с развитием,

дифференцировкой и физиологическими ответами клеток-мишеней, активируя или подавляя экспрессию гормонозависимых генов. Литературные сведения о состоянии гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы у больных раком гортани крайне малочисленны и довольно противоречивы. Одни источники указывают на недостаточную обеспеченность организма больных раком гортани глюкокортикостероидами [6], другие констатируют их избыток при данной локализации [2].

Цель исследования — изучить состояние глюкокортикоидной обеспеченности организма больных раком гортани при различных стадиях опухолевого процесса.

Материал и методы

Под наблюдением находились 266 мужчин, больных раком гортани. Исследовали уровень кортизола (F), содержание его метаболитов: кортизона (E), тетрагидрокортизола (THF), тетрагидрокортизона (TNE), тетрагидро-11-дезоксикортизола (THS), который является непосредственным предшественником F в сложной

схеме его синтеза. Все эти стероиды определялись в суточной моче по методу К.В. Дружининой (1965) на тонком слое силикагеля. Кроме того, изучали уровень экскретируемых 17-ОКС (суммарных и свободных) по Зильберу—Портеру (1954). Исследование совокупности этих фракций отражает не только состояние синтеза глюкокортикоидных гормонов, но и их метаболизм на периферии. Подобный анализ дает возможность изучить так называемый стероидный профиль, сопоставить одни величины с другими и их соотношение, определяя при этом родственные соединения, взаимосвязанные по своему происхождению, выделить активные продукты и их метаболиты. Содержание адренокортикотропного гормона (АКТГ) — основного регулятора синтеза глюкокортикоидных гормонов — изучали в крови при помощи радиоиммунного метода с использованием тест-наборов.

Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики с помощью *t*-критерия Стьюдента; статистически достоверными считались результаты при уровне $p < 0,05$.

Исследование особенностей динамики глюкокортикоидов, связанной с распространенностью опухолевого процесса, позволило изучить вовлечение в него гипофизарно-адренокортикальной системы, охарактеризовать картину кортикоидного дисбаланса в каждой стадии опухолевого процесса больных раком гортани.

Результаты и обсуждение

Согласно существующим критериям анатомического распределения опухолей всех больных по системе TNM разделили на четыре группы: T1N0M0 — 18 больных, T2N0M0 — 99 пациентов, T3N0M0-T3N1M0 — 133 больных, T4N0M0-T3N2M0 — 16 человек.

В первой группе количество суммарных 17-ОКС в средних величинах ($16,24 \pm 1,51$) не отличалось от таковых контрольной группы, полученных при обследовании практически здоровых мужчин ($15,68 \pm 1,28$), $p > 0,10$. Но свободные 17-ОКС, не связанные с кислотными остатками, уже в самый начальный период становления злокачественного процесса (T1N0M0) в среднем превышали нормальный уровень в 1,7 раза (у больных $2,68 \pm 0,21$; у здоровых $1,62 \pm 0,15$; $p < 0,001$). В этот период количество экскретируемого с суточной мочой кортизола превышало норму в 1,5 раза ($1,09 \pm 0,11$ при норме $0,70 \pm 0,06$; $p < 0,001$), THF в 2 раза: $5,43 \pm 0,38$

при норме $2,61 \pm 0,20$; $p < 0,001$. Аналогичная закономерность выявлена и со стороны изменения E совместно с его метаболитом TNE. Отличия заключались лишь в степени проявления наблюдаемого отклонения от величин контроля: повышение экскреции E ($1,04 \pm 0,14$ при норме $0,84 \pm 0,06$; $p > 0,05$) и TNE ($8,40 \pm 0,79$ при норме $5,6 \pm 0,53$; $p < 0,05$) было менее значительным, чем F.

Необходимо отметить, что уже на I стадии опухолевого процесса (T1N0M0) наблюдалось четкое повышение фракции тетрагидро-11-дезоксикортизола в среднем в 2,5 раза ($2,40 \pm 0,19$ у больных и $0,95 \pm 0,08$ у здоровых ($p < 0,001$)), однозначно свидетельствующее о становлении и развитии рака гортани на фоне стрессовой реакции организма. При этом адаптивные механизмы стресса характеризовались определенными нарушениями адекватной реакции коры адреналовых желез на повышенную кортикотропную стимуляцию (количество АКТГ превышало норму в 1,3 раза ($92,3 \pm 6,4$ против $76,0 \pm 6,2$; $p < 0,05$)), накоплением промежуточных продуктов синтеза F в виде тетрагидропроизводных 11-дезоксикортизола. Соотношение THS/F также сдвинуто в сторону 11-дезоксикортизола с превышением данного коэффициента по отношению к норме более чем в 1,6 раза: (218 ± 22) и (135 ± 12)% соответственно.

Характеризуя состояние глюкокортикоидного статуса в начале развития рака гортани, следует отметить возрастание (в среднем $104,8 \pm 6,2$) в сравнении с нормой ($83,01 \pm 4,2$; $p < 0,05$) процентного соотношения кортизола к кортизону, что косвенно свидетельствует о снижении в печени больных раком гортани ферментативной активности 11-дегидрогеназы. Необходимо обратить внимание, что подобное явление наблюдается и при других локализациях злокачественного роста [4].

В стадии T2N0M0 характер гормональных изменений, выявленный в начале становления опухоли, в основном сохраняется. Одновременно на этом этапе развития опухолевого процесса снижается уровень THF ($8,14 \pm 0,28$) и TNE ($6,24 \pm 0,58$) в сравнении с соответствующими показателями первой группы ($p < 0,001$; $p > 0,05$ соответственно), снижается коэффициент отношения THS/F (176 ± 16 во II стадии и 218 ± 22 в I). Концентрация АКТГ сохраняется прежней.

Полученные данные свидетельствуют о замедлении метаболизма F на периферии и снижении чувствительности клеток пучковой зоны коры надпочечников при переходе опухолевого процесса от T1N0M0 к T2N0M0. Опухоли, распространенные соответственно III стадии (T3N0M0), сопровождались дальнейшей разбалансированностью глюкокортикоидной функции гипофизарно-адренкортикальной системы. Это отразилось

в усилении синтеза 17-ОКС в среднем от $(14,4 \pm 1,25)$ мкмоль/сут при стадии T2N0M0 до $23,5 \pm 1,95$ при стадии T3N0M0, увеличилось содержание свободных форм 17-ОКС в среднем от $1,93 \pm 0,18$ до $3,08 \pm 0,26$ ($p < 0,05$), снизилось вдвое процентное содержание суммы F, THF, THE по отношению к сумме 17-ОКС. Абсолютное содержание каждой из этих фракций оставалось на уровне величин, выявленных во II стадии. Отсюда ясно, что сумма 17-ОКС в стадии T3N0M0 увеличилась за счет промежуточных продуктов синтеза кортизола. Важно обратить внимание на то, что содержание АКТГ в крови оставалось стабильным. Можно лишь предположить повышение чувствительности клеток коры надпочечников в стадии T3N0M0 к стимулирующему действию эндогенного кортикотропина.

И, наконец, изменения параметров, характеризующих функцию гипофизарно-адренкортикальной системы в стадии T4N0M0, при распространении опухоли за пределы гортани значительно отличались от таковых трех предыдущих групп. У больных данной группы резко нарушаются процессы стероидогенеза, в результате снижается выделение не только суммарных

17-ОКС, в среднем до $7,62 \pm 0,71$; F — до $0,50 \pm 0,06$; E — до $0,53 \pm 0,05$; THF — до $2,32 \pm 0,21$; THE — до $3,36 \pm 0,29$; THS — до $0,60 \pm 0,07$, но и их фракций, в том числе и тетрагидро-11-дезоксикортизола. При этом абсолютный уровень F ($0,50 \pm 0,06$) становится ниже нормы ($0,70 \pm 0,06$) в 1,4 раза. Вдвое ниже нормы отмечается и концентрация в крови АКТГ: $58,3 \pm 4,5$ против $76,0 \pm 6,2$.

Заключение

Таким образом, становление и развитие рака гортани сопровождается гормонально-метаболическими нарушениями со стороны гипофизарно-адренкортикальной системы, характер и степень развития которых в значительной степени определяются стадией опухолевого процесса.

Литература

1. Гранул В.Л., Тарутинов В.И., Сидорин Е.П. Влияние возрастных изменений на гипофизарно-надпочечниковую и симпатoadреналовую системы у больных раком пищеварительного канала и легких // *Врачеб. дело*. 1989. № 10. С. 8—11.
2. Маркова О.В. Клинико-гормональные аспекты при раке гортани. М., 1998. 354 с.
3. Мухамедов М.Р., Кицманюк З.Д., Гюнтер В.А. и др. Использование никелида титана в лечении местнораспространенного рака гортани // *Рос. онкол. журн*. 2002. № 3. С. 15—18.
4. Сидоренко Ю.С., Шурыгина Э.А., Тютюнова А.М. Гормонально-метаболические нарушения при раке тела матки. Ростов н/Д: Изд-во Ростов. ун-та, 1996. 105 с.
5. Чиссов В.И., Старинский В.В. Злокачественные образования в России в 1999 году. М.: Изд-во МНИОИ им. П.А. Герцена, 2000. 229 с.
6. Чиж Г.И. Рак гортани. Ростов н/Д: ООО «Ростиздат», 2004. 308 с.

Поступила в редакцию 25.12.2009 г.

Утверждена к печати 17.03.2010 г.

Сведения об авторах

В.В. Калий — д-р мед. наук, врач отделения опухолей головы и шеи Ростовского научно-исследовательского онкологического института (г. Ростов-на-Дону).

Н.А. Чертова — канд. мед. наук, врач отделения опухолей головы и шеи Ростовского научно-исследовательского онкологического института (г. Ростов-на-Дону).

Для корреспонденции

Калий Василий Васильевич, тел. 8 (863) 295-53-62, e-mail: mioi@list.ru