

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГИПОФИЗ-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ

В.В. Калий

Ростовский научно-исследовательский институт онкологии, г. Ростов-на-Дону

В работе изучено функциональное состояние гипофиз-тиреоидной системы у 130 больных раком гортани до лечения, у 85 – в различные сроки после комбинированной терапии в состоянии ремиссии и у 23 – с развившимися рецидивами. Установлено, что у большинства больных раком гортани до лечения уменьшение содержания ТТГ и снижение продукции T_4 и T_3 . Разность между БСИ и БЭЙ – в 3 раза выше, чем в норме. Сумма МИТ и ДИТ статистически выше, чем у здоровых лиц. Поглощение ^{131}J – повышено. Таким образом, выявлено нарушение синтеза тиреоидных гормонов на стадии окислительной конденсации йодтирозинов в тиронины. После комбинированного лечения уровень тиреоидных гормонов постепенно повышается, ТТГ – существенно не изменился. У больных с рецидивами рака гортани функция гипофиз-тиреоидной системы осталась ниже нормальной.

Ключевые слова: рак гортани, комбинированное лечение, гормональный статус.

FUNCTIONAL STATE OF PITUITARY-THYROID SYSTEM IN LARYNGEAL CANCER PATIENTS

V.V. Kaliy

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-na-Donu

The functional state of pituitary-thyroid system was studied in 130 laryngeal cancer patients before treatment, in 8 patients after combined modality treatment in the state of remission and in 23 patients with disease recurrence. Decrease in the TTH level and reductions in T_4 and T_3 products were observed in most laryngeal cancer patients before treatment. Uptake of ^{131}J was increased. Disturbance in thyroid hormone synthesis was found on the stage of oxidative condensation of iodotyrosines to thyronines. The level of thyroid hormones was gradually increased and the TTH level was not significantly changed after the combined modality treatment. For patients with laryngeal cancer recurrence, the function of pituitary-thyroid system was found to be lower than the normal limits.

Key words; laryngeal cancer, combined modality treatment, hormone status.

Изучение гормонального статуса при различных локализациях опухолевого процесса все больше убеждает в том, что значительная часть злокачественных опухолей являются гормонозависимыми. На том или ином этапе развития болезни, а иногда и до ее возникновения выявляются многообразные, часто мало изученные нарушения функции эндокринного статуса больных [3, 12–14]. В этом плане злокачественные опухоли гортани не являются исключением, тем более, что гортань относится к органам-мишеням для половых стероидов [8, 20]. Ни на одном из органов, не входящих в систему половой сферы, влияние половых стероидов не отражается в такой мере, как на гортани, что особенно наглядно проявляется в период полового созревания. О гормонозависимости рака гортани свидетельствует также развитие в ряде случаев у больных нейроэндокринных опухолей гортани с проявлением паранеопластического синдрома [22].

В условиях клиники при изучении гормонального профиля больных раком гортани наи-

большее внимание уделяется изучению половых стероидов андрогенного и эстрогенного ряда [17, 19]. Большинство исследователей отмечали при раке гортани состояние андрогенизации относительного или абсолютного характера, параллельно в опухоли гортани выявлены рецепторы андрогенных и эстрогенных гормонов [8, 20, 21].

Известно, что стероидные гормоны координируют в организме сложные процессы, связанные с развитием, дифференцировкой и физиологическими ответами клеток-мишеней, активируя или подавляя экспрессию гормонозависимых генов [2, 6]. При этом доказано, что для полной морфологической и функциональной дифференцировки клеток тех или иных органов-мишеней необходимо участие не только половых органов и гонадотропинов, но и других гормональных факторов, которые находятся с половыми стероидами в синергических или антагонистических отношениях.

При анализе гормональных параметров, характеризующих гипофиз-гонадную систему,

нельзя не учитывать сложных функциональных взаимоотношений, которые обусловлены как прямым действием гормонов одной железы на биосинтез и метаболизм другой железы, так и непрямым влиянием через функциональные изменения в ЦНС, гипоталамусе, передней доле гипофиза. При раке гортани, кроме исследования половых гормонов, немногочисленные работы посвящены изучению функции гипофиз-надпочечниковой системы (АКТГ, кортизол, альдостерон), а также гормонального профиля паращитовидных желез [9, 11, 16, 18].

Функциональное состояние гипофиз-тиреоидной системы при раке гортани почти не исследовано, несмотря на то, что эта система оказывает воздействие на многочисленные и разнообразные процессы в организме. Гормоны щитовидной железы выполняют роль регуляторов системного действия, контролируя проницаемость клеточных мембран, функцию отдельных органелл клетки, активность лимфоцитов, проявляют антиоксидантное действие, определяют интенсивность энергетического обмена, они тесно связаны с синтезом и метаболизмом половых стероидов и функцией гипофиз-гонадной системы в целом [2]. Тиреоидные гормоны, обладая наиболее широким спектром действия, влияют на основные этапы белкового, углеводного, липидного и водно-солевого обмена. Изменение функционального состояния гипофиз-тиреоидной системы тесно связано с эффективностью адаптационных реакций организма [1, 4, 15]. Они непосредственно и опосредованно через другие гормональные факторы участвуют в механизме защиты, адаптационных процессах и формировании резистентности организма.

Материал и методы

Исследование функциональной активности гипофиз-тиреоидной системы было проведено до начала лечения у 130 мужчин, страдающих раком гортани II–IV стадии. Возраст больных колебался от 37 до 65 лет. Кроме того, гормональный статус был изучен у 85 больных, получивших комбинированное лечение и находившихся под динамическим наблюдением, без признаков прогрессирования заболевания, из них 46 пациентов в сроки 1–2 года после

лечения, 35 – 2–3 года, 28 больных – более 3 лет, а также у 23 пациентов с рецидивами рака гортани, развившимися в разные сроки после комбинированного лечения.

До лечения у 70 больных (I группа) проведен комплексный анализ функции щитовидной железы с учетом неорганической и органической фазы йодного обмена. Концентрацию циркулирующих в крови тиреоидных гормонов определяли непрямым методом, путем изучения белковосвязанного (БСИ) и бутанолэкстрагируемого йода (БЭЙ). Известно, что БСИ отражает содержание общего органического йода в плазме крови, а уровень БЭЙ характеризует содержание истинных гормонов щитовидной железы. Кроме того, у этой группы больных исследовали величину поглощения щитовидной железой радиоактивного йода, отражающую неорганическую фазу йодного обмена.

У 60 больных (II группа) до лечения функцию гипофиз-тиреоидной системы изучали при помощи радиоиммунных методов с использованием тест-наборов «Иммунотех» (Чехия) и «Cis-International» (Франция). Определяли тироксин – T_4 (общий и свободный), трийодтиронин – T_3 (общий и свободный), содержание в крови ТТГ гипофиза. Контролем служила группа практически здоровых мужчин (20 человек) аналогичного возраста.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования свидетельствовали о наличии в системе гипофиз – щитовидная железа больных раком гортани существенных функциональных нарушений. Они отразились прежде всего в статистически достоверном уменьшении в крови содержания центрального регулятора синтеза тиреоидных гормонов – ТТГ и снижении продукции основных гормонов щитовидной железы – тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3).

Средний уровень ТТГ у 48 больных из 60 обследованных (80 %) составил $0,94 \text{ ММЕ/л}$, при норме – $1,46 \pm 0,15$. Концентрация в крови общего тироксина ММЕ/л (T_4) у 45 больных (75 %) равнялась $76,0 \pm 6,9 \text{ нмоль/л}$ (норма – $112 \pm 4,2 \text{ нмоль/л}$) ($p < 0,001$), уровень свободного тироксина, также имел тенденцию к уменьшению – $14,2 \pm 0,93 \text{ нмоль/л}$ (норма – $16,84 \pm 0,92$

Таблица

Поглощение ^{131}I щитовидной железой у больных раком гортани

Группа	Поглощение J^{131} (M $\pm$ m)		
	через 2 ч	через 4 ч	через 24 ч
Больные, n=70	12,6 $\pm$ 0,8	20,2 $\pm$ 1,6	29,9 $\pm$ 3,14
Здоровые, n=20	7,5 $\pm$ 0,9	13,5 $\pm$ 0,7	20,0 $\pm$ 1,4

нмоль/л). Содержание общего трийодтиронина (T_3) у 87,7 % больных было достоверно ниже ($0,96 \pm 0,06$ нмоль/л), чем у здоровых ($2,10 \pm 0,12$ нмоль/л). Почти вдвое ниже нормы был уровень свободного T_3 – $2,54 \pm 0,02$ нмоль/л (норма – $4,10 \pm 0,40$). Гормональные показатели контрольной группы соответствовали литературным данным [19].

В первой группе (70 больных), при исследовании тиреоидных гормонов непрямым путем, количество йода, входящего в состав активных гормонов щитовидной железы, был вдвое ниже, чем в контроле – $1,96 \pm 0,12$ и $4,58 \pm 0,20$ соответственно. У большинства больных (88,6 %) содержание органического йода, входящего в состав БСИ, – $5,62 \pm 0,36$, аналогично показателям в группе здоровых – $5,71 \pm 0,42$. В связи с подобным распределением изучаемых показателей органической фазы йодного обмена разница между БСИ и БЭЙ у больных раком гортани достоверно превышала соответствующие показатели в контрольной группе – $1,1 \pm 0,09$ и $3,60 \pm 0,42$ соответственно. Данные, полученные при помощи разных методов, свидетельствуют о нарушении процессов синтеза и секреции тиреоидных гормонов у больных раком гортани до лечения.

На этом фоне величина поглощения радиоактивного йода щитовидной железой у обследуемых пациентов превышала соответствующие показатели здоровых мужчин (таблица). Усиление поглощения ^{131}I щитовидной железой, вероятно, является компенсаторной реакцией гипофиз-тиреоидной системы в ответ на недостаточную продукцию тиреоидных гормонов в организме больных.

Известно, что синтез и секреция гормонов щитовидной железы являются многоступенчатым процессом. В нем участвует целый комплекс специфических ферментов, а именно, йодперок-

сидаза катализирует реакцию аккумуляции и трансформации йодидов, тирозиназа йодирует остатки тирозина с образованием монойодтирозина (МИТ) или дийодтирозина – (ДИТ), сопрягающие энзимы конъюгируют йодтирозиновые остатки в йодтиронины, и, наконец, ферменты протеолиза отщепляют тироксин и трийодтиронин от тироглобулина [5, 10]. Учитывая, что концентрация БСИ у больных раком гортани соответствует норме на фоне значительного уменьшения гормонального йода в виде БЭЙ, можно полагать, что нарушение синтеза тиреоидных гормонов, скорее всего, происходит на стадии окислительной конденсации йодированных тирозинов в йодтиронины.

С целью определения этапа, лимитирующего синтез тиреоидных гормонов, у 40 больных раком гортани до лечения и у 15 здоровых мужчин методом О.В. Тарасовой (1971) изучали концентрацию в крови суммы йодированных тирозинов – МИТ + ДИТ. Результаты показали, что при раке гортани сумма йодированных тирозинов ($2,6 \pm 0,37$ мкг%) значительно превышала нормальные величины, что еще раз подтверждает факт нарушения синтеза гормонов щитовидной железы на стадии конденсации йодированных тирозинов в тиронины.

Необходимо обратить внимание, что наблюдаемое снижение уровня общего T_4 может происходить не только в результате угнетения синтетических процессов в самой щитовидной железе, но и вследствие снижения связывающей способности тироксинсвязывающего глобулина, происходящего под влиянием повышенного уровня андрогенных гормонов. Известно, что весь спектр метаболической и биологической активности, включая и механизм обратной связи регуляции системы гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа, обеспечивает свободный тироксин, хотя на долю его приходится всего 0,03 % [5].

После комбинированной терапии у больных, находившихся в состоянии ремиссии от 1 до 2 лет, происходит увеличение общего тироксина в среднем до $85,1 \pm 7,1$ нмоль/л, остальные параметры, характеризующие функцию гипофиз-тиреоидной системы, в этот период существенно не изменились. В срок от 2 до 3 лет повысился не только уровень общего тироксина в среднем до $91,1 \pm 10,3$ нмоль/л, но и концентрация трийодтиронина – в среднем до $1,72 \pm 0,21$ нмоль/л, несколько увеличилось содержание его свободной фракции, составив в среднем $2,94 \pm 0,31$ нмоль/л. Средний уровень ТТГ существенных изменений не претерпевал. При наблюдении более 3 лет после комбинированного лечения обследуемая группа по уровню параметров, характеризующих функцию гипофиз-тиреоидной системы, разделилась на две подгруппы. В одной из них (2/3 больных) динамика изучаемых показателей свидетельствовала о тенденции нормализации уровня гормонов, в другой – все параметры тиреоидного статуса остались прежними. У больных с рецидивами рака гортани особых изменений не выявили, как и до лечения, функциональная активность гипофиз-тиреоидной системы оставалась ниже нормальной.

Таким образом, нормализации уровня гормональных параметров тиреоидного статуса свидетельствует о наличии положительного клинического эффекта, отсутствие их динамики характеризует отрицательный клинический результат и может рассматриваться в совокупности с клиническими характеристиками в качестве прогностического показателя возможного развития рецидива заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антипенко Б.Н., Кавешникова И.В., Лызова Л.В. Участие тиреоидных гормонов в системе клеточной защиты // Успехи современной биологии. 1994. Т. II, № 5. С. 558–576.
2. Балаболкин М.И. Эндокринология. М., 1998.
3. Берштейн Л.М., Чернобровкина А.Е., Гамаюнова В.Б. и др. Гормонально-метаболический статус онкологических больных при поздно наступившей менопаузе // Вопросы онкологии. 2003. Т. 49, № 2. С. 152–155.
4. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. СПб., 2006. С. 20–22.
5. Гончаров Н.П. Гормональный анализ в диагностике заболеваний щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. 1995. № 3. С. 31–35.
6. Дедов И.И. Болезни органов эндокринной системы. М., 2000.
7. Ильин А.А., Северская Н.В., Исаев П.А. и др. Нейро-эндокринные опухоли гортани // Вестник оториноларингологии. 2007. № 1. С. 57–60.
8. Кушлинский Н.Е., Бассалык Л.С., Алферов В.С. и др. Тестостерон, альбумин и глобулин связывающие половые стероиды в сыворотке больных раком гортани // Вопросы онкологии. 1985. Т. 31, № 8. С. 36–46.
9. Маркова О.В. Клинико-гормональные аспекты при раке гортани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
10. Пинский О.Б., Калинин А.П., Белобородов В.А. Диагностика заболеваний щитовидной железы. М., 2005. С. 49.
11. Прыткова М.В. Клиническое значение гормонального профиля паращитовидных желез при раке гортани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1999.
12. Сидоренко Ю.С., Шурыгина Э.А., Тютюнова А.М. Гормонально-метаболические нарушения при раке тела матки. Ростов н/Д, 1996.
13. Сидоренко Ю.С. Состояние баланса стероидных гормонов у больных местно-распространенным и диссеминированным раком молочной железы. Ростов н/Д, 2000.
14. Сидоренко Ю.С. Эндокринные аспекты рака почки. Ростов н/Д, 2007.
15. Чернышева М.П. Введение в физиологическую эндокринологию. СПб., 1995. С. 296.
16. Шадыев Х.Д., Маркова О.В. Динамика кортизола и альдостерона в сыворотке крови больных раком вестибулярного отдела гортани после лучевого лечения с последующим хирургическим вмешательством и без него // Вестник оториноларингологии. 1997. № 6. С. 43–44.
17. Шадыев Х.Д., Экимова Т.М., Демченко Е.В. Современные представления о роли половых гормонов и гонадотропинов в развитии рака гортани // Вестник РАМН. 1995. № 10. С. 22–24.
18. Шадыев Х.Д., Экимова Т.М., Маркова О.В. Результат исследования адренокортикотропного гормона и альдостерона при раке гортани // Актуальные проблемы фониатрии и клинической сурдологии. М., 1998. С. 74–75.
19. Kambic V., Radsee Z., Prezeplj I. et al. The role of testosterone in laryngeal carcinogenesis // Amer. J. Otolaryngology. 1984. Vol. 5, № 5. P. 344–349.
20. Mattox D., Hodd D., McGuire W. Androgen receptors and antiandrogen therapy for laryngeal carcinoma // Amer. J. Otolaryngology. 1984. Vol. 10, № 11. P. 721–724.
21. Reiner Z., Petric V., Cortile D. Cytoplasmic androgen receptor content in cancer of the larynx // Intern. Cong. of Endocrinology. Amsterdam, 1984. P. 1337–1338.
22. Vermeesch H., Kluykens P. Embryology of the larynx // Acta Oto-Rhino-Laryng. 1983. Vol. 37, № 6. P. 900–905.

Поступила 31.05.07