

УДК 612.018:616.22-006.6

КЛИНИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ГИПОФИЗ-АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ

© 2008 г. В.В. Калуй

Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт,
344037, г. Ростов н/Д, ул. 14 линия, 63,
rnoi@list.ru

Rostov Oncology Research and
Development Institute,
344037, Rostov-on-Don, 14-line, 63,
rnoi@list.ru

Показано состояние глюкокортикоидной обеспеченности организма больных раком гортани при различных стадиях опухолевого процесса. При этом исследован не только уровень кортизола, но и содержание его метаболитов: кортизона, тетрагидрокортизола, тетрагидро-11-дезоксикортизола.

Ключевые слова: рак гортани, гипофиз-аденокортикальная система, стадия процесса, экологический фактор.

The present study investigated features of glucocorticoid's level in larynx cancer patients during different stages of tumor growth. We have investigated not only cortisol level but its metabolites also: cortisone, tetra-hydrocortisone, tetra-hydro-11-deoxycortisol. The results allow us to draw a conclusion that larynx cancer onset and growth is accompanied by hormone-metabolic disorders particularly in hypothalamo-pituitary-adrenal axis. Disorders' profile and degree substantially depend on the stage of tumor growth consequently requiring hormone support measures.

Keywords: larynx cancer, hypothalamo-pituitary-adrenal axis, stages of tumor growth, ecological factor.

В настоящее время рак гортани по-прежнему лидирует в структуре злокачественных новообразований головы и шеи и составляет от 1 до 7 % всех злокачественных новообразований человека. Среди опухолей верхних дыхательных путей рак гортани занимает первое место. Отмечается неуклонный рост злокачественного перерождения гортани в среднем на 3 % в год [1].

При изучении этиопатогенетических факторов рака гортани последние несколько десятилетий большое внимание уделяется роли курения и злоупотребления алкоголем, профессиональным вредностям физического и химического характера, неблагоприятным факторам окружающей среды, в частности, загрязнению и запыленности воздушного бассейна. Не исключая значения экзогенных воздействий в развитии рака гортани, следует учитывать, что нормальное течение жизненных процессов и адекватная реакция организма на факторы внешней среды являются результатом взаимодействия нервной и гуморальной систем. В последней большое значение имеет эндокринная система и её гормоны [2, 3]. Опухолевый рост, как доказано многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями, зависит от состояния реактивности организма, его сопротивляемости, обмена веществ [2].

Роль гормонов гипофиз-аденокортикальной системы в патогенезе опухолевого роста в настоящее время рассматривается в многочисленной научной литературе [4, 5].

Установлено, что гипофиз-аденокортикальное звено эндокринной системы активно вовлекается в дисгормональную перестройку, сопутствующую развитию опухолевого процесса [5, 6]. Стероиды аденокортикального происхождения и прежде всего глюкокортикоиды, которые относятся к адаптивным гормонам, участвуют в поддержании гомеостаза при любых

патологических процессах, в том числе и при злокачественном росте [7].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что глюкокортикоиды влияют на функциональное состояние ядерного генома, цитоплазматического и митохондриального аппарата, биосинтез белков, состояние иммунной системы. Они изменяют интенсивность перекисного окисления липидов [8 – 10].

Литературные сведения о состоянии гипоталамо-гипофиз-аденокортикальной системы у больных раком гортани крайне малочисленны и довольно противоречивы [4]. Одни указывают на недостаточную обеспеченность организма больных раком гортани глюкокортикоидными стероидами, другие констатируют их избыток при данной локализации.

Подобные разногласия могут быть обусловлены несколькими причинами и, прежде всего, неоднородностью клинического материала: разной распространенностью опухолевого процесса, разным возрастом больных, неоднородностью клинико-анатомической характеристики самой опухоли.

В данной работе мы изучали состояние глюкокортикоидной обеспеченности организма больных раком гортани при различных стадиях опухолевого процесса. При этом исследовали не только уровень кортизола (F), но и содержание его метаболитов: кортизона (E), тетрагидрокортизола (ТНФ), тетрагидро-11-дезоксикортизола (ТН11деоксиF), который является непосредственным предшественником F в сложной схеме его синтеза. Все эти стероиды определялись в суточной моче методом К.В. Дружининой (1965) на тонком слое силикогеля. Исследование совокупности этих фракций отражает не только состояние синтеза глюкокортикоидных гормонов, но и метаболизм их на периферии. Подобный анализ дает возможность изу-

читать так называемый «стероидный профиль», сопоставить одни величины с другими и их соотношение, определяя при этом родственные соединения, взаимосвязанные своим происхождением, выделить активные продукты и их метаболиты. Такой подход к изучению стероидных гормонов дает уникальную информацию для понимания происхождения каждого компонента в отдельности. Содержание адренокортикотропина (АКТГ) – основного регулятора синтеза глюкокортикоидных гормонов изучали в крови при помощи радиоиммунологического метода с использованием тест-наборов.

Исследование особенностей динамики глюкокортикоидов, связанной с распространенностью опухолевого процесса дало возможность изучить вовлечение в опухолевый процесс, гипофиз-адренокортикальной системы, охарактеризовать картину кортикоидного дисбаланса и степень вовлечения его в развитие опухолевого процесса. С целью установления связи особенностей адренокортикоидного баланса со стадией опухолевого процесса всех больных раком гортани, согласно существующим критериям анатомического распределения опухолей по системе TNM, разделили на 4 группы соответственно стадиям.

Характер состояния глюкокортикоидного дисбаланса в каждой группе имел свою специфику, отражая степень вовлечения в патологический процесс коры адреналовых желез, прежде всего его пучковой зоны, синтезирующих глюкокортикоидные гормоны.

В первой группе количество суммарных 17-ОКС ($16,24 \pm 1,51$) в средних величинах не отличалось от таковых контрольной группы, полученных при обследовании практически здоровых мужчин ($15,68 \pm 1,28$). 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 раз. В этот период количество экскретируемого с суточной мочой кортизола превышало норму в 1,5 раза, THF – в 2. Аналогичная закономерность выявлена и со стороны изменения E совместно с его метаболитом THE. Отличия заключались лишь в степени проявления наблюдаемого отклонения от величин контроля: повышение экскреции E и THE было менее значительным, чем F.

Необходимо обратить внимание, что уже в I стадии опухолевого процесса (T1N0M0) наблюдалось четкое повышение фракции тетрагидро11-дезоксикортизола (в среднем в 2,5 раза), 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 усиленную кортикотропную стимуляцию (количество АКТГ превышало норму в 1,3 раза) центральных регулирующих систем, характеризующимися накоплением промежуточных продуктов синтеза F в виде 11-дезоксикортизола. Соотношение TH11-дезоксиф/F также сдвинуто в сторону

11-дезоксикортизола с превышением данного коэффициента по отношению к норме более чем в 1,6 раз.

Характеризуя состояние глюкокортикоидного статуса в начале развития рака гортани, следует отметить возрастание в сравнении с нормой процентного соотношения кортизола к кортизону (F/E %), что косвенно свидетельствует о снижении в печени 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 и THE в сравнении с соответствующими показателями I группы, снижается и коэффициент отношения TH11-дезоксиф/F. 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 до T2N0M0. Опухоли, распространенные соответственно III стадии (T3N0M0) сопровождалась дальнейшей разбалансированностью глюкокортикоидной функции гипофиз-адренокортикальной 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 в 1,6 раза, снизилось вдвое процентное содержание F, THF, THE по отношению к сумме 17-ОКС. При этом абсолютное количество этих фракций оставалось прежним. 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 не менялось. Остается лишь предположить повышение чувствительности клеток коры надпочечников в стадии T3N0M0 к стимулирующему действию эндогенного кортикотропина.

И, наконец, изменения параметров, характеризующих функцию гипофиз-адренокортикальной системы в стадии T4N0M0, при распространении опухоли за пределы гортани значительно отличались от таковых 3 предыдущих групп. У больных данной группы резко нарушаются процессы стероидогенеза, в результате снижается выделение не только суммарных 17-ОКС, но и их фракций, в том числе и тетрагидро11-дезоксикортизола. При этом и абсолютный уровень F становится ниже нормы в 1,4 раза. Ниже нормы вдвое становится концентрация в крови АКТГ.

Таким образом, становление и развитие рака гортани сопровождается гормонально-метаболическими нарушениями со стороны гипофиз-адреналокортикальной системы, характер и степень развития которых в значительной степени определяется стадией опухолевого процесса. Видимо, при данной локализации злокачественного роста назрела необходимость разработки гормонально-корректирующих мероприятий.

Литература

1. Пачес А.И. Рак щитовидной железы. Опухоли головы и шеи: 4-е изд. М., 2000. С. 379 – 400.
2. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Л., 1987. С. 186–199.
3. Дедов И.И. Болезни органов эндокринной системы. М., 2000. С. 78 – 135.
4. Маркова О.В. Клинико-гормональные аспекты при раке гортани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
5. Сидоренко Ю.С. Состояние баланса стероидных гормонов у больных местно-распространенным и диссеминированным раком молочной железы. Ростов н/Д, 2000.
6. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процесс самоорганизации. М., 1998. С. 43 – 56.
7. Моисеенко В.М., Семглазов В.Ф., Тюлядин С.А. Современное лекарственное лечение местно-распространенного и метастатического рака молочной железы. М., 1999. С. 68 – 92.
8. Тронько Н.Д. Обмен стероидных гормонов при эндокринной патологии. Киев, 1982. С. 31 – 62.
9. Розен В.Б. Рецепторы и стероидные гормоны. М., 1981. С. 24 – 28.
10. Балаболкин М.И. Эндокринология М., 1998. С. 41–77.

Поступила в редакцию

26 июня 2008 г.