

УДК 616.345 – 006.6: 612.018

НАРУШЕНИЯ СТАТУСА ТИРЕОИДНЫХ И ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО ГОРМОНОВ У БОЛЬНЫХ ОДИНОЧНЫМ И ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Кит О.И., Козлова М.Б., Франциянц Е.М.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru

У 84 больных раком толстой кишки со II-III стадиями одиночного и первично-множественного процесса с метакронным и синхронным вариантами опухолевого роста исследовали системный статус тиреоидных гормонов и кортизола. Установлено, что развитие кишечных неоплазий в большинстве случаев проходило на фоне значительно измененной структуры гормонального гомеостаза с выраженной тиреоидной недостаточностью (общих и/или свободных форм гормонов) и гиперкортизолиемией. Выявленные сбои были как однотипными ($T_{4\text{своб}}$, $T_{3\text{своб}}$, кортизол), так и зависящими от варианта процесса ($T_{4\text{общ}}$, $T_{3\text{своб}}$, ТТГ). Нарушение у больных статуса основных клеточных и органных биорегуляторов может быть одним из факторов, влияющих на особенности течения заболевания и на результаты лечения.

Ключевые слова: рак толстой кишки, одиночный, первично-множественный, тиреоидные гормоны, кортизол, содержание в крови

DISTURBANCE OF STATUS OF THYROIDAL AND GLUCOCORTICOID HORMONES IN PATIENTS WITH SOLITARY AND PRIMARY-MULTIPLE COLON CANCER

Kit O.I., Kozlova M.B., Frantziyantz E.M., Averkin M.A., Pogorelova Y.A.

Federal State Budget Institution «Rostov Research Oncologic Institute» of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Systemic status of thyroidal hormones and cortisol has been studied in 84 patients with colon cancer sr.II-III solitary and primary-multiple process with metachronic and synchronic variants of tumour growth. In most cases development of intestinal neoplasia took place against a background of significantly changed structure of hormonal homeostasis with pronounced thyroidal insufficiency (total and/or free forms of hormones) and hypercortisolemia. The observed failures were both of the same type ($T_{4\text{free}}$, $T_{3\text{total}}$, cortisol), and dependent on the variant of the process ($T_{4\text{total}}$, $T_{3\text{free}}$, TSH). Disturbance of status of cellular and organic bioregulators may be a factor influencing peculiarities of the course of the disease and treatment results.

Keywords: colon cancer, solitary, primary-multiple, thyroidal hormones, cortisol, blood concentration

Рак толстой кишки (РТК) относится к числу наиболее распространенных злокачественных процессов со значительной частотой развития метастазов, рецидивов и первично-множественных процессов [8].

Рост злокачественных новообразований негативно влияет на многие органы и системы организма. У больных РТК клинические исследования часто выявляют нарушения функций печени, почек, гемопоэза, требующие определенной коррекции уже в предоперационном периоде, при этом состояние системного гормонального гомеостаза изучено крайне недостаточно. В то же время нейроэндокринная система (НЭС) представляет центральное звено адаптивных механизмов, определяющее уровень реактивности организма, от которого в большой степени могут зависеть индивидуальные особенности течения заболевания и эффективность лечебных мероприятий [2, 10]. Ранее нами было обнаружено, что развитие РТК сопровождалось многочисленными сбоями в содержании в крови больных половых и гонадотропных гормонов, способных влиять на развитие злокачественного

процесса [3]. Наряду с этим важен функциональный статус и других подсистем НЭС, особенно щитовидной железы и надпочечников, гормоны которых выполняют роль основных клеточных, тканевых и органных биорегуляторов широкого диапазона действия, способных, помимо этого, влиять на такие значимые при онкопатологии параметры, как скорость пролиферации, апоптоз и активность иммунной системы [1, 5].

На основании перечисленного целью работы была сравнительная оценка влияния одиночного (ОРТК) и первично-множественного (ПМРТК) процесса с метакронным (МР) и синхронным (СР) вариантами опухолевого роста на системный статус тиреоидных гормонов и кортизола.

Материалы и методы исследования

Исследование гормонального статуса проведено у 84 больных (46 женщин и 38 мужчин, средний возраст 64,8 лет) со II – III стадиями ОРТК ($n=30$), МР ($n=29$) и СР ($n=25$). В крови пациентов до начала лечения радиоиммунным методом с использованием стандартных тест-наборов фирмы Иммунотех (Чехия)

и радиометра Ариан фирмы Vitaco (Россия) определяли содержание общих и свободных форм трийодтиронина и тироксина (T_3 и T_4), тиреотропина (ТТГ) и кортизола. В контрольную группу были включены практически здоровые лица женского ($n=21$) и мужского ($n=17$) пола аналогичного возраста.

Полученный цифровой материал обработан статистически с помощью стандартного пакета программ Statistica 6.0 для среды Windows. Для оценки межгрупповых различий применяли два критерия – параметрический t критерий Стьюдента для выборок с объемом $n=25-30$ и нормальным распределением и непараметрический U критерий Манна-Уитни для выборок с ограниченным объемом и неправильностью распределения. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости (p) принимали $\leq 0,05$; значения $0,1 > p > 0,05$ оценивали как статистически достоверную тенденцию к различию сравниваемых показателей (T).

Результаты исследования и их обсуждение

У больных РТК были выявлены значительные паранеопластические сдвиги в содержании в крови исследованных гормонов (таблица).

Для тиреоидной панели больных был характерен низкий уровень $T_{4\text{своб}}$ при всех вариантах опухолевого роста и неоднозначно измененный уровень $T_{4\text{общ}}$ – при ОРТК у всех пациентов он был значительно (в 2,3 раза) ниже нормы, менее выраженное снижение наблюдалось в 65,52% случаев при МР (в 1,7 раза) и в 64% – при СР (в 1,4 раза); у остальных пациентов содержание $T_{4\text{общ}}$ либо не отличалось от контроля (МР), либо даже превышало его в 1,7 раза (СР).

Содержание гормонов в крови больных РТК

Гормоны	Варианты опухолевого роста			Здоровые
	Одиночный	Метахронный	Синхронный	
$T_{4\text{общ}}$, нмоль/л	54,09±8,06 ^{1,4}	72,38±8,09 ¹ (n17) 135,0±8,81 ^{2,4} (n12)	87,84±6,11 ^{1,2,3} (n15) 207,3±14,2 ^{1,2,3} (n10)	124,64±5,30 (100-160)
$T_{4\text{своб}}$, пмоль/л	11,55±0,48 ¹	12,31±0,44 ¹	12,77±0,59 ¹	16,97±1,97 (9-24,8)
$T_{3\text{общ}}$, нмоль/л	1,93±0,14 (n16) 1,09±0,17 ¹ (n14)	2,18±0,15 (n15) 1,18±0,07 ¹ (n14)	2,09±0,15 (n13) 1,18±0,07 ¹ (n12)	2,11±0,12 (1,5-2/8)
$T_{3\text{своб}}$, пмоль/л	3,60±0,19 (n20) 2,55±0,23 ¹ (n10)	3,86±0,21 (n11) 2,75±0,14 ¹ (n18)	3,88±0,15	3,90±0,29 (3,46-5,86)
ТТГ, мМЕ/л	0,92±0,12 ^{1,2,4} n20 4,30±0,32 ^{1,Т3,4} n10	2,12±0,28	2,37±0,28	1,81±0,19 (0,67-3,64)
Кортизол нмоль/л	767,09±59,62 ^{1,Т3}	931,60±58,40 ^{1,4} (n20) 395,21±30,75 (n9)	735,55±49,88 ^{1,3}	342,31±17,4 (260-450)

Примечание. Статистически достоверное отличие ($P < 0,05-0,001$) от показателя: 1 – в контроле, 2 – при ОРТК, 3 – при МР, 4 – при СР, Т – достоверная тенденция к отличию/.

Обнаруженное у большинства больных низкое содержание $T_{4\text{общ}}$ могло быть обусловлено как снижением на фоне опухолевого роста T_4 -продуцирующей функции щитовидной железы, так и возможным изменением в крови уровня транспортных белков или их связывающей способности за счет сокращения числа свободных мест связывания. Следует отметить, что снижение содержания циркулирующего гормона было обнаружено и на фоне малигнизации полипов у пациентов с диффузным полипозом толстой кишки [4].

Содержание в крови $T_{3\text{общ}}$ почти у половины обследованных при каждом варианте процесса также было существенно снижено (в 1,9 раза при ОРТК и в 1,8 – при МР и СР).

Поскольку основная часть находящегося в системном кровотоке T_3 (до 80%) имеет внетиреоидное происхождение, поступая в кровь из многих тканей и органов, где гор-

мон образуется в результате ферментативного монодейодирования T_4 , можно было предположить, что концентрация T_3 у больных РТК должна быть сниженной в связи с низким содержанием $T_{4\text{своб}}$. Однако, полученные результаты свидетельствовали об отсутствии почти у половины обследованных сбоев уровня $T_{3\text{общ}}$, что, возможно, было обусловлено накоплением гормона в крови в результате замедления скорости его распада и/или недостаточным использованием тканями-мишенями.

Статус $T_{3\text{своб}}$ в отличие от $T_{3\text{общ}}$, в значительной степени определялся характером процесса – содержание гормона было снижено у части больных с ОРТК (33,33%) и у большинства с МР (62,07%), но оставалось на уровне контроля у пациентов с СР.

Оценивая состояние у больных тиреоидного гомеостаза, особенно статус свободных форм, определяющих развитие всего

спектра присущих тиреоидным гормонам биологических функций, необходимо подчеркнуть, что в связи с ведущей ролью гормонов щитовидной железы в регуляции основных ферментов метаболизма, их способностью влиять на функциональную активность других звеньев НЭС и на состояние других систем организма, в частности, иммунной, обнаруженная на фоне РТК тиреоидная недостаточность могла сопровождаться нарушением многих жизненно важных процессов, находящихся под их регуляторным контролем. Следует, однако, отметить, что функциональные сбои в тканях-мишенях, связанные с недостатком гормонов, зависят не только от их уровня в крови, но и от состояния механизмов, лежащих в основе периферического действия гормонов и отвечающих за тканевой гормональный статус. Последние включают такие параметры как количество рецепторов, их активность или резистентность, развитие пострецепторных реакций, нарушение которых под влиянием опухолевого роста может усугубляться у данной категории больных системным тиреоидным дефицитом.

Существенные различия в характере влияния ОРТК и ПМРТК на гормональный статус обнаружены и в отношении ТТГ. На фоне ОРТК у больных отмечена значительная вариабельность в содержании гормона – у 66,67% обследованных оно было снижено почти в 2 раза, тогда как у остальных находилось за пределами верхней границы физиологических колебаний, превышая норму в 2,4 раза; развитие ПМРТК не сопровождалось достоверным изменением уровня ТТГ. Концентрация гормона в крови пациентов в большинстве случаев не совпадала с динамикой уровней T_4 и T_3 , указывая на сбой механизма отрицательной обратной связи, обеспечивающего функциональную соподчиненность регулирующего и исполнительного звеньев НЭС.

Анализ обнаруженных у больных гормональных сбоев позволил выделить две их разновидности – однотипные при сравниваемых вариантах РТК ($T_{4\text{своб}}, T_{3\text{общ}}$) и зависящие от характера процесса ($T_{4\text{общ}}, T_{3\text{своб}}$ ТТГ), что свидетельствовало о существовании как единого механизма влияния всех толстокишечных неоплазий на состояние тиреоидного гомеостаза, так и о различиях, обусловленных развитием ОРТК или ПМРТК.

Оценивая тиреоидный статус пациентов особо следует подчеркнуть отсутствие у части обследованных нарушений уровня циркулирующих гормонов (исключение – $T_{4\text{своб}}$), указывающее на роль индивидуальных особенностей организма в реакции

НЭС на развитие патологии. Последние могут быть одним из значимых эндогенных факторов, влияющих на течение заболевания и на характерную для данной категории пациентов прогностическую неоднородность даже на фоне близких клинических и патоморфологических характеристик процесса.

Исследование глюкокортикоидного статуса выявило у всех больных с ОРТК и СР и у большинства больных с МР (68,96%) высокие утренние концентрации циркулирующего кортизола, превышающие норму в 2,2 раза, в 2,7 и в 2,1 раза при ОРТК, МР и СР соответственно.

Данные литературы свидетельствуют о ряде негативных для организма последствий гиперкортизолемии. Так, известна способность кортизола в высоких концентрациях подавлять трансформацию T_4 в T_3 , нарушать систему гемостаза, снижать активность иммунной системы, непосредственно или опосредованно влияя на функциональное состояние иммунокомпетентных клеток [7,9]. Длительно сохраняющаяся гиперсекреторная функция железы сопряжена также с вероятностью истощения синтетического потенциала кортикоцитов и развития надпочечниковой недостаточности. Наряду с этим, уровень кортизола в крови может быть связан и с особенностями течения заболевания. Так, при раке желудка было установлено, что у пациентов с утренней концентрацией гормона, близкой к верхней границе нормы, наблюдалось более агрессивное развитие процесса на фоне прогностически неблагоприятных клинических характеристик опухоли [6]. Все перечисленное в совокупности с полученными данными о высоком уровне циркулирующего кортизола у подавляющего большинства обследованных указывает на необходимость контролировать содержание гормона в крови больных РТК как на этапах лечения, так и в процессе наблюдения за пролеченными пациентами с целью их своевременной коррекции.

Заключение

Исследование тиреоидного и глюкокортикоидного статуса у больных ОРТК и ПМРТК позволило установить, что развитие всех кишечных неоплазий проходило в большинстве случаев на фоне значительной измененной структуры гормонального гомеостаза с выраженной тиреоидной недостаточностью и высоким содержанием циркулирующего кортизола. Обнаруженные паранеопластические сбои имели как однотипный при сравниваемых процессах характер ($T_{4\text{своб}}, T_{3\text{общ}}$ кортизол), так и зави-

сящий от варианта опухолевого роста ($T_{4\text{общ}}$, $T_{3\text{своб}}$, ТТГ), что свидетельствовало о наличии общих и различающихся параметров в механизме влияния ОРТК и ПМРТК на состояние гормонального гомеостаза.

Учитывая ведущую роль исследованных соединений в качестве основных биорегуляторов, можно полагать, что обнаруженные у больных дефекты гормонального профиля способны существенно изменять состояние находящихся под контролем тиреоидных гормонов и кортизола основных процессов метаболизма и функциональное состояние зависящих от их влияния органов и систем. Это определяет целесообразность дальнейших исследований в отношении коррекции гормональных сбоев и ее клинической значимости у данной категории пациентов.

У больных РТК выявлены индивидуальные различия в состоянии гормонального гомеостаза, проявившиеся в отсутствии у части обследованных сбоев в содержании тиреоидных гормонов (кроме $T_{4\text{своб}}$) и кортизола, которые могут быть одним из значимых эндогенных факторов, определяющих характерную для данной категории пациентов выраженную гетерогенность течения заболевания и, возможно, различную эффективность лечебных мероприятий.

Список литературы

1. Абдувалиев А.А. Роль тироксина в регуляции пролиферации опухолевых клеток молочной железы // *Вопр. онкол.* 2013. Т. 59, № 3. Приложение. Т. 1. С. 19.
2. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология. – СПб.: Наука, 2004. 343 с.
3. Кит О.И., Козлова М.Б., Франциянц Е.М. Особенности системного статуса половых и гонадотропных гормонов у больных одиночным и первично-множественным раком толстой кишки // *Междун. журнал экспериментального образования.* 2013. № 10, ч. 1. С. 97-100.
4. Нехриков А.Н. Эндокринные нарушения у больных диффузным полипозом толстой кишки: Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва, 1995. 21 с.
5. Полетаева А.В., Леванюк А.И., Сергеева Е.В. Влияние гормонов на иммунную реактивность // *Экология человека.* 2009. № 7. С. 42-46.
6. Соловьева И.Г. Психонейроэндокринные аспекты патогенеза рака желудка: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Томск, 2012. – 46 с.
7. Ходакова Ю.В., Арапова С.Д., Суханова Г.А. Нарушения в системе гемостаза при эндогенном гиперкортицизме // *Проблемы эндокринологии.* 2010. Т. 56, № 4. С. 34-38.
8. Циммерман Я.С. Колоректальный рак: современное состояние проблемы // *Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2012. Т. 22. С. 5-16.
9. Lissoni P. Immune and endocrine mechanisms of advanced cancer-related hypercortisolemia / P. Lissoni, F. Brivio, L. Fumagalli // *In vivo.* 2007. Vol. 21, № 4. P. 647-650.
10. Lissoni P. Efficacy of cancer chemotherapy in relation to synchronization of cortisol rhythm, immune status and psychospiritual profile in metastatic non-small cell lung cancer / P. Lissoni, G. Messina, A. Balestra // *In vivo.* 2008. Vol. 22, № 2. P. 257-262.