

УДК 612.2:611.7:616-006.81

ДИНАМИКА ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Франциянц Е. М., Джабаров Ф. Р., Розенко Л. Я.

ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗСР РФ

101 больной с морфологически верифицированной меланомой кожи (МК) pT4a,bN0M0 стадии разделены на 2 сопоставимые группы по продолжительности жизни после комбинированного лечения. Установлено, что у больных с МК, проживших более 3-х лет, по окончании терапии соотношение ФСГ/ЛГ было в 1,7 раза выше нормы и в 3 раза выше, чем до лечения, а коэффициент соотношения E2/P4 статистически не изменился, оставаясь сниженным в 4,5 раза. У пациентов, проживших менее 12 месяцев, соотношение ФСГ/ЛГ не изменялось, оставаясь ниже физиологических величин в 1,8 раза, а коэффициент соотношения E2/P4 снижался в 1,7 раза относительно фоновых показателей и оказался почти в 19 раз ниже нормативных величин.

Ключевые слова: меланома кожи, гормональный статус.

DYNAMICS OF HORMONAL HOMEOSTASIS OF PATIENTS WITH SKIN MELANOMA DEPENDING ON TREATMENT EFFICACY

Frantsiyants E. M., Dzhabarov F. R., Rozenko L. Y.

Federal State Budgetary Institution «Rostov Cancer Research Institute»

101 patients with morphologically verified skin melanoma (SM) pT4a,bN0M0 were subdivided into 2 compatible groups regarding prolongation of life after combined treatment. It has been observed that on treatment completion FSH/LH ratio was 1.7 times above the norm and 3 times higher than before treatment in patients with SM whose life-span was more than 3 years, and coefficient of E2/P4 ratio didn't change significantly remaining 4.5 times lower. In patients with life-span less than 12 months FSH/LH ratio didn't change, remaining 1.8 times lower than physiologic values, and coefficient of E2/P4 ratio decreased by 1.7 times in comparison with background values and was almost 19 times lower than regulatory values.

Key words: skin melanoma, hormonal status.

В настоящее время установлено, что развитие и рост злокачественной меланомы кожи (МК) сопровождаются значительными нарушениями эндокринной системы [5,7]

Установлено также наличие в МК рецепторов стероидных (эстрогенов, андрогенов, прогестерона) и глюкокортикоидных (кортизола) гормонов [2]. Тиреоидные гормоны являются мощными индукторами биогенеза митохондрий, определяют их структурные и функциональные характеристики. Показано их влияние на клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз, что позволяет рассматривать данную группу гормонов в качестве возможных участников процесса опухолегенеза [1,8]. В экспериментальных исследованиях установлена способность тиреоидных гормонов сдерживать развитие опухоли печени, вступать во взаимодействие с эстрогенами, изменяя влияние последних на опухолевые клетки.

Активную роль в процессе меланогенеза играет меланоцитостимулирующий гормон, с возрастом его секреция снижается. Этим можно объяснить уменьшение частоты меланомы после 50 лет [6]. Несмотря на имеющиеся основания полагать, что МК связана с функцией эндокринных желез, многие стороны данной проблемы все еще остаются недостаточно изученными.

Целью исследования являлось изучение состояния гормонального статуса больных меланомой кожи в зависимости от продолжительности жизни после комбинированного лечения.

Материал и методы исследования. Ретроспективный материал касался 101 больного с морфологически верифицированной МК стадии pT4a,bN0M0. Все больные не имели сопутствующей соматической патологии. Мужчин было 49 (48,5 %), женщин 52 (51,5 %). Средний возраст больных $44 \pm 5,3$ лет. У 32 (31,7 %) очаг поражения локализовался на коже туловища, у 53 (52,5 %) на верхних и нижних конечностях и на голове-шее у 16 (15,8 %). Радиальная фаза роста имела место в 52,5 %, а вертикальная в 47,5 % случаях. У всех больных первым этапом осуществлялось иссечение первичного очага и лимфаденэктомия. Адьювантно проводилось облучение первичного очага и зон регионарного метастазирования и 3–4 курса стандартной иммунотерапии ИФН-альфа по 3 млн МЕ. При ретроспективном анализе по срокам выживаемости больные распределены на 2 подгруппы. 35 (34,7 %) больных прожили после лечения 10–12 месяцев, остальные – 66 (65,3 %) более 36 месяцев без признаков прогрессирования заболевания. На двух этапах – до начала и после завершения специального лечения в крови пациентов радиоиммунным методом с использованием стандартных тест-наборов фирмы «Иммунотех» (Чехия) определяли содержание общих и свободных форм тиреоидных гормонов – тироксина (T_4 , sT_4) и трийодтиронина (T_3 , sT_3), тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) и кортизола., а также эстрадиола (E2), прогестерона (P4), ФСГ, ЛГ, пролактина и тестостерона. Почечную экскрецию основного метаболита метанонина 6-сульфатокси-меланонина (6-SOM) определяли в суточной моче флюорометрическим методом И. М. Левина и И. М. Кветного (1989). Контрольную группу составили 24 практически здоровых добровольца обоего пола и аналогичного возраста. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по t-критериями Стьюдента и углового преобразования Фишера.

Результаты и их обсуждение. Функциональная активность щитовидной железы у всех пациентов рассматриваемой группы была подавлена. Об этом свидетельствовало достоверное снижение концентрации в крови основного продуцируемого железой тиреоидного гормона – общ, T_4 – в 1,2 раза по сравнению с контролем (табл.1). При этом тиреотропная функция гипофиза, являющегося основным непосредственным регулятором продукции тироксина, характеризовалась недостаточной секрецией ТТГ, уровень которого в крови был, в среднем, в 1,3 раза ниже контрольного.

Таблица 1

Содержание тиреоидных гормонов, тиреотропина и кортизола у больных меланомой кожи в зависимости от эффекта лечения

	норма	До лечения	Длительность жизни	
			10–12 месяцев n=35	>36 месяцев n=66
Т4 общий нмоль/л	124,67±5,3	100,27±5,06*	150,0±5,8*^#	115,0±2,9^#
Т4 свобод pmol/l	15,73±0,67	19,10±1,5*	17,4±1,2	20,1±1,1*
Т3 общий нмоль/л	2,11±0,12	1,54±0,07*	1,38±0,40*#	2,25±0,09^#
Т3 свобод pmol/l	4,68±0,16	7,44±0,23*	5,12±0,32^#	6,98±0,22*#
ТТГ μZU/l	1,81±0,19	1,35±0,15*	1,72±0,22	1,99±0,03
кортизол нмоль/л	342,31±17,4	399,2±22,2	395,0±7,2	361,67±18,2

Примечание – достоверно при $p < 0.05$: * – от нормы; ^ – с данными до лечения; # – с показателями между группами.

Содержание общего Т₃ у всех обследованных больных было также статистически достоверно снижено, причем у 57,4 % пациентов оно было в 1,5 раза ниже нормы, тогда как у других – концентрация Т₃ была ниже в 2,4 раза по сравнению с показателем у здоровых людей.

Не связанные с транспортными белками формы гормонов, проникая в клетки-мишени, определяют все присущие данному классу соединений физиологические эффекты. У обследованных пациентов содержание своб.Т₄ имело статистически достоверную тенденцию к повышению в 1,2 раза по сравнению с контролем. При этом концентрация своб.Т₃ у больных превышала контрольное значение в 1,6 раза (7,44±0,23). Представленные данные свидетельствуют о том, что тиреоидный гомеостаз у больных МК оказался значительно изменен по сравнению со здоровыми людьми. При исследовании кортизолобразующей функции коры надпочечников у пациентов рассматриваемой группы установлено сохранение ее нормальной активности.

Анализ данных после лечения показал существенные различия гормонального статуса больных в зависимости от их продолжительности жизни после аналогичного лечения. У пациентов, проживших более 36 месяцев после лечения, отсутствовали статистически значимые отклонения от нормы в содержании общих форм обоих тиреоидных гормонов, ТТГ и кортизола. Концентрации свободных форм Т₃ и Т₄ в подгруппе выживших сохранялись на повышенном уровне показателей до лечения.

В отличие от этого дальнейшее прогрессирование процесса сочеталось с достоверным в 1,5 раза повышением в крови содержания общего Т₄ и снижением общего Т₃, в среднем, в 1,5 раза по сравнению как с контролем, так и с показателем при эффективном лечении. Это дает основание рассматривать нормальное состояние тироксинпродуцирующей функции щитовидной железы в сочетании с достаточной обеспеченностью организма Т₃ в качестве, вероятно, одного из факторов при развитии противоопухолевого эффекта. Выраженная биологическая полифункциональность тиреоидных гормонов позволяет предполагать, что механизмы, лежащие в основе выявленной корреляции между особенностями тиреоидного статуса и реакцией на лечебные воздействия, могут касаться разных направлений спектра их действия, что требует специального исследования. Мелатонинообразующая активность до лечения у проанализированных нами больных была снижена по сравнению с контролем в 1,8 раз (табл. 2). Установлено, что у больных, характеризовавшихся длительной продолжительностью жизни, имела место существенная в 1.4 раза активация секреции мелатонина после лечения по сравнению с исходом. Напротив, прогрессирование заболевания происходило на фоне резкого падения метаболизма 6-СОМ соответственно в 5, 2,7 и в 3,7 раз по сравнению с нормой, данными до лечения и с показателями репрезентативной группы больных.

Таблица 2

Экскреция 6-СОМ у больных меланомой кожи в зависимости от эффекта лечения

Группы исследования	Содержание 6-СОМ в суточной моче
Здоровые люди	9,69±0,72
До лечения	5,33±0,24 *
Длительность жизни 10–12 месяцев	1,98±0,22 * ^ #
Длительность жизни более 36 месяцев	7,42±0,49 * ^ #

Примечание – достоверно при $p < 0.05$: * – от нормы; ^ – с данными до лечения;

– с показателями между группами.

Полученные результаты позволяют заключить, что мелатонинпродуцирующая функция организма вовлечена в механизм развития максимального положительного эффекта лечения у больных с меланомой кожи.

Мелатониновую недостаточность можно считать одним из характерных параметров, сопряженных с опухолевой патологией. Секреция и содержание мелатонина часто подавлены у больных на фоне развития злокачественного образования независимо от его локализации [4].

Известно, что в процессе меланогенеза, кроме эстрогенов, участвуют и андрогены [6]. Мы исследовали содержание стероидных и гонадотропных гормонов в крови у мужчин больных МК в зависимости от сроков жизни (табл. 3).

Обнаружено, что у мужчин с МК до лечения уровень ФСГ не отличался от нормальных величин, а содержание ЛГ превышало норму в 1,4 раза. Очевидно, это повлияло на уровень эстрадиола и прогестерона в крови: содержание эстрадиола было снижено у обследованных больных в 1,4 раза, а прогестерона, напротив, повышено более чем в 4 раза по сравнению со здоровыми мужчинами. Известно, что ослабление гормональной функции регуляторных органов способствует формированию нарушений в иммунной и гипофизарно-надпочечниковой системах [3]. При анализе коэффициентов соотношения гонадотропных и стероидных гормонов у мужчин было обнаружено, что до специального лечения соотношение ФСГ/ЛГ было ниже нормы в 1,7 раза.

Таблица 3

Содержание половых и гонадотропных гормонов в крови мужчин,
больных меланомой кожи

Гормоны	Норма	До лечения	Длительность жизни	
			10–12 месяцев n=35	>36 месяцев n=66
ФСГ	5,3±0,53	4,86±0,79	3,5±0,36*#	10,0±1,2*^
ЛГ	2,18±0,25	3,13±0,31*	2,4±0,23	2,51±0,31
Е2 эстрадиол	199,98±9,48	139,5±12,5*	99,1±7,6*^	94,2±6,83*^
Р4 прогест	0,42±0,06	1,81±0,49*	0,95±0,09* ^	3,8±1,0*^#
Пролактин	157±12,16	67,8±9,04*	67,3±6,2*	70,3±8,14*
Тестостерон	15,32±1,72	10,4±2,39	13,9±1,3	11,6±2,19
ФСГ/ЛГ	2,43±0,24	1,39±0,14*	1,31±0,13*	4,17±0,42*
Е2/Р4	476,1±45,3	141,1±13,9*	25,12±2,48*^#	104,3±9,9*#

Примечание – достоверно при $p < 0.05$: * – от нормы; ^ – с данными до лечения;

– с показателями между группами.

Содержание пролактина в крови оказалось ниже нормы в 2,3 раза, а уровень тестостерона отличался высокой вариабельностью, но не выходил за пределы физиологических значений.

У мужчин с длительностью жизни более 3-х лет уровень ФСГ в 1,9 раза превышал показатели до лечения. У больных, впоследствии проживших менее 12 месяцев, после специального лечения содержание ФСГ оказалось ниже нормы в 1,5 раза и ниже, чем у мужчин, проживших более 3-х лет в 2,9 раза ($3,5 \pm 0,36$ против $10,0 \pm 1,2$).

Концентрация ЛГ в крови больных после специального лечения не отличалась от нормальных величин и была ниже, чем до лечения в 1,3 раза вне зависимости от продолжительности жизни. Однако коэффициент соотношения гонадотропных гормонов после специального лечения, в зависимости от последующей продолжительности жизни, менялся. Так, у мужчин с длительностью жизни более 36 месяцев, соотношение ФСГ/ЛГ существенно возросло: в 1,7 раза выше нормы и в 3 раза выше, чем было до лечения ($4,17 \pm 0,42$ против $1,39 \pm 0,14$). У мужчин, проживших менее 12 месяцев, соотношение ФСГ/ЛГ не изменилось, оставаясь ниже физиологических величин в 1,8 раза.

Содержание эстрадиола у больных МК после лечения снижается вне зависимости от сроков последующей жизни, а уровень прогестерона оказался повышенным в 9 раз по сравнению с нормой и в 2,1 раза – по сравнению с этапом (до лечения) у больных, проживших менее 12 месяцев. Это повлияло на коэффициент соотношения E_2/P_4 . У больных с продолжительностью жизни более 3-х лет этот коэффициент статистически не изменился, оставаясь сниженным в 4,5 раза, а у мужчин с продолжительностью жизни менее 12 месяцев – снизился еще больше – в 1,7 раза ниже, чем был до лечения, и почти в 19 раз по сравнению с нормой ($25,12 \pm 2,48$).

Таким образом, у больных МК несомненно наблюдаются нарушения гормонального статуса, которые проявляются как на центральных регуляторных уровнях, так и в периферических звеньях. И несмотря на тот факт, что восстановление гормонального баланса у больных после массивного лечения не происходит, по некоторым показателям, в частности, соотношению эстрогенов и прогестинов, а также гонадотропных гормонов, можно предположить, насколько благоприятным будет исход лечения.

Как на благоприятные факторы прогноза можно ориентироваться на повышение соотношения ФСГ/ЛГ по сравнению с исходом и на устойчивость коэффициента соотношения эстрадиола к прогестерону относительно фоновых показателей.

Список литературы

1. Абдувалиев А. А., Гильдцева М. С., Саатов Т. С. Тироксиновая регуляция пролиферации эстроген- и прогестеронотрицательных клеток рака молочной железы // Рос. онкол. журн. – 2006. – № 2. – С. 15–18.

2. Герштейн Е. С. Цитоплазматические рецепторы стероидных гормонов и клинко-морфологические особенности меланомы кожи / Е. С. Герштейн [и др.] // *Вопр. онкологии.* – 1991. – Т. 37, № 4. – С. 441–446.
3. Гриневич Ю. А., Лабунец И. Ф. Возрастные особенности эндокринной и иммунной системы организма при меланоме // *Физиология человека.* – 1990. – Т. 16, № 5. – С. 103–111.
- 4 Козлова М. Б. [и др.] Мелатонинообразующая функция у больных раком легкого и ее коррекция магнитным полем // *Известия высших учебн. завед. Сев.-Кав. регион. Естеств. науки.* – 2004, № 1. – С. 90–92.
5. Лабунец И. Ф., Гриневич Ю. А. Активность эпифиза, тимуса и гипофизарно-надпочечниковой системы у больных онкологического профиля // *Эксперим. онкол.* – 2003. – Т. 25, № 2. – С. 43–47.
6. Чернышева М. П. Гормоны животных. – СПб., 1995.
7. Frisch R. Dysplastic nevi, cutaneous melanoma and gynecologic disorders / R. Frisch [et al.] // *Int. J. Dermatol.* – 1992. – 3, № 5. – P. 331–335.
- 8 Puzianowska-Kuznica M., Modej A., Krystyniak A. Trijodtironina I jej receptori j adrowe w procesie nowotworenia // *Post. Boil. Komorki,* 2001. – 28, № 2. – S. 183–196.

Рецензенты:

Николаева Надежда Владимировна, д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, врач отделения гематологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития России, г. Ростов-на-Дону.

Каймакчи Олег Юрьевич, д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.