

УДК 612.4.018:612.1:616-006.04

ОСОБЕННОСТИ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ТИРЕОИДНОГО И ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С РАЗНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ ОПУХОЛИ

Козлова М. Б., Франциянц Е. М., Салатова А. М.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия, (344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия 63), onko-sekretar@mail.ru

Исследован системный статус тиреоидных гормонов и кортизола у 143 больных раком молочной железы (РМЖ), тела матки (РТМ), лёгкого (РЛ), носоглотки (РНГ) и с метастазами в мозг (МБГМ). Наиболее широкий спектр паранеопластических сдвигов и их частота выявлены у больных РТМ и РНГ. В тиреоидной панели под влиянием всех вариантов патологии изменялось содержание общего Т₄ и fТ₃ (за исключением МБГМ); содержание свободного fТ₄, общего Т₃ и ТТГ было нарушено только у больных соответственно РТМ и РНГ, и в значительном числе случаев при других локализациях отмечена гиперкортизолемия (кроме МБГМ). Результаты свидетельствуют о зависимости спектра гормональных сбоев, частоты их выявления, направленности и степени выраженности у больных с онкопатологией от локализации процесса.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны и кортизол, злокачественные опухоли, локализация, влияние на содержание в крови.

PARTICULARITIES OF PARANEOPLASTIC DISORDERS OF THYROID AND GLUCOCORTICOID STATUS IN PATIENTS HAVING VARIOUS TUMOR LOCALIZATION

Kozlova M. B., Frantsiyants E. M., Salatova A. M.

1

Federal government budget-funded institution "Rostov research institute of oncology of the RF Ministry of Health", Rostov-on-Don, , Russia, (344037, Rostov-on-Don, 14th line, 63), onko-sekretar@mail.ru

Systemic status of thyroid hormones and cortisol was studied in 143 patients having breast cancer (BC), endometrial cancer (EC), lung cancer (LC), nasopharyngeal carcinoma (NPC) and cancer with brain metastases (CBM). The widest range of paraneoplastic shifts and the most frequent occurrence thereof were detected in patients having EC and NPC. As for thyroid panel, the content of total T₄ and fT₃ (except cases of CBM) was changed under the influence of all variants of the pathology. The content of f T₄, total T₃ and TTG was disturbed only in patients having EC and NPC, BC, EC and CBM, NPC and CBM, respectively. In all patients having EC and NPC, and in significant number of cases with other sites, hypercortisolemia has been registered (except CBM). The results give evidence of the dependence of hormonal disorders, frequency of detection thereof, direction and degree of intensity in patients having oncopathology on the process localization.

Key words: thyroid hormones and cortisol, malign tumors, localization, influence on content in blood.

Развитие злокачественной опухоли создает в организме состояние длительного хронического стресса, что негативно влияет на различные физиологические процессы. Нарушение при этом уровня функционирования регуляторных систем способно вести к дезадаптации и выраженным дезинтеграционным событиям, что, в свою очередь, может не только снижать эффективность лечебных мероприятий, но и способствовать прогрессированию заболевания.

Состояние тиреоидного и глюкокортикоидного гомеостаза в значительной степени определяет резистентность организма, имеющую важное значение как для возникновения, так и для характера течения многих патологических процессов. Это обусловлено широким

спектром биологического действия обоих гормонов и их полифункциональную ролью в качестве многоцелевых клеточных, тканевых и органных биорегуляторов, контролирующих все виды метаболических процессов в организме, его адаптационные возможности, скорость развития защитных и приспособительных реакций. Наряду с этим в клинических и экспериментальных исследованиях показана способность тиреоидных гормонов и кортизола влиять на развитие злокачественных новообразований [3, 6], на скорость пролиферативных процессов и апоптоз [4], на интенсивность свободнорадикального окисления [2] и активность иммунной системы [8], оказывать противоопухолевое действие [1-5,10]. На основании вышеизложенного изучение возникающих на фоне развития онкопатологии нарушений, затрагивающих статус ведущих гормонов-регуляторов, остается одним из практически значимых разделов исследований в клинической онкологии, направленных на улучшение результатов лечения и качества жизни больных.

В аспекте проблем паранеопластических сдвигов гормонального гомеостаза мало изучен вопрос о характере изменений тиреоидного и глюкокортикоидного статуса у больных с разной локализацией злокачественного процесса, что и стало целью данного исследования.

Материал и методы

Тиреоидный и глюкокортикоидный статус изучен у 157 больных обоего пола в возрасте от 38 до 73 лет (средний возраст – 54,7 лет), госпитализированных в отделения института по поводу злокачественных новообразований репродуктивных органов – рака молочной железы (РМЖ) и тела матки (РТМ), органов дыхания – рака легкого (РЛ) и носоглотки (РНГ), гемобластоза – неходжкинские лимфомы (НХЛ) и по поводу метастатической болезни головного мозга (МБГМ). Все обследованные находились преимущественно на II–III стадии заболевания и не имели в анамнезе тиреоидной или надпочечниковой патологии.

До начала лечения в крови больных определяли содержание общего и свободного тироксина ($T_{4об}$, fT_4), общего и свободного трийодтиронина ($T_{3об}$, fT_3), тиреотропного гормона (ТТГ) и кортизола. Исследование проводили радиоиммунным методом с использованием стандартных тест-наборов фирмы Иммунотех (Чехия) и радиометра АРИАН фирмы Vitaco. Контролем служила аналогичная по возрасту группа практически здоровых добровольцев обоего пола (34 человека).

Полученный цифровой материал после предварительного анализа на нормальность распределения был обработан параметрическим методом статистического анализа с применением компьютерной программы Statistica 6.0 для среды Windows. Достоверность различий между показателями в сравниваемых группах оценивали по t-критерию Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $\leq 0,05$. При $0,1 > p > 0,05$ отмечали достоверную тенденцию к изменению показателей (Т).

Результаты и обсуждение

Оценка функционального состояния щитовидной железы у больных рассматриваемых групп выявила высокую частоту сбоев T_4 -продуцирующей активности, направленность и степень выраженности которых отличались у пациентов с разной локализацией опухоли. При поражении репродуктивных органов уровень циркулирующего $T_{4об}$ большинства обследованных с РМЖ (85,36 %) не отличался от контрольного, но достоверно превышал его в среднем в 1,8 раза у остальных пациенток, однако у всех больных РТМ концентрация гормона в крови была существенно снижена в среднем в 1,6 раза (табл. 1). Аналогичная по степени выраженности системная недостаточность $T_{4об}$ обнаружена также более чем у половины пациентов с МБГМ. В отличие от этого у всех больных РЛ, РНГ и НХЛ заболевание, напротив, сочеталось с повышенным содержанием в крови $T_{4об}$ в среднем в 1,4 раза, при этом у большей части обследованных оно не выходило за пределы максимального физиологического уровня (160,0 нмоль/л), но значительно превышало его (в среднем в 1,8 раза) в 33,33 % наблюдений при РЛ и в 35,72 % при НХЛ.

Таблица 1. Содержание тиреоидных гормонов и кортизола в крови больных с разной локализацией опухоли

Локализация опухоли	$T_{4об}$ нмоль/л	fT_4 пмоль/л	$T_{3об}$ нмоль/л	fT_3 пмоль/л	ТТГ μ МЕ/л	Кортизол нмоль/л
Молочная железа	112,73±5,11 (85,36%) 213,33±16,10* (14,64%)	15,02±0,47	1,73±0,08*	5,20±0,12*	1,89±0,37	693,33±47,70* (80,5%) 381,25±19,17 (19,5%)
Тело матки	73,80±6,81*	22,40±1,27*	3,12±0,32*	6,93±0,24*	1,61±0,26	672,0±87,31
Легкое	161,11±14,72*	17,53±2,11	2,10±0,16	4,96±0,11*	1,62±0,15	335,0±26,46 (60,71%) 575,45±40,51*(39,29%)
Носоглотка	161,67±15,92*	11,88±0,72*	2,24±0,38	6,35±0,78*	1,07±0,35 _{T*}	615,0 ±57,95*
Неходжк. Лимфомы	132,78±6,46 (64,28%) 210,0±11,83* (35,72%)	14,97±0,43	2,21±0,10	4,70±0,13*	1,99±0,21	669,23±50,01*

Метастазы в мозг	74,74±4,04* (60,53%) 124,80±3,67 (39,47%)	17,43±0,0 8	1,24±0,0 7*	3,73±0,4 1	1,83±0,31 (67,65%) 0,47±0,03 * (32,35%)	71,83±8,14 *(61,76%) 337,69±26,15 (38,24%)
Здоровые	116,39±3,17 (100-160)	16,97±1,9 7 (9,0-24,8)	2,11±0,1 2 (1,5-2,8)	3,90±0,2 9 (3,46- 5,86)	1,81±0,25) (0,67- 3,64)	342,31±17,36 (260-450)

Примечание: * – статистически достоверное отличие от контроля, Т – достоверная тенденция к отличию. В скобках под средними значениями указан процент наблюдений от общего числа больных с данной локализацией опухоли.

Оценивая системный статус T_{406} , следует подчеркнуть, что выявленная у больных гипер- или гипотироксинемия могла быть обусловлена как нарушением функциональной активности щитовидной железы, так и иными причинами. Развитие злокачественной опухоли способно влиять на многие факторы, поддерживающие в норме состояние тироксинового гомеостаза, такие как чувствительность гипофиза и щитовидной железы к регулирующим воздействиям, содержание в крови тироксинсвязывающего глобулина, потребность и интенсивность использования гормона тканями-мишенями, скорость его метаболизма [10]. Роль внегипофизарных сбоев в изменении содержания T_{406} в определенной степени подтверждается результатами исследования гипофизарной регуляции секреции T_4 , показавшими отсутствие её отклонений от контроля при большинстве рассмотренных локализаций у больных как на фоне нормального (при РМЖ), так и повышенного (при РЛ, РНГ и НХЛ) уровня циркулирующего T_{406} . У пациентов с МБГМ содержание ТТГ в крови преимущественно (у 67,65 %) также оставалось нормальным, однако в остальных случаях оно было резко снижено (в 3,8 раза), а у больных РНГ имело достоверную тенденцию к снижению. Смещение уровня секреции ТТГ у больных РНГ в сторону нижней границы физиологического диапазона, колеблющегося в норме от 0,67 до 3,64 мМЕ/л, связано, вероятно, с повышенным содержанием у них T_{406} , концентрация которого является основным регулятором секреции ТТГ по механизму отрицательной обратной связи. Однако у больных с МБГМ, для которых в большинстве случаев (60,53 %) было характерно снижение уровня T_{406} в крови, тироксиновая недостаточность обнаружена как на фоне низких, так и нормальных показателей ТТГ. Подобное нарушение сбалансированности во взаимодействии регулирующих факторов тиреоидного статуса свидетельствовало о том, что в данных случаях отклонения в функционировании звена ТТГ – T_4 могли быть следствием сбоя, в том числе и указанного механизма.

В отличие от отклонений в содержании $T_{4об}$, выявленных у всех, либо у части пациентов с пятью из шести рассмотренных вариантов локализации опухоли, влияние злокачественного роста на содержание в крови биологически доступной fT_4 отмечено только при двух локализациях – у больных РТМ оно достоверно превышало норму в 1,3 раза на фоне низкого уровня $T_{4об}$, у больных РНГ, напротив, было ниже нормы в 1,4 раза на фоне повышенной концентрации в крови $T_{4об}$.

Основным тиреоидным гормоном, ответственным за развитие специфических биологических эффектов, является T_3 , поступающий в кровь главным образом (до 85 %) из периферических тканей и органов, в которых он образуется в результате ферментативного монодейодирования T_4 . Наполненность кровеносной системы больных $T_{3об}$ была достоверно изменена при трех локализациях – незначительно (в 1,2 раза) и существенно (в 1,7 раза) снижена соответственно при РМЖ и МБГМ и превышала норму в (1,5 раза) при РТМ, при других трех локализациях опухоли она сохранялась на уровне контрольного показателя. Сопоставление данных по частоте изменений у больных уровня в крови общих форм обоих гормонов позволило заключить, что периферическая конверсия T_4 в T_3 в сравнении с системным статусом $T_{4об}$ являлась менее уязвимым звеном тиреоидной панели при рассмотренных вариантах злокачественного процесса.

В отличие от $T_{3об}$ сбой в содержании fT_3 не обнаружены только у пациентов с МБГМ, тогда как при всех других локализациях процесса его уровень достоверно в разной степени превышал норму – наименее значительно у больных НХЛ (в 1,2 раза), РЛ и РМЖ (в обоих случаях – в 1,3 раза) и существенно у больных РНГ (в 1,6 раза) и РТМ (в 1,8 раза).

Принимая во внимание высокую биологическую активность и разнообразные функции тиреоидных гормонов можно полагать, что обнаруженные у больных признаки гормональной дисфункции с изменением уровня в крови биологически доступных форм не могли не отразиться на состоянии многочисленных внутриклеточных процессов, находящихся под их регуляторным контролем.

Оценка уровня циркулирующего кортизола показала наличие гиперкортизолемии у всех обследованных больных РТМ, НХЛ и РНГ с повышением концентрации гормона в крови в 2,0, в 1,9 и в 1,8 раза соответственно. При локализации опухоли в молочной железе повышенное в 2,0 раза содержание кортизола обнаружено у большинства женщин (80,5 %), при РЛ оно наблюдалось наименее часто (39,29 %) и превышало норму в среднем в 1,7 раза. В отличие от этого развитию МБГМ в большом числе наблюдений (61,76 %) сопутствовала значительная или резко выраженная гипокортизолемия – у 26,47 % из них уровень гормона в крови был в 2,2 раза ниже нормы, в то время как у остальных 35,29 % отмечено почти пятикратное его снижение. Учитывая роль активации гипоталамо-гипофизарно-адреналового

комплекса в поддержании резистентности организма, низкий уровень кортизола в системном кровотоке при МБГМ свидетельствовал о наиболее неблагоприятном состоянии защитно-приспособительных реакций у данной категории больных. Однако длительное сохранение гиперактивного состояния кортикоцитов, обнаруженное при других локализациях опухоли, также является негативным, поскольку способно вести к истощению их синтетической функции и прямо или опосредованно влиять на состояние иммунной системы. Установлено, что кортизол может снижать поверхностную экспрессию рецепторов естественных киллеров, от количества которых зависит способность последних разрушать опухолевые клетки-мишени. Показана также обратная зависимость между содержанием кортизола и скоростью образования в гипофизе соматотропного гормона, являющегося стимулятором противоопухолевой активности макрофагов и синтеза γ -интерферона [7].

Таким образом, результаты исследования показали наличие у больных с рассмотренными локализациями опухоли нарушений в состоянии тиреоидного и глюкокортикоидного гомеостаза. При этом было установлено, что как спектр гормональных сбоев, так и частота выявления в разных группах, направленность изменений и степень их выраженности обусловлены локализацией патологического процесса. В структуре тиреоидной панели статус двух гормонов был наиболее подвержен влиянию опухолевой болезни: при шести рассмотренных локализациях у больных обнаружены разнонаправленные изменения уровня циркулирующего $T_{4об}$ (с минимальным выявлением у больных РМЖ и максимальным – у больных РТМ и РНГ) и при четырех локализациях (за исключением МБГМ) развитие опухоли у всех обследованных было сопряжено с повышением в крови fT_3 . Реже паранеопластические сбои затрагивали содержание fT_4 , $T_{3об}$ и ТТГ, обнаруженные только соответственно при РТМ и РНГ, при РМЖ, РТМ и МБГМ, при РНГ и МБГМ. У всех или у значительного числа пациентов в зависимости от локализации опухоли был изменен системный статус кортизола.

Учитывая полифункциональную роль исследованных гормонов в механизмах регуляции основных процессов жизнедеятельности организма, наличие или отсутствие у больных нарушений их системного статуса может быть одним из важных факторов, определяющих существенные индивидуальные различия в особенностях течения заболевания и результатах лечения. Оценка у данной категории пациентов характера и степени фоновой гормональной дисфункции и ее возможная коррекция на этапах лечения могут способствовать повышению эффективности лечебных мероприятий.

Список литературы

1. Абдувалиев А. А., Гильдиева М. С., Саатов Т. С. Биологические эффекты тироксина в экспериментальном канцерогенезе // ПЭ. – 2005. – Т. 51, № 1. – С. 46-49.
2. Аметов А. С., Белоножкина Е. С., Павлюченко И. И., Бисов А. А. Про и антиоксидантная система у больных гипотиреозом и ее регуляция под влиянием липоевой кислоты // ПЭ. – 2007. – № 53, №2. – С. 49-54.
3. Дильман В. М. Большие биологические часы (введение в интегральную медицину). – М.: Знание, 1982. – 208 с.
4. Држевецкая И. А. Основы радиологии обмена веществ и эндокринной системы. – М.: Высшая школа, 1994. – 256 с.
5. Калашников С. А., Горячев А. Н., Новочадов В. В., Щеголев А. И. Тиреоидная модуляция ФНО (фактора некроза опухоли) – зависимого апоптоза и формирование хрон. патологии печени при эндогенной интоксикации у крыс // БЭБМ. – 2009. – Т. 147, № 2. – С. 201-206.
6. Трынченков Н. Н. Роль тиреоидной патологии в формировании предопухолевых заболеваний МЖ: дисс... к. м. н. – Томск: НИИ онкологии.
7. Хаитов Р. М. Иммунология. – М.: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 528 с.
8. Шилов Ю. И., Годовалов А. И. Иммуномодулирующее действие адренергических соединений в условиях экспериментального тиреотоксикоза // Российский иммунологический журнал. – 2008. – Т. 2 (11), № 2-3. – С. 153-155.
9. Bailey S., Fuhr Y. F. In vitro of thyroid hormone on growth of human breast cancer cell lines // Cell Proliferat. – 1994. – № 27, № 7. – С. 425-427.
10. Buncin Manuela, Schiffelers Raymond M., Metselaar Josebert M. Storm gertuticity of targeted glucocorticoids in cancer therapy // Liposome Res. – 2008. – № 1. – С. 47-57.

Рецензенты:

Максимов Г. К., д.м.н., профессор, г.н.с. Южного научного центра РАН РФ, г. Ростов-на-Дону.

Шихлярова А. И., д.б.н., профессор, г.н.с. Южного научного центра РАН РФ, г. Ростов-на-Дону.