

# Состояние глюкокортикоидной функции и ее регуляция у больных раком гортани в зависимости от стадии заболевания

*Калий В.В., Чертова Н.А.*

## State of glucocorticoid function and its regulation in patients with laryngeal cancer depending on the stage of the disease

*Kalyi V.V., Chertova N.A.*

*Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий, г. Ростов-на-Дону*

© Калий В.В., Чертова Н.А.

Изучено состояние глюкокортикоидной обеспеченности организма больных раком гортани при различных стадиях опухолевого процесса. Становление и развитие рака гортани сопровождается гормонально-метаболическими нарушениями со стороны гипофизарно-адренокортикальной системы, характер и степень развития которых в значительной степени определяются стадией опухолевого процесса.

**Ключевые слова:** рак гортани, глюкокортикоидная функция и ее регуляция.

Glucocorticoid supply of the organism of patients with laryngeal cancer at different stages of malignant process has been studied. Formation and development of laryngeal cancer is accompanied by hormone-metabolic disturbances of hypophysis-adrenocortical system, their character and degree of development being determined to a large extent by the stage of malignant process.

**Key words:** laryngeal cancer, glucocorticoid function and its regulation.

УДК 612.018:616-056:611.22-006.6

### Введение

Заболеваемость раком гортани сохраняет лидирующие позиции среди злокачественных опухолей органов головы и шеи, при этом отмечается ее неуклонный рост в среднем на 3% в год [5]. По приросту смертности рак гортани вышел на одно из первых мест.

Основные экзогенные факторы развития рака гортани хорошо известны и достаточно полно изучены. Это прежде всего курение и злоупотребление алкоголем, профессиональные вредности и загрязнение окружающей среды. Многие онкологи пытались найти взаимосвязь возникновения и развития рака гортани с гормональными нарушениями у больных, страдающих этим недугом. При изучении гормонального профиля наибольшее внимание уделялось определению половых стероидов в основном андрогенного и эстрогенного ряда. Большинство исследователей отмечали состояние андрогенизации у больных раком гортани. Известно, что стероидные гормоны координируют в организме сложные процессы, связанные с развитием,

дифференцировкой и физиологическими ответами клеток-мишеней, активируя или подавляя экспрессию гормонозависимых генов. Литературные сведения о состоянии гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы у больных раком гортани крайне малочисленны и довольно противоречивы. Одни источники указывают на недостаточную обеспеченность организма больных раком гортани глюкокортикостероидами [6], другие констатируют их избыток при данной локализации [2].

Цель исследования — изучить состояние глюкокортикоидной обеспеченности организма больных раком гортани при различных стадиях опухолевого процесса.

### Материал и методы

Под наблюдением находились 266 мужчин, больных раком гортани. Исследовали уровень кортизола (F), содержание его метаболитов: кортизона (E), тетрагидрокортизола (THF), тетрагидрокортизона (TNE), тетрагидро-11-дезоксикортизола (THS), который является непосредственным предшественником F в сложной

схеме его синтеза. Все эти стероиды определялись в суточной моче по методу К.В. Дружининой (1965) на тонком слое силикагеля. Кроме того, изучали уровень экскретируемых 17-ОКС (суммарных и свободных) по Зильберу—Портеру (1954). Исследование совокупности этих фракций отражает не только состояние синтеза глюкокортикоидных гормонов, но и их метаболизм на периферии. Подобный анализ дает возможность изучить так называемый стероидный профиль, сопоставить одни величины с другими и их соотношение, определяя при этом родственные соединения, взаимосвязанные по своему происхождению, выделить активные продукты и их метаболиты. Содержание адренокортикотропного гормона (АКТГ) — основного регулятора синтеза глюкокортикоидных гормонов — изучали в крови при помощи радиоиммунного метода с использованием тест-наборов.

Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики с помощью *t*-критерия Стьюдента; статистически достоверными считались результаты при уровне  $p < 0,05$ .

Исследование особенностей динамики глюкокортикоидов, связанной с распространенностью опухолевого процесса, позволило изучить вовлечение в него гипофизарно-адренокортикальной системы, охарактеризовать картину кортикоидного дисбаланса в каждой стадии опухолевого процесса больных раком гортани.

## Результаты и обсуждение

Согласно существующим критериям анатомического распределения опухолей всех больных по системе TNM разделили на четыре группы: T1N0M0 — 18 больных, T2N0M0 — 99 пациентов, T3N0M0-T3N1M0 — 133 больных, T4N0M0-T3N2M0 — 16 человек.

В первой группе количество суммарных 17-ОКС в средних величинах ( $16,24 \pm 1,51$ ) не отличалось от таковых контрольной группы, полученных при обследовании практически здоровых мужчин ( $15,68 \pm 1,28$ ),  $p > 0,10$ . 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 раза (у больных  $2,68 \pm 0,21$ ; у здоровых  $1,62 \pm 0,15$ ;  $p < 0,001$ ). В этот период количество экскретируемого с суточной мочой кортизола превышало норму в 1,5 раза ( $1,09 \pm 0,11$  при норме  $0,70 \pm 0,06$ ;  $p < 0,001$ ), THF в 2 раза:  $5,43 \pm 0,38$

при норме  $2,61 \pm 0,20$ ;  $p < 0,001$ . Аналогичная закономерность выявлена и со стороны изменения E совместно с его метаболитом TNE. Отличия заключались лишь в степени проявления наблюдаемого отклонения от величин контроля: повышение экскреции E ( $1,04 \pm 0,14$  при норме  $0,84 \pm 0,06$ ;  $p > 0,05$ ) и TNE ( $8,40 \pm 0,79$  при норме  $5,6 \pm 0,53$ ;  $p < 0,05$ ) было менее значительным, чем F.

Необходимо отметить, что уже на I стадии опухолевого процесса (T1N0M0) наблюдалось четкое повышение фракции тетрагидро-11-дезоксикортизола в среднем в 2,5 раза ( $2,40 \pm 0,19$  у больных и  $0,95 \pm 0,08$  у здоровых ( $p < 0,001$ )), 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 повышенную кортикотропную стимуляцию (количество АКТГ превышало норму в 1,3 раза ( $92,3 \pm 6,4$  против  $76,0 \pm 6,2$ ;  $p < 0,05$ )), накоплением промежуточных продуктов синтеза F в виде тетрагидропроизводных 11-дезоксикортизола. Соотношение THS/F также сдвинуто в сторону 11-дезоксикортизола с превышением данного коэффициента по отношению к норме более чем в 1,6 раза: ( $218 \pm 22$ ) и ( $135 \pm 12$ )% соответственно.

Характеризуя состояние глюкокортикоидного статуса в начале развития рака гортани, следует отметить возрастание (в среднем  $104,8 \pm 6,2$ ) в сравнении с нормой ( $83,01 \pm 4,2$ ;  $p < 0,05$ ) процентного соотношения кортизола к кортизону, что косвенно свидетельствует о снижении в печени больных раком гортани 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 ( $8,14 \pm 0,28$ ) и TNE ( $6,24 \pm 0,58$ ) в сравнении с соответствующими показателями первой группы ( $p < 0,001$ ;  $p > 0,05$  соответственно), снижается коэффициент отношения THS/F ( $176 \pm 16$  во II стадии и  $218 \pm 22$  в I). 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 к T2N0M0. Опухоли, распространенные соответственно III стадии (T3N0M0), сопровождались дальнейшей разбалансированностью глюкокортикоидной функции гипофизарно-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 от  $1,93 \pm 0,18$  до  $3,08 \pm 0,26$  ( $p < 0,05$ ), снизилось вдвое процентное содержание суммы F, THF, THE по отношению к сумме 17-ОКС. Абсолютное содержание каждой из этих фракций оставалось на уровне величин, выявленных во II стадии. Отсюда 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 оставалось стабильным. Можно лишь предположить повышение чувствительности клеток коры надпочечников в стадии T3N0M0 к стимулирующему действию эндогенного кортикотропина.

И, наконец, изменения параметров, характеризующих функцию гипофизарно-адренокортикальной системы в стадии T4N0M0, при распространении опухоли за пределы гортани значительно отличались от таковых трех предыдущих групп. У больных данной группы резко нарушаются процессы стероидогенеза, в результате снижается выделение не только суммарных

17-ОКС, в среднем до  $7,62 \pm 0,71$ ; F — до  $0,50 \pm 0,06$ ; E — до  $0,53 \pm 0,05$ ; THF — до  $2,32 \pm 0,21$ ; THE — до  $3,36 \pm 0,29$ ; THS — до  $0,60 \pm 0,07$ , но и их фракций, в том числе и тетрагидро-11-дезоксикортизола. При этом абсолютный уровень F ( $0,50 \pm 0,06$ ) становится ниже нормы ( $0,70 \pm 0,06$ ) в 1,4 раза. Вдвое ниже нормы отмечается и концентрация в крови АКТГ:  $58,3 \pm 4,5$  против  $76,0 \pm 6,2$ .

### Заключение

Таким образом, становление и развитие рака гортани сопровождается гормонально-метаболическими нарушениями со стороны гипофизарно-адренокортикальной системы, характер и степень развития которых в значительной степени определяются стадией опухолевого процесса.

### Литература

1. Гранул В.Л., Тарутинов В.И., Сидорин Е.П. Влияние возрастных изменений на гипофизарно-надпочечниковую и симпатoadреналовую системы у больных раком пищеварительного канала и легких // *Врачеб. дело*. 1989. № 10. С. 8—11.
2. Маркова О.В. Клинико-гормональные аспекты при раке гортани. М., 1998. 354 с.
3. Мухамедов М.Р., Кицманюк З.Д., Гюнтер В.А. и др. Использование никелида титана в лечении местнораспространенного рака гортани // *Рос. онкол. журн*. 2002. № 3. С. 15—18.
4. Сидоренко Ю.С., Шурыгина Э.А., Тютюнова А.М. Гормонально-метаболические нарушения при раке тела матки. Ростов н/Д: Изд-во Ростов. ун-та, 1996. 105 с.
5. Чиссов В.И., Старинский В.В. Злокачественные образования в России в 1999 году. М.: Изд-во МНИОИ им. П.А. Герцена, 2000. 229 с.
6. Чиж Г.И. Рак гортани. Ростов н/Д: ООО «Ростиздат», 2004. 308 с.

Поступила в редакцию 25.12.2009 г.

Утверждена к печати 17.03.2010 г.

### Сведения об авторах

**В.В. Калий** — д-р мед. наук, врач отделения опухолей головы и шеи Ростовского научно-исследовательского онкологического института (г. Ростов-на-Дону).

**Н.А. Чертова** — канд. мед. наук, врач отделения опухолей головы и шеи Ростовского научно-исследовательского онкологического института (г. Ростов-на-Дону).

### Для корреспонденции

**Калий Василий Васильевич**, тел. 8 (863) 295-53-62, e-mail: mioi@list.ru