

## СОСТОЯНИЕ ТИРЕОИДНОГО И ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО ГОМЕОСТАЗА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ГОЛОВНОГО МОЗГА

К.Г. Айрапетов

*Клиническая больница № 1  
ФГУ "Южный окружной медицинский центр ФМБА", Ростов-на-Дону*

В крови больных метастатической болезнью мозга на долечebном этапе исследовали содержание гормонов – индикаторов стресса. Установлено, что у пациентов данной категории имеются выраженные отклонения глюкокортикоидного и тиреоидного гомеостазов. Выявлена зависимость динамики гормональных показателей от распространенности церебрального и экстракраниального метастазирования.

*Ключевые слова:* метастатическая болезнь головного мозга, гормональный профиль.

### CANCER PATIENTS THYROID AND GLUCOCORTICOID HOMEOSTASIS IN METASTATIC BRAIN DISEASE

Airapetov K.G.

Blood concentration of hormones – stress indicators has been studied in patients with metastatic brain disease at pretreatment stage. Pronounced deviations of glucocorticoid and thyroid homeostasis have been observed in these patients. Dependence of hormonal parameters dynamics on extension of cerebral and extracranial metastasizing has been revealed.

*Keywords:* metastatic brain disease, hormonal status.

### Введение

Метастатическая болезнь головного мозга (МБГМ) является тяжелой патологией, требующей в связи с необходимостью хирургического вмешательства и применения агрессивных методов противоопухолевой терапии, оценки и возможной коррекции функционального состояния различных систем жизнеобеспечения, в частности, нейроэндокринной, статус которой при данном процессе изучен мало [1, 2]. В то же время близость опухолевого очага к центральным нейроэндокринным структурам, регулирующим активность периферических желез, может усугубить присущее злокачественному росту независимо от его локализации системное влияние на организм.

Развитие опухоли, оказывающее, согласно современным представлениям, хроническое стрессогенное воздействие, выступает в качестве пускового фактора разнообразных дисрегуляторных событий, ведущих к функциональным расстройствам и нарушению гомеостаза [3].

Надпочечники и щитовидная железа относятся к числу важнейших эндокринных образований, участвующих в формировании защитных реакций и адаптации в ответ на изменяющиеся экзо- и эндогенные условия, в том числе и обусловленные опухолевым ростом. При этом гормоны обеих желез участвуют в поддержании гомеостаза и в формировании приспособительных реакций организма как путем изменения активности основных ферментов белкового, липидного, углеводного обмена, так и в качестве регуляторов системного действия. Тиреоидные гормоны контролируют проницаемость мембран, структуру и функциональную активность клеточных органелл, улучшают кроветворение, стимулируют состояние лимфоидных органов [4]. Кортизол играет ключевую роль в гомеостазе гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса, обладает выраженным воздействием на иммунную систему, способен, как и тиреоидные гормоны, модифицировать функциональную активность других эндокринных желез [5]. Обе

группы гормонов влияют на скорость клеточной пролиферации и апоптоз в различных тканях [6, 7]. Широкий спектр биологического действия данных соединений определяет необходимость изучения их статуса у пациентов с метастазами в головном мозге.

### Материалы и методы

Исследование проведено у онкобольных ( $n=31$ ), у которых в разные сроки после радикального лечения (операция плюс химио- и лучевая терапия) рака молочной железы, легкого, почки и меланомы кожи развились метастазы в головном мозге. Под наблюдением находились 18 женщин и 13 мужчин в возрасте от 26 до 64 лет (средний возраст больных 50,3 года). У 22 из них компьютерная томография выявила наличие одного очага поражения в мозге, в остальных случаях ( $n=9$ ) поражение было множественным – 2-4 очага. В зависимости от этого больные были разделены на две группы – в 1-ю включили пациентов с одиночным очагом поражения, во 2-ю – с множественным поражением мозга. До начала лечения у больных в крови определяли содержание гормонов щитовидной железы – общего (свободный плюс связанный с белками крови) и свободного тироксина ( $T_4$ ) и общего и свободного трийодтиронина ( $T_3$ ), гипофизарного гормона-регулятора функции щитовидной железы тиреотропина (ТТГ) и основного глюкокортикоидного гормона коры надпочечников кортизола. Исследование осуществляли радиоиммунным методом с использованием стандартных тест-наборов фирмы "Иммунотех" (Чехия) для определения тиреоидных гормонов и фирмы "Cisbio International" (Франция) для определения кортизола. Контрольную группу составили 25 практически здоровых доноров аналогичного возраста. Цифровой материал подвергнут статистической обработке методом Стьюдента.

### Результаты

Концентрация общего  $T_4$  у больных 1-й группы не имела статистически достоверного отличия от контроля, что свидетельствует о сохранении нормальной функциональной активности железы у пациентов с одиночным метастатическим очагом в головном мозге (табл. 1).

Содержание свободного  $T_4$ , также как и общего  $T_4$ , у пациентов в 1-й группе сохранялось на уровне показателя у здоровых. В отличие от общего  $T_4$  концентрация общего  $T_3$  в этой группе была значительно (в 1,9 раза) ниже

контрольной. Следует подчеркнуть, что при этом у 45,45% больных (10 человек) она находилась на нижней границе нормальных колебаний, имеющих у здоровых амплитуду от 1,50 до 2,80 нмоль/л, тогда как у остальных обследованных в этой группе не достигала ее, составляя в среднем  $0,84 \pm 0,03$  нмоль/л. Несмотря на резкое снижение общего  $T_3$ , содержание его свободной фракции не менялось, оставаясь на уровне контроля.

Увеличение количества очагов поражения в мозге у пациентов 2-й группы сопряжено со значительным спадом тироксинпродуцирующей активности щитовидной железы. Это проявлялось статистически достоверным снижением у них концентрации общего  $T_4$  в среднем в 1,5 раза по сравнению с контролем и в 1,3 раза по сравнению с 1-й группой. При этом четко прослеживалась связь между распространенностью метастатического поражения мозга и степенью снижения продукции гормона. Так, если у здоровых содержание общего  $T_4$  в крови имеет границы от 70,0 до 145,0 нмоль/л, то у 33,3% больных ( $n=3$ ) с четырьмя метастатическими узлами его содержание снижено наиболее резко и колеблется от 38,0 до 50,0 нмоль/л. У больных с тремя очагами ( $n=4$ ; 44,4%) концентрация гормона находилась в пределах 80,0-86,6 нмоль/л, а у 22,2% больных ( $n=2$ ) с двумя очагами составляло 115,0 и 135,0 нмоль/л. Выявленная зависимость содержания в крови общего  $T_4$  от прогрессирования метастатической болезни мозга позволяет рассматривать данный показатель в качестве информативного лабораторного теста, способного дополнять инструментальные методы обследования при оценке распространенности заболевания. Концентрация общего  $T_3$  у всех больных 2-й группы не достигала нижней границы нормальных колебаний и в среднем, как и при одноочаговом поражении мозга, существенно (в 2,1 раза) снижена по сравнению с контролем. Однако и более высокая степень распространенности метастазирования у больных 2-й группы не влияла на механизм, обеспечивающий поддержание на физиологическом уровне свободных форм обоих тиреоидных гормонов: их содержание при множественных очагах поражения в мозге также достоверно не отличалось от контроля.

Развитие множественных церебральных очагов влияло на частоту отклонений в содержании регулирующего гормона. Во 2-й группе выявляемость низкой концентрации ТТГ у больных возрастала по сравнению с 1-й группой с 27,3 до

Таблица 1

**Содержание тиреоидных гормонов и кортизола в крови больных с метастатической болезнью мозга**

Гормоны	Группы		
	1	2	Здоровые
Тироксин общий, нмоль/л	105,28 ± 5,95	79,78 ± 10,73 *	116,39 ± 3,17
Тироксин свободный, pmol/l	18,50 ± 0,60	16,62 ± 1,0	16,97 ± 1,97
Трийодтиронин общий, нмоль/л	1,05 ± 0,07*	0,93 ± 0,08*	2,0 ± 0,09
Трийодтиронин свободный, pmol/l	3,85 ± 0,16	3,90 ± 0,44	3,90 ± 0,29
Тиреотропин, mlU/ml	1,53 ± 0,06 (n=16) 0,50 ± 0,07* (n=6)	0,44 ± 0,08* (n=5) 1,56 ± 0,09 (n=4)	1,53 ± 0,16
Кортизол, нмоль/л	366,70 ± 25,30 (n=10) 104,70 ± 20,80* (n=8) 725,0 ± 66,0* (n=4)	88,04 ± 10,94*	342,31 ± 17,36

\* – статистически достоверное отличие от показателя у здоровых (P<0,05-0,001)

55,6% (n=5), в то время как нормальная ТТГ-секретирующая функция гипофиза отмечена соответственно в меньшем числе случаев (44,4 против 72,7% в 1-й группе). При этом у больных данной группы с низкими значениями ТТГ (0,42 ± 0,06 mlU/ml) наиболее резко снижено и содержание общего Т<sub>4</sub>, составляющее у них в среднем 54,50 ± 10,74 нмоль/л по сравнению с 91,25 ± 8,01 нмоль/л у пациентов с ненарушенной секрецией ТТГ (1,51 ± 0,07 mlU/ml).

Исследование кортизолообразующей активности коры надпочечников у пациентов с одиночными очагами выявило существенную вариабельность показателей. Так, содержание кортизола, не отличающееся от контрольного уровня, обнаружено у 45,4% больных (n=10). В остальных случаях функция пучковой зоны коры над-

почечников изменена как в сторону ее значительного подавления (в 3,3 раза) в 36,4% случаев (n=8), так и гиперпродукции гормона у 18,2% обследованных (n=4). В связи с выраженной разнонаправленностью его динамики проанализирована зависимость продукции кортизола от вовлечения в метастатический процесс других внутренних органов, помимо мозга. Из 22 больных 1-й группы у 14 экстракраниальные метастазы отсутствовали, при этом низкое содержание кортизола обнаружено в 2 случаях (14,3%). У остальных 8 больных данной группы имелись множественные экстракраниальные метастазы разной локализации (легкое, печень, кости, лимфоузлы), низкий уровень гормона выявлен у 5 из них (62,5%). Важно отметить, что в остальных 3 случаях низкой концентрации гормо-

на экстракраниальные очаги развились в ближайшие сроки после первичного обследования (1-3,5 мес.).

Появление дополнительных очагов метастазирования в мозге у больных 2-й группы сопряжено с резким (в 3,9 раза по сравнению с контролем) снижением содержания кортизола в подавляющем числе случаев (77,8% при 36,4% в 1-й группе). Однако у этих же 77,8% больных одновременно имелись и экстракраниальные метастазы, тогда как у остальных 22,2% обследованных только с множественными церебральными узлами концентрация гормона в крови была близка к нижней границе физиологических колебаний, составляя 270,0 нмоль/л, или превышала их верхнюю границу, достигая 760,0 нмоль/л.

#### Обсуждение

Представленные данные свидетельствуют о том, что синдром нетиреоидной патологии или синдром низкого  $T_3$  [8, 9] имеет место и у пациентов с церебральными метастазами, причем он носит выраженный характер уже на фоне одного очага поражения в мозге, тогда как дальнейшее развитие метастатического процесса усугубляет его проявление.

В этом отношении следует подчеркнуть, что на фоне МБГМ низкая концентрация  $T_3$  выявлена в обеих группах у пациентов с удовлетворительным, среднетяжелым и тяжелым состоянием. Подобная ситуация может быть следствием воздействия на организм предыдущего развития у наблюдаемых больных первоначальной опухоли и применения агрессивных в отношении влияния на различные системы организма методов противоопухолевого лечения.

Снижение секреции ТТГ у части больных с одиночным метастатическим поражением мозга и нарастание числа выявляемых отклонений его содержания в крови при прогрессировании заболевания на фоне сниженной функции щитовидной железы свидетельствует о развитии в этих случаях регуляторных сбоев на уровне как взаимодействия центральных эндокринных структур с исполнительным органом, так и о появлении у больных 2-й группы дополнительных нарушений тиреоидного гомеостаза. Выявленные отклонения в секреции ТТГ обусловлены, вероятно, повышением порога чувствительности гипоталамо-гипофизарного комплекса к концентрации сигнальных молекул, развившимся в результате усиления хронического стрессогенного воздействия на организм прогрессирующего метастатического процесса [3].

Обобщая результаты исследования тиреоидного статуса у больных с МБГМ можно заключить, что для пациентов данной категории характерен выраженный синдром не тиреоидной патологии, проявляющийся резким снижением в крови концентрации общего  $T_3$ . Наличие множественных метастатических узлов наряду с этим сопровождается существенным подавлением функциональной активности щитовидной железы, приводящему к падению общего уровня циркулирующего  $T_4$ . Независимо от распространенности заболевания у больных не нарушается механизм поддержания динамического равновесия между депонированными и свободными формами обоих гормонов – концентрация последних не отличается от контроля. Поскольку клеточные эффекты тиреоидных гормонов обеспечиваются действием свободных форм, биологические процессы, находящиеся под их регуляторным влиянием, не должны испытывать тиреоидного дефицита у больных данной категории в связи с нормальной концентрацией  $FT_3$  и  $FT_4$ .

Принимая во внимание широкий спектр регуляторных функций кортизола, можно полагать, что состояние гипокортизолемии у больных МБГМ может быть обусловлено не только нарушением механизма регуляции активности пучковой зоны надпочечников, но также и следствием истощения метаболического ресурса организма, обусловленного длительным стрессогенным влиянием опухолевого роста, что может повлечь за собой дисрегуляторные сбои во многих зависящих от данного гормона процессах [10]. Это позволяет считать, что подавление кортизолобразующей функции надпочечников в значительной степени обусловлено прогрессированием метастатической болезни. Следует особо подчеркнуть, что в рассматриваемых наблюдениях низкое содержание кортизола в крови больных с одиночными церебральными метастазами явилось биохимическим предиктором дальнейшего распространения процесса в организме.

Кроме того, нельзя исключить, что влияние МБГМ на функциональное состояние надпочечников не носит избирательного характера, затрагивая только продукцию кортизола. Подавление активности пучковой зоны коры надпочечников может сочетаться с гипофункцией и других ее зон, секретирующих важные для нормальной жизнедеятельности организма кортикостероиды. Изменение вследствие этого абсолютного количества и/или баланса между от-

дельными классами гормонов способно, в свою очередь, изменять состояние гомеостаза. Полученные данные указывают на существование тесной зависимости между гипокортизолемией у больных данной категории и прогрессированием метастатической болезни, причем у обследованных пациентов подавление кортизолобразующей функции обусловлено сочетанием церебральных и экстракраниальных очагов поражения, но не распространением процесса только в головном мозге без вовлечения других внутренних органов.

#### **Заключение**

Таким образом, проведенное исследование

позволило выявить выраженные изменения глюкокортикоидного и тиреоидного гомеостаза у значительного числа пациентов с МБГМ. Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования динамики рассматриваемых показателей как для оценки степени распространенности церебрального метастазирования, так и в отношении вопроса о наличии экстракраниальных метастазов. Это указывает на целесообразность назначения при первичном скрининге больных с МБГМ соответствующего лабораторного обследования и учета особенностей нарушения их гормонального статуса для индивидуализации лечебной тактики.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Сидоренко Ю.С. Метастатическая церебральная болезнь: новые подходы в профилактике и лечении. Ростов-на-Дону, 2005. 380 с.
2. Айрапетов К.Г. Новые подходы в диагностике, профилактике и лечении метастатического поражения головного мозга у онкологических больных. Автореф. дис... докт. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2006. 50 с.
3. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. Л.: Медицина, 1983. 408 с.
4. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М.: Мир, 1989. 656 с.
5. Чернышева М.П. Гормоны животных. Введение в физиологическую эндокринологию. СПб: Глаголь, 1995. 295 с.

6. Puzianowska-Kuznicka M., Madej A., Krystyniak A. et al. Trijodtyronina i jej receptiry jadzowe w procesie nowotworzenia // Post. Biol. Komorki. 2001. Vol. 28 (2). P. 183-196.
7. Xu M.J., Fang G.E., Liu Y.J., Song L.N. Effects of glucocorticoid on proliferation, differentiation, and glucocorticoid receptor expression in human ovarian carcinoma cell line 3AO // Acta Pharmacol. Sin. 2002. Vol. 23 (9). P. 819-823.
8. Chopra I.J. Thyroid Hormone Metabolism. Ed. S.Y.Wn Boston - Oxford - London, 1995, P. 195-210.
9. Внутренние болезни. / Под ред. Е.Б. Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петердорфа и др. М.: Медицина, 1994. Кн. 9. С. 94-136.
10. Биохимические основы патологических процессов. / Под ред. Северина Е.С. М.: Медицина, 2000. 304 с.

#### **Контактная информация:**

Айрапетов Карен Георгиевич – д.м.н., нейрохирург высшей категории, зав. отделением нейрохирургии  
КБ № 1 ФГУ ЮОМЦ ФМБА России, Ростов-на-Дону.  
Тел.: 8-918-553-80-68, e-mail: airapetov@aanet.ru