

УДК 616.441-006.6-089:616-036.82:612.018:615.838

ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ГОРМОНАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ КУРОРТНЫХ ФАКТОРОВ

© 2015 В.А. Родионова¹, В.К. Фролков², А.А. Махонин¹, Е.В. Капп¹

¹ Самарский областной клинический онкологический диспансер

² Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии МЗ РФ

Поступила в редакцию 01.04.2015

В статье проведен анализ изучения гормональных и метаболических изменений у больных, оперированных по поводу рака щитовидной железы в восстановительном периоде реабилитации. Представлен опыт коррекции гормональной регуляции метаболических реакций в процессе санаторно-курортного лечения, где доминирующим лечебным фактором были минеральные воды различного физико-химического состава.

Ключевые слова: *рак, щитовидная железа, реабилитация, гормональная регуляция, метаболические реакции, санаторно-курортное лечение, минеральные воды*

Успехи современной онкологии связаны с разработкой новых алгоритмов хирургического, лучевого и химиотерапевтического лечения, однако многие вопросы реабилитации больных после оказания им высокотехнологической специализированной медицинской помощи остаются нерешенными. В особой мере это относится к гормонально зависимым онкологическим заболеваниям, поскольку после резекции эндокринной железы, вовлеченной в патологический процесс, развиваются значительные изменения системного характера, которые, в первую очередь, проявляются в нарушении метаболических реакций [1]. Заместительная терапия далеко не всегда компенсирует «выпадающее звено» гормонального регуляторного контура и в принципе не предполагает коррекции всего ансамбля общеорганизменного контроля обмена веществ и энергии. Вместе с тем, никто не станет отрицать важную роль саногенетических реакций в процессах восстановления организма больного

и при этом также не вызывает сомнений, что саногенез требует адекватного энергетического обеспечения, которое достигается трансформацией углеводов и липидов в универсальный энергетический субстрат – АТФ [2]. С другой стороны известно, что некоторые природные физические факторы, в частности, питьевые минеральные воды, обладают значимым биологическим потенциалом в плане активизации гормонального обеспечения обмена веществ [3, 4]. Более того, поскольку минеральные воды при внутреннем применении оказывают стимулирующее влияние на проксимальные отделы желудочно-кишечного тракта, в ответную реакцию организма включаются многочисленные гормоны и гормоноподобные вещества АПУД-системы [5, 6], что может объяснить выраженную поливалентность минеральных вод при лечении различных заболеваний. Исходя из того, что влияние минеральных вод на индукцию гормонов и их участие в регуляции метаболических реакций определяется физико-химическим составом воды, представляет теоретический и практический интерес изучить возможность применения минеральных вод различного состава в комплексной терапии больных, оперированных по поводу рака щитовидной железы (РЩЖ), с целью более эффективной коррекции гормонального статуса, метаболических нарушений и улучшения качества жизни.

Родионова Виолетта Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением функциональной диагностики. E-mail: vita800@yandex.ru

Фролков Валерий Константинович, доктор биологических наук, профессор, руководитель отдела биомедицинских исследований. E-mail: fvk49@mail.ru

Махонин Александр Александрович, заведующий отделением отухали головы и шеи. E-mail: mahonin1968@gmail.com

Капп Евгений Владимирович, врач функциональной диагностики. E-mail: ekapp1@list.ru

Цель исследования: изучение динамики гормональной регуляции метаболических реакций у больных, оперированных по поводу РЩЖ, в процессе их санаторно-курортного лечения, где одним из основных лечебных факторов были минеральные воды различного физико-химического состава.

Материалы и методы: Исследования проведены при участии 120 больных (18 мужчин, 102 женщины) среднего возраста $44 \pm 1,2$ года в восстановительном периоде (через 6-12 месяцев) после радикального оперативного лечения (гемитиреоидэктомия, тиреоидэктомия, тиреоидэктомия с лимфодиссекцией) дифференцированного РЩЖ T1-3 N0-1 M0. Базовая терапия включала супрессивную гормонотерапию. Использовались дозы L-тироксина от 2,4 до 2,8 мкг/кг/сут в зависимости от объема операции, возраста больного, наличия сопутствующей кардиальной патологии. Средние дозы L-тироксина после гемитиреоидэктомии, как правило, составляли 50-75 мкг в сутки, после тотальной тиреоидэктомии - 100-175 мкг в сутки. На фоне базовой терапии через 6-12 месяцев после оперативного лечения больные проходили санаторно-курортное лечение на курортах Кавказских Минеральных Вод (г. Ессентуки), Краснодарского края (п. Архипо-Осиповка) в осенне-зимнее время, а также в Самарской области. Группа 1 (n=23) лечились в г. Ессентуки и получали минеральную воду «Ессентуки новая» (гидрокарбонатно-сульфатно-хлоридная натриевая вода с минерализацией 4,6 г/л). Группа 2 (n=24) также лечились в г. Ессентуки, но получали минеральную воду «Ессентуки №4» (гидрокарбонатно-хлоридная натриевая вода с минерализацией 8,0 г/л). Группа 3 (n=24) лечились в Санаторном комплексе «Вулан» и получали минеральную воду «Горячий ключ» (гидрокарбонатно-натриевая вода с минерализацией 1,5–2,7 мг/дм³). Группа 4 (n=24) лечились в санатории Самарской области и получали минеральную воду «Донат магния» (гидрокарбонатно-сульфатно-хлоридная кальциево-магниевая вода с минерализацией 13,0 г/л). Группа 5 (n=25) не получали курортного лечения и в восстановительном периоде находились в Самарской области. Минеральную воду больные получали на 20-30 минут до еды комнатной температурой в количестве 200-250 мл.

У всех пациентов до и после курортного лечения (длительность которого составляла 21 день) в крови натошак определялись следующие показатели: общий анализ крови, определение концентрации тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина, кортизола, инсулина, адренотропного гормона унифицированными РИФ методами, рекомендованными ВОЗ;

биохимический анализ крови: в том числе, определение глюкозы, общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов с помощью тест-наборов на биохимическом полианализаторе (Stat Fax 1904+, США); параметры белкового обмена в крови (общий белок, альбумин, креатинин), а также концентрация в крови тиреоглобулина, антител к тиреопероксидазе и к тиреоглобулину. Для интегральной оценки состояния липидного и углеводного обмена применялся расчет соответственно коэффициента атерогенности и индекса инсулиновой резистентности. Для оценки нормальных значений исследуемых параметров были привлечены 22 практически здоровых добровольца (4 мужчин, 18 женщин) средним возрастом $42 \pm 2,6$ года.

Материалы и обсуждение. На первом этапе исследований нами было проанализировано состояние углеводного, липидного и белкового обмена, а также гормональных параметров, у больных в восстановительном периоде после хирургического лечения РЩЖ. Установлено, что у этих пациентов регистрируются весьма существенные изменения в различных функциональных системах, контролирующих метаболические реакции (табл. 1).

Во-первых, значительно усилилась активность атерогенных факторов: концентрация общего холестерина в крови превышала нормальные значения на 43,7%, что на фоне снижения уровня липопротеидов высокой плотности обеспечило высокие значения коэффициента атерогенности ($4,23 \pm 0,04$ при соответствующих значениях у здоровых добровольцев $2,12 \pm 0,09$). Повышение уровня триглицеридов было не столь значительно, но, тем не менее, у больных после операции отмечались более высокие значения массы тела, на 13,4% превышающие контрольные значения.

Во-вторых, у пациентов в послеоперационном периоде наблюдались нарушения в системе гликогемеостаза: уровень гликемии натощак превышал нормальные значения в среднем на 19,4%, а гликемическая кривая при проведении орального глюкозотолерантного теста носила диабетический характер. Так, на 30, 60 и 120 минуты теста уровень глюкозы в крови оперированных больных составлял $9,8 \pm 0,26$; $11,5 \pm 0,41$ и $8,7 \pm 0,30$ ммоль/л, тогда как у здоровых добровольцев соответственно $5,7 \pm 0,34$; $6,3 \pm 0,48$ и $5,2 \pm 0,29$ ммоль/л.

В-третьих, выявлено, что нарушения белкового обмена были выражены в минимальной степени (отклонение от контрольных значений составляло от 2 до 9%).

Таблица 1. Гормональная регуляция метаболических реакций у больных, прооперированных по поводу РЩЖ в восстановительном периоде

Показатель	Здоровые добровольцы	Больные после операции в восстановительном периоде
индекс массы тела	26,8±0,44	30,4±0,18**
глюкоза, ммоль/л	4,89±0,24	5,79±0,08**
холестерин, ммоль/л	4,12±0,17	5,92±0,06***
ЛПВП, ммоль/л	1,32±0,08	1,13±0,03*
триглицериды	1,82±0,12	1,98±0,05
общий белок, г/л	72,0±1,85	73,4±0,84
альбумин, г/л	43,0±1,24	47,0±0,61*
креатинин, г/л	85,3±1,91	85,4±0,79
инсулин, мкЕ/мл	9,82±0,37	19,9±0,17***
кортизол, нмоль/л	275±18,9	426±10,5***
АКТГ, пг/мл	22,3±0,42	15,4±0,21***
трийодтиронин, нмоль/л	1,99±0,09	1,86±0,05
тироксин, нмоль/л	14,5±0,37	20,7±0,29***
тиреотропный гормон, мкМЕ/мл	1,44±0,09	1,46±0,06
тиреоглобулин	2,35±0,19	0,88±0,04***
антитела к тиреопероксидазе	0,04±0,01	8,93±0,17***
антитела к тиреоглобулину	0,02±0,01	8,54±0,25***

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

В-четвертых, весьма значительные изменения фиксировались в гормональной системе. По сравнению с соответствующими показателями здоровых добровольцев, у больных в послеоперационном периоде практически в 2 раза была выше концентрация инсулина в крови, кортизола – на 54,9%, при этом уровень АКТГ был ниже на 31%. Особо следует отметить, что, несмотря на удаление щитовидной железы, на фоне гормонотерапии в минимальной степени отмечалось изменение в секреции трийодтиронина и тиреотропного гормона на фоне достаточно высоких значений уровня тирокина. Впрочем, о наличии патологических проблем в системе тиреоидных гормонов свидетельствовали высокие значения тиреоглобулина в крови и значительное повышение антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе.

Таким образом, есть основания полагать, что восстановительный период после резекции щитовидной железы характеризуется более значительными изменениями в липидном и углеводном обмене и их гормональной регуляции, чем в метаболизме белка. В этой связи обратим внимание на еще одно важное обстоятельство. Инсулин реализует свой потенциал в оптимизации обмена углеводов через рецепторы на клеточной мембране, и если по какой-либо причине гормонально-рецепторное взаимодействие нарушено, развивается гиперинсулинемия, которая малоэффективна в системе гликогомеостаза, но чрезвычайно активна в плане атерогенности и синтеза триглицеридов. Резистентность к

инсулину провоцирует развитие метаболического синдрома, который, как известно, лежит в основе очень многих соматических заболеваний, в том числе и за счет нарушений привычного алгоритма генерации АТФ. Это, в свою очередь, создает неблагоприятный фон для развития саногенетических процессов вследствие энергетического голода органов и тканей, принимающих участие в патологических реакциях. Примечательно, что и в наших исследованиях было выявлено, что у больных в послеоперационном периоде значения индекса инсулиновой резистентности были значительно выше, чем у здоровых добровольцев: соответствующие значения составили $5,12 \pm 0,09$ и $2,13 \pm 0,17$ ($p < 0,001$).

Тем не менее, в организме больных, перенесших резекцию щитовидной железы, формируются адаптационно-компенсаторные процессы и, на наш взгляд, существенная роль принадлежит кортизолу. Этот гормон многолик и его могут относить как к гормонам стресса, так и к гормонам адаптации. В нашем случае есть некоторые основания полагать, что в послеоперационном периоде превалирует компенсаторные потенции глюкокортикоидов, поскольку стрессорный компонент хирургического лечения в восстановительном периоде либо проявляется в минимальной степени, либо отсутствует вообще. О справедливости этой гипотезы свидетельствуют минимальные значения у оперированных больных другого, еще более значимого для стресса гормона – АКТГ (см. табл. 1). Наконец, общеизвестно, что при стрессе, как правило,

тормозится индукция инсулина, чего мы также не наблюдали в наших исследованиях.

Из вышесказанного можно сделать предварительный вывод о том, что в восстановительном периоде после хирургического лечения РЦЖ в организме больного формируется каскад пато- и саногенетических реакций, при этом энергетическое обеспечение последних вследствие развивающегося метаболического синдрома малоэффективно.

Все это послужило основанием для проведения второй части исследований, в которых были предприняты попытки использовать лечебный потенциал природных факторов, в частности, питьевых минеральных вод, эффективность которых в плане регресса метаболического синдрома убедительно доказана в научных работах последних 10 лет [4, 7-10]. Мы отдавали себе отчет, что лечение на различных курортах имеет свою специфику, однако ведущими факторами, как правило, была бальнеотерапия и климатические факторы. В нашем случае пациенты находились на курортах Северного Кавказа, которых объединял климат предгорья, но питьевые минеральные воды были принципиально разного состава, тогда как пациенты в Самарской области получали в качестве природного фактора только минеральную воду с очень высоким содержанием иона магния (более 1 г в литре). В этих условиях на первое место выступала гипотеза о принципиальной возможности применения курортного этапа в реабилитации больных, оперированных по поводу РЦЖ, в восстановительном периоде с предварительной оценкой возможных различий в лечебных эффектах внутреннего приема минеральных вод разного состава.

При проведении исследований по эффективности лечения послеоперационных осложнений было установлено несколько важных факторов, имеющих существенное теоретическое и практическое значение для восстановительной медицины. Практически у всех больных, вне зависимости от специфики курортного лечения, улучшались параметры углеводного и липидного обмена, оптимизировалась гормональная регуляция метаболических реакций, при этом эффективность базовой терапии была сравнительно ниже (табл. 2). Так, из 19 параметров, характеризующих метаболические процессы, у пациентов группы сравнения изменились только 5, тогда как у больных после лечения на курорте таких параметров было 13-15. Весьма существенно изменялись коэффициент атерогенности и индекс инсулинорезистентности, положительная динамика которых под влиянием факторов курорта была выражена в максимальной степени, хотя в условиях курорта «Горячий ключ»

изменение этих параметров было не столь выражено, превышая соответствующие значения у пациентов контрольной группы (рис. 1а, 1б).

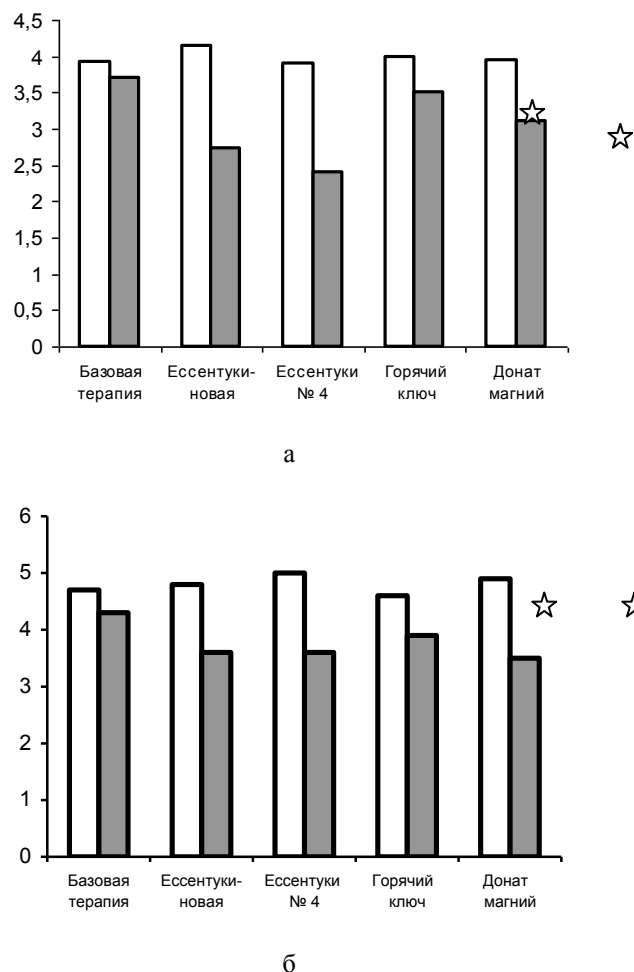


Рис. 1. Динамика коэффициента атерогенности (а) и индекса инсулиновой резистентности (б) у оперированных больных после реабилитации с применением курортных факторов (белые столбики – до лечения, темные – после лечения; звездочкой обозначены достоверные изменения)

Динамика параметров белкового обмена (повышение уровня в крови альбумина и снижение креатинина) отмечалась только в группе пациентов, получавших «Горячий ключ». Динамика гормональной секреции характеризовалась снижением секреции инсулина и кортизола, более всего выраженным у пациентов, получавших минеральные воды «Эссентуки № 4» и «Донат магния». Подчеркнем, что уменьшение продукции этих гормонов коррелировало с уменьшением индекса массы тела – коэффициент корреляции варьировал от +0,49 до +0,64. За исключением больных, получавших воду «Эссентуки новая», у всех остальных уменьшался уровень АКТГ, что свидетельствует об уменьшении роли стрессорного компонента в ответных реакциях организма на послеоперационные осложнения.

Наибольшие изменения в тиреоидной функции выявлялись у больных, принимавших минеральные воды «Горячий ключ» и «Донат магния». Механизмы этого феномена пока не ясны,

поскольку не ассоциируются с какими-либо особенностями физико-химического состава этих минеральных вод.

Таблица 2. Динамика метаболических показателей и секреции гормонов в процессе медицинской реабилитации больных, оперированных по поводу РЩЖ в восстановительном периоде

Показатели	Базовая терапия и СКЛ с мин.водой «Ессентуки новая» (n=23)		Базовая терапия и СКЛ с мин.водой «Ессентуки № 4» (n=24)		Базовая терапия и СКЛ с мин.водой «Горячий ключ» (n=24)		Базовая терапия и СКЛ с мин.водой «Донат магний» (n=24)	
индекс массы тела	29,9±0,26	28,8±0,25	31,2±0,28	29,0±0,26*	30,9±0,27	29,5±0,26	30,3±0,26	28,0±0,25*
глюкоза, ммоль/л	5,76±0,07	5,47±0,06*	5,87±0,08	5,01±0,05*	5,74±0,07	5,19±0,05*	5,76±0,07	4,62±0,04*
холестерин, ммоль/л	5,71±0,07	4,68±0,05*	5,48±0,06	4,16±0,05*	5,89±0,07	5,49±0,05*	6,01±0,08	5,07±0,05*
ЛПВП, ммоль/л	1,11±0,03	1,25±0,04*	1,12±0,04	1,22±0,05	1,18±0,04	1,22±0,05	1,21±0,04	1,24±0,06
триглицериды	1,69±0,04	1,42±0,03*	1,86±0,05	1,65±0,03*	1,99±0,05	1,82±0,04	1,83±0,04	1,44±0,03*
общий белок, г/л	72,5±0,75	73,1±0,79	73,2±0,72	75,3±0,84	74,0±0,82	75,1±0,88	74,8±0,69	76,0±0,73
альбумин, г/л	46,4±0,59	47,7±0,67	46,9±0,64	46,2±0,66	46,7±0,62	51,3±0,75*	46,9±0,59	47,4±0,67
креатинин, г/л	85,9±0,91	84,7±0,88	85,0±0,76	83,4±0,71	85,7±0,75	81,8±0,69*	84,0±0,65	82,8±0,57
инсулин, мкЕ/мл	18,7±0,41	17,1±0,38*	19,2±0,42	16,2±0,27*	18,8±0,38	17,5±0,26*	19,1±0,42	17,2±0,29*
кортизол, нмоль/л	449±19,2	391±15,6*	430±17,3	352±13,9*	437±17,5	395±14,1*	441±17,7	369±11,8*
АКТГ, пг/мл	15,3±0,24	15,1±0,22	14,6±0,18	14,0±0,17*	14,9±0,18	13,5±0,16*	14,5±0,16	13,3±0,15*
трийодтиронин, нмоль/л	2,03±0,07	1,92±0,06	1,98±0,06	1,85±0,05	1,89±0,06	1,61±0,05*	1,75±0,05	1,60±0,04*
тироксин, нмоль/л	21,5±0,24	22,0±0,26	20,6±0,21	21,2±0,23	19,5±0,20	22,7±0,24*	19,8±0,18	20,5±0,18
тиреотропный гормон, мкМЕ/мл	1,44±0,05	1,63±0,06*	1,27±0,04	0,88±0,03*	1,25±0,05	1,87±0,08*	1,62±0,06	1,29±0,05*
тиреоглобулин	0,76±0,05	0,79±0,06	1,03±0,06	1,32±0,08*	0,89±0,05	1,56±0,08*	0,95±0,06	1,29±0,05*
антитела к тиреопероксидазе	7,54±0,16	6,42±0,14*	9,05±0,18	6,54±0,15*	10,8±0,21	5,45±0,14*	9,25±0,20	4,07±0,13*
антитела к тиреоглобулину	10,6±0,29	8,40±0,24*	7,68±0,19	8,07±0,20	7,63±0,18	10,8±0,22*	9,28±0,19	8,63±0,17*

Примечание: звездочкой отмечено достоверное изменение параметра в процессе лечения.

Выводы: результаты проведенных нами исследований позволяют сделать вывод о перспективности применения природных факторов курорта в медицинской реабилитации больных после хирургического лечения РЩЖ. Более того, есть некоторые основания полагать, что питьевые минеральные воды могут во многом определить эффективность восстановительного лечения данной категории больных, и выраженность благоприятных изменений зависит от физико-химического состава воды.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Гарин, А.М. Эндокринная терапия и гормонозависимые опухоли. – М.: Триада, 2005. 240 с.
2. Теппермен, Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Дж. Теппермен, Х. Теппермен. – М.: Мир. 1989. 656 с.
3. Фролков, В.К. Общепатологические аспекты нефармакологической коррекции гормональных механизмов пищеварительной системы. Автореф. дис. доктора биол. наук. – М., 1994. 48 с.

4. *Еделев, Д.А.* Система выбора оптимальных режимов применения физических факторов для повышения резервов здоровья. Автореф. дис. доктора мед. наук. – М., 2007. 48 с.
5. *Полушина, Н.Д.* Превентивная курортология (теоретические и прикладные аспекты, перспективы) / *Н.Д. Полушина, В.К. Фролков, Л.А. Ботвинцева.* – Пятигорск, 1997. 225 с.
6. *Фролков, В.К.* Функциональные резервы гликомеостатической системы и их восстановительная коррекция с применением минеральных вод / *В.К. Фролков, И.П. Бобровицкий* // Уфа, 2007. 191 с.
7. *Топурия, Д.И.* Природные и преформированные физические факторы в санаторно-курортной реабилитации у лиц с синдромом инсулинорезистентности. Автореф. дис. доктора мед. наук. – М., 2005. 48 с.
8. *Елизаров, А.Н.* Физические факторы низкогорья в лечении и профилактике метаболического синдрома. Автореф. дис. доктора мед. наук. – М., 2008. 48 с.
9. *Михайленко, Л.В.* Комплексное применение фитотерапии и минеральных вод для коррекции метаболического синдрома на этапе санаторно-курортного лечения. Автореф. дис. доктора мед. наук. – М., 2011. 48 с.
10. *Пугина, Е.А.* Оптимизация регуляции углеводного и липидного обмена с применением магнийсодержащих минеральных вод. Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2006. 24 с.

POSSIBILITY OF CORRECTION OF METABOLIC REACTIONS HORMONAL REGULATION AT PATIENTS, OPERATED CONCERNING THE THYROID CANCER, IN THE CONDITIONS OF RESORT FACTORS IMPACT

© 2015 V.A. Rodionova¹, V.K. Frolkov², A.A. Makhonin¹, E.V. Kapp¹

¹ Samara Regional Clinical Oncology Center

² Russian Scientific Center of Medical Rehabilitation and Balneology

In article the analysis of studying the hormonal and metabolic changes at patients, operated concerning thyroid cancer in the recovery period of rehabilitation is carried out. Experience of correction the hormonal regulation of metabolic reactions in the course of sanatorium treatment where mineral waters of various physical and chemical structure were the dominating medical factor is presented.

Key words: cancer, thyroid gland, rehabilitation, hormonal regulation, metabolic reactions, sanatorium treatment, mineral waters

Violetta Rodionova, Candidate of Medicine, Head of the Functional Diagnostics Department. E-mail: vita800@yandex.ru

Valeriy Frolkov, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Biomedical Researches Department. E-mail: fvk49@mail.ru

Alexander Makhonin, Head of the Head and Neck Tumors Department. E-mail: mahonin1968@gmail.com

Evgeniy Kapp, Physician of Functional Diagnostics. E-mail: ekapp1@list.ru