



# Гипофизарно-надпочечниковые функции после тотальной гастрэктомии

Н.Г. Ломтев, Р.З. Юлдошев\*

Национальный центр онкологии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек;

\*кафедра онкологии ТГМУ им.Абуали ибни Сино, Душанбе

У 187 больных раком желудка до и в различные сроки после гастрэктомии исследована секреция АКТГ, кортизола и альдостерона. Показано, что повышение уровня кортизола является индикатором интенсивности гормонального стресса и до операции наблюдается при прогрессировании рака желудка, а после гастрэктомии – при выраженных явлениях агастральной дистрофии. Снижение минералокортикоидной функции коры надпочечников в отдалённые сроки после гастрэктомии позволяет предположить выпадение эндокринной функции желудка, стимулирующей секрецию этого гормона.

**Ключевые слова:** рак желудка, гастрэктомия, АКТГ, кортизол, альдостерон

**Актуальность.** Рак желудка является одним из наиболее распространённых онкологических заболеваний в СНГ и в мире [1]. Несмотря на успехи в понимании существа болезни и применении новых таргетных средств лечения заболевания, единственным радикальным методом лечения рака желудка пока остаётся хирургический. Стандартными и наиболее распространёнными радикальными оперативными вмешательствами являются различные варианты гастрэктомии с объёмом лимфодиссекции D2. Удельный вес гастрэктомии колеблется в пределах 60-70%, резекции проксимального и дистального отделов желудка выполняются реже [2,3]. Удаление желудка становится причиной появления различных постгастрорезекционных расстройств, в том числе и эндокринных.

**Цель исследования** заключалась в исследовании изменений в гормональной системе гипофиз-надпочечники до- и после удаления желудка

**Материал и методы.** Всего обследовано 187 больных раком желудка, из них до операции 94, в ранние и отдалённые до 5 и более лет сроки после гастрэктомии – 93, а также 38 мужчин контрольной группы того же возрастного диапазона. У них в крови был исследован базальный уровень АКТГ, кортизола, альдостерона. Уровень кортизола исследовали также в условиях метаболической пробы с внутривенным введением глюкозы из расчёта 0,33 г/кг. Проба была проведена до операции у 12 больных, в отдалённые сроки после – у 13 больных, а также у 16 лиц контрольной группы. Образцы крови для исследования

получали пункцией локтевой вены. Максимальный срок хранения сыворотки до проведения анализа не превышал трёх месяцев.

При выполнении радиоиммунохимического тестирования использовали коммерческие наборы АСТНК-PR, AIDOSTK-125I, CORTCTK-125I (CIS, Франция) для определения АКТГ, кортизола и альдостерона. Радиометрию проводили на автоматическом γ-счётчике "Clini Gamma-1272" (LKB-Wallac, Швеция). В процессе тестирования выполняли необходимые требования контроля качества.

**Результаты и их обсуждение.** При анализе базального уровня АКТГ, кортизола, альдостерона и факторов заболевания было обнаружено, что наиболее значимое воздействие на содержание гормонов системы гипофиз-кора надпочечников оказывала распространённость опухолевого процесса. У больных раком желудка наблюдалась реципрокная зависимость концентрации АКТГ от уровня гормонов коры надпочечников (табл.1). У больных с II-III стадией заболевания выявлено достоверное увеличение концентрации АКТГ. Уровень гормона у больных в IV стадии заболевания был снижен до значений контрольной группы. При этом концентрация кортизола и альдостерона у больных во II-III стадии имела только тенденцию к повышению, но достоверно повышалась у больных IV стадии заболевания.

Анализ факторов, характеризующих прогрессирование опухолевого процесса, в том числе метастазирования рака желудка в лимфоузлы, паренхиматозные органы (печень), диссеминацию по брюшине, не

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ АКТГ, КОРТИЗОЛА И АЛЬДОСТЕРОНА В КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Группа	АКТГ		Кортизол		Альдостерон	
	n	пмоль/л	n	пмоль/л	n	пмоль/л
Контрольная	38	13,8±2,1	48	390,2±26,1	35	207,4±22,4
II-III стадия	47	21,9±2,6 p>0,01	50	452,6±22,5 p>0,05	41	240,2±20,8 p>0,05
IV стадия	47	11,2±1,0 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001	54	663,4±54,5 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	48	278,4±23,9 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05

Примечание: p – в сравнении с контрольной группой; p<sub>1</sub> – в сравнении с группой больных II-III стадией

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ АКТГ, КОРТИЗОЛА И АЛЬДОСТЕРОНА В КРОВИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ГАСТРЭКТОМИИ

Группа	АКТГ		Кортизол		Альдостерон	
	n	пмоль/л	n	пмоль/л	n	пмоль/л
Контрольная	38	13,8±2,1	48	390,2±26,1	35	207,4±22,4
До операции (II-III ст.)	47	21,9±2,6 p<0,05	50	452,6±22,5 p>0,05	41	240,2±20,8 p>0,05
Через 14-30 суток	35	13,7±1,7 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,01	31	443,3±24,2 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05	37	195,0±14,9 p>0,05 p <sub>1</sub> >0,05
2-12 мес.	25	10,3±1,4 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	33	616,2±56,7 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01	15	115,8±16,8 p<0,01 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01
1-5 лет	28	8,9±1,0 p>0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	37	631,9±51,6 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	24	105,4±20,8 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
5 и более лет	15	7,6±1,5 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	15	547,9±46,3 p<0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	14	101,9±13,2 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05

Примечание: p – в сравнении с контрольной группой; p<sub>1</sub> – в сравнении с группой до операции; p<sub>2</sub> – в сравнении с предыдущей группой

выявил статистически достоверных различий между этими группами больных.

Результаты определения спонтанной секреции АКТГ и основных гормонов коры надпочечников после гастрэктомии представлены в таблице 2. Через 14-30 суток после гастрэктомии содержание кортизола и альдостерона существенно не изменялось по сравнению с дооперационным и находилось на одном уровне с контрольной группой. Вместе с тем наблюдалось понижение концентрации АКТГ, уровень которого постепенно снижался и в отдаленные сроки после операции, достигая значимых различий по сравнению с показателями здоровых лиц, спустя 5 и более лет после гастрэктомии. Через 2 месяца с момента операции и в дальнейшем наблюдалось достоверное увеличение базальной концентрации

кортизола при одновременном снижении содержания альдостерона.

Сопоставление корреляционных взаимоотношений базальной секреции гормонов системы гипофиз-надпочечники показало, что в отдаленном послеоперационном периоде отмечалось усиление корреляционных связей с максимумом в сроки 2-12 месяцев. Так, если корреляционная связь между кортизолом и АКТГ гипофиза была достаточно сильной и отрицательной ( $r=-0,66$ ;  $p<0,05$ ), то между альдостероном и АКТГ была сильной и положительной ( $r=+0,72$ ;  $p<0,05$ ). Такое соотношение было устойчивым и сохранялось в более отдаленные сроки после гастрэктомии. Характер изменения базальной секреции гормонов системы гипофиз-кора надпочечников, с одной стороны, указывал на сохранность механизма



обратной связи, по которому высокие концентрации кортизола ингибируют секрецию АКТГ гипофизом, а с другой – на депрессию минералокортикоидной функции надпочечников.

Таким образом, усиление глюкокортикоидной функции в отдалённом послеоперационном периоде сочеталось со снижением минералокортикоидной функции надпочечников.

Состояние больных в отдалённые сроки после гастрэктомии определялось степенью компенсации утраченных функций желудка, возможностями приспособительных реакций со стороны пищеварительных органов и т.д. Поэтому был проведён анализ концентрации гормонов в зависимости от клинических проявлений гастрэктомии. Было найдено, что наиболее высокий уровень кортизола определялся у больных с явлениями выраженной агастральной дистрофии:  $684,4 \pm 54,6$  нмоль/л, против  $538,6 \pm 46,2$  нмоль/л у больных с лёгкой степенью синдрома. У них же содержание АКТГ было ниже: соответственно  $5,9 \pm 1,7$  против  $11,5 \pm 1,2$  пмоль/л ( $p < 0,05$ ); более низким, но менее значимым было содержание альдостерона –  $126,9 \pm 19,0$  против  $83,6 \pm 14,3$  пмоль/л.

Реципрокный механизм функционирования системы гипофиз-кора надпочечников сохранялся и отражал степень тяжести клинических проявлений полного удаления желудка. Сохранялась также и реактивность коры надпочечников на нагрузку глюкозой. Секреция кортизола была исследована в условиях пробы с в/в введением глюкозы. Реакция коры надпочечников на гипергликемию у больных оказалась более активной, чем у здоровых лиц. Уровень кортизола снижался интенсивнее, амплитуда изменений уровня кортизола у больных была достоверно больше, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ), и к 120 минуте он не отличался от контроля.

Изменения секреции АКТГ и кортизола у больных раком желудка до и после гастрэктомии в целом отражают сохранность реципрокных механизмов, лежащих в основе гипофизарно-надпочечниковых взаимоотношений. Увеличение секреции кортизола при прогрессировании рака желудка до операции и у больных с выраженной агастральной дистрофией в отдалённые сроки после гастрэктомии указывает на состояние хронического стресса. Причины этого явления до и после гастрэктомии различны, но основной, по-видимому, является перераспределение пластических и энергетических ресурсов, на что указывают результаты теста с глюкозой. Наличие сильной положительной корреляции между концентрациями АКТГ и альдостерона делает вероятным

предположение о том, что торможение секреции АКТГ высоким уровнем кортизола приводит к дефициту гипофизарного стимулятора минералокортикоидной функции надпочечников [4]. При этом следует отметить, что некоторое повышение активности ренин-ангиотензиновой системы, наблюдаемое в ранние сроки после гастрэктомии недостаточно для адекватного усиления секреции альдостерона корой надпочечников в отдалённом периоде [5]. Другой причиной гипоальдостеронемии может быть дефицит гормонов пищеварительного тракта, в частности гастрин [6] и холецистокинина, которые способны стимулировать минералокортикоидную функцию коры надпочечников через специфические рецепторы [7]. Феномен гипоальдостеронемии, по-видимому, играет существенную роль в генезе некоторых постгастрэктомических расстройств, в частности нарушений регуляции объёма крови, внеклеточной жидкости и гемодинамики [8,9].

Таким образом, повышение уровня кортизола при прогрессировании рака желудка до операции и после гастрэктомии является индикатором интенсивности гормонального стресса. Снижение минералокортикоидной функции коры надпочечников в отдалённые сроки после гастрэктомии позволяет предположить выпадение эндокринной функции желудка, стимулирующей секрецию этого гормона.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 / М.И.Давыдов, Е.М.Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - 2009. - Т. 20. - №3(77), прил. 1. - С. 52-53.
2. Давыдов М.И. Рак проксимального отдела желудка: современная классификация, тактика хирургического лечения, факторы прогноза / М.И.Давыдов, М.Д.Тер-Ованесов // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16. - № 13. – С. 914-921.
3. Gastric cancer: surgery in 2011 / K. Ott, F. Lordick, S. Blank, M. Büchler // Langenbecks Arch Surg. – 2011.- V.396(6). – P.743-758.
4. Williams G.H. Надпочечные проявления системных заболеваний / G.H.Williams // Эндокринные проявления системных заболеваний / Под ред. Д.Федермана/ - М.: Медицина. -1982. - С. 109-135.
5. Беспалов И.И. Радиоиммунологическое исследование активности ренина в плазме больных раком желудка до и в различные сроки после гастрэктомии / И.И.Беспалов, Н.Г. Ломтев // Эпидемиология, диагностика и лечение опухолей



- внутренних локализаций. Тр. Кирг. НИИ онкологии и радиологии. - Фрунзе. - 1982. - С. 77-80.
6. Jiang X. Basal and postprandial serum levels of gastrin in normotensive and hypertensive adults / X.Jiang [et al.] // Clin Exp Hypertens. - 2013; 35(1). – P.74-8.
  7. Mazzocchi G. Cholecystokinin (CCK) stimulates aldosterone secretion from human adrenocortical cells via CCK2 receptors coupled to the adenylatecyclase/protein kinase A signaling cascade / G. Mazzocchi [et al.] // ClinEndocrinolMetab.– 2004; 89 (3). – P.1277-84
  8. Маят В.С. Резекция желудка и гастрэктомия / В.С.Маят [и др.]. - М.: Медицина. - 1975. - 367 с.
  9. Орехова Э.Ф. Изменение объёма циркулирующей крови у больных после гастрэктомии по поводу рака: автореф. ... дис. канд. мед. наук / Э.Ф.Орехова. - М. - 1980. - 18 с.

## Summary

### Pituitary-adrenal activity after total gastrectomy

**N.G. Lomtev, R.Z. Yuldoshev\***

*National Cancer Centre at the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek;*

*\*Chair of Oncology Avicenna TSMU, Dushanbe*

In 187 patients with gastric cancer before and at various times after gastrectomy the secretion of ACTH, cortisol and aldosterone are tested. Increased levels of cortisol is an indicator of the intensity of hormonal stress and before the operation it is observed due to progression of gastric cancer, and after gastrectomy in presence of marked signs of agastral dystrophy. Reduction of mineralocorticoid adrenocortical function at remote after gastrectomy, allowing make assumption about loss of the endocrine function of stomach stimulating the secretion of this hormone.

**Key words:** gastric cancer, gastrectomy, ACTH, cortisol, aldosterone

#### АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Ломтев Николай Герасимович** – старший научный сотрудник радиологического отдела Национального центра онкологии МЗ КР;  
Кыргызстан, Бишкек, ул. Ахунбаева, 92  
E-mail: lomtevng@mail.ru