

ТРАВОЛЕЧЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Лекция №7. Супрессивная терапия опухолей щитовидной железы. Перспективы применения лекарственных растений.

Сущность и эффективность супрессивной терапии, лабораторный контроль и побочные реакции.

Современный этап развития паллиативной помощи онкологическим больным характеризуется поиском новых эффективных методов лечения, лишенных побочных эффектов [5].

Одним из таких методов является фитотерапия, особенности применения которой даны в Методических рекомендациях МЗ РФ № 2000/63 [3].

Узловые заболевания щитовидной железы весьма распространены в популяции. Так, если пальпируемые узлы обнаруживаются в среднем у 6% населения, то при проведении ультразвукового скрининга этот процент возрастает до 67! [33]. Эта цифра отражает сумму как доброкачественных, так и злокачественных новообразований. Последние, в свою очередь, составляют около 5% от всех выявляемых узлов [1, 33]. Разные формы злокачественных новообразований составляют около 1% всех онкологических болезней, 3 человека на 100000 населения в год.

Эмпирический опыт народной медицины в отношении лекарственных растений и их применения для лечения узловых заболеваний щитовидной железы весьма богат устоявшимися рецептами и прописями. Возможности современной науки позволяют раскрыть терапевтические механизмы растений и отработать четкие показания и противопоказания к их применению в рутинной практике фитотерапевта, в том числе в комплексе мероприятий паллиативной помощи больным раком щитовидной железы. Ключевым моментом патогенеза узловых заболеваний щитовидной железы принято считать стимуляцию клеток опухоли тиреотропным гормоном гипофиза. Данный факт изучен на экспериментальных моделях. Так, было обнаружено наличие рецепторов к ТТГ на клетках дифференцированных карцином щитовидной железы. Стимуляция данных рецепторов посредством ТТГ приводит к повышению активности внутриклеточной аденилатциклазы в злокачественных клетках [16].

Добавление ТТГ к культуре клеток доброкачественных узлов щитовидной железы приводило к реорганизации фолликулярных структур и угнетало синтез белка в них. Наоборот, клеточные дериваты карцином щитовидной железы не перестраивались в монослое, и синтез белка в них не подавлялся [22].

На основании этого был предложен и активно применяется метод так называемой супрессивной терапии (СТ). Цель ее – подавить выработку ТТГ в гипофизе. Для достижения данного эффекта применяются высокие дозы тироидных гормонов (в большинстве случаев L - тироксин), влияние которых на гипофиз реализуется путем отрицательной обратной связи.

Эффективность СТ в отношении эутироидных доброкачественных узлов, развившихся на фоне недостаточности йода, составляет 80%, из которых 50-60% регрессируют полностью и 15-20% частично. Узлы уменьшаются обычно за 4-6 месяцев.

Иначе выглядит ситуация, когда дефицита йода нет, и в качестве причинных факторов предполагаются тиреотропные антитела, факторы роста и прочее. Эффект СТ появляется только у 50% больных с регрессом узлов на 20% от их сонографического объема [11, 12]. В проспективном рандомизированном плацебо – контролируемом исследовании с метаанализом в отношении коллоидных узлов было показано, что регресс достигается у 17% пациентов, и еще у 10% останавливается рост узла [35].

СТ, проведенная больным с фолликулярной аденомой в послеоперационном периоде в течение 6 месяцев не дала отчетливых отличий в результатах по отношению к нелеченной группе больных [23].

Опыт лечения больных раком щитовидной железы, осложненным отдаленными метастазами, когда хирургическое лечение отходит на второй план и выполняется, в основном, субтотальная резекция, показывает, что СТ приводит к снижению смертности [14]. Подавление ТТГ до неопределимых величин приводит к статистически достоверному сокращению процента рецидивирования рака щитовидной железы в послеоперационном периоде, и, как следствие, увеличению продолжительности жизни. В мультивариативном анализе было показано, что эффективность СТ не зависит от возраста, пола, гистологического варианта опухоли и даже стадии метастазирования [28]. В проспективном рандомизированном исследовании в группе из 431 пациента с пальпируемыми узлами, кому проводилась радиотерапия на область головы и шеи, изучался возможный ответ на СТ и необходимость хирургического лечения у тех больных, кто такого ответа не проявлял. Полный ответ на СТ был достигнут после операции через 6 месяцев СТ у 18,3% больных, и еще у 26% пациентов в период от 7 до 12 месяцев. У 20% пациентов узлы полностью исчезли в период от года до двух [30]. Основным критерием достаточности СТ служит уровень ТТГ в крови. Считается, что при эутироидном состоянии, в том числе на заместительной терапии, ТТГ должен находиться в пределах от 0,5 до 1,5 мкМЕ/мл.

О достаточности СТ говорят, когда ТТГ подавлен до 0,1 - 0,3 мкМЕ/мл и ниже. В некоторых ситуациях с высоким риском рецидива опухоли рекомендуется достигать уровня ТТГ 0,05 мкМЕ/мл и ниже [25, 28]. Уровень супрессии ТТГ при доброкачественных узлах не так важен. Подавление ТТГ до 0,01 и 0,4-0,6 мкМЕ/мл приводило к одинаковым терапевтическим эффектам [20].

Необходимость проведения высокодозной СТ L-тироксина в течение длительного времени (нередко пожизненно) обуславливает частое возникновение побочных реакций, снижение качества жизни и, как следствие, отказ пациентов от дальнейшего приема.

Побочные эффекты СТ связаны с гипертиреозом, закономерно возникающим вследствие назначения высоких доз тиреоидных гормонов. На настоящий момент накоплен ряд наблюдений [9, 10, 19, 21, 24, 29, 32], позволяющих выделить две группы осложнений супрессивной терапии.

Во-первых, это кардиоваскулярные нарушения – нарушения сердечного ритма (тахикардия, экстрасистолия), повышение АД, диастолическая дисфункция (увеличение времени изометрической релаксации, снижение скорости раннего диастолического наполнения, увеличение позднего диастолического наполнения) [15] и гипертрофия отделов сердца [19, 21], понижение толерантности к физическим нагрузкам [9, 10]. Причина – увеличение экспрессии адренорецепторов на мембранах клеток миокарда, сосудов и проч., а также дистоническое состояние вегетативной регуляции функций сердечно-сосудистой системы. Некоторые авторы [31] указывают, что такие изменения минимальны даже в случае долговременного лечения.

Во-вторых, это остеопороз, механизм которого заключается в изменении функциональной активности остеокластов и остеобластов под действием высоких доз тироксина. Наиболее подвержены такому влиянию оказались женщины в пре- и постменопаузе, а также дети [24, 29, 32].

Пациенты, получающие СТ L-тироксина, имеют более высокие показатели остеопротегерина, щелочной фосфатазы, остеокальцина и C – телопептидов коллагена типа 1 (CrossLaps) в крови, коррелирующие с более низкой плотностью костной ткани, относительно группы наблюдения (без СТ). Данные изменения больше выражены у женщин в постменопаузе, чем в пременопаузе [24]. В то же время, назначение рекомбинантного ТТГ приводит к восстановлению нормальных показателей щелочной фосфатазы [27].

Впрочем, взаимосвязь остеопороза с высокодозной супрессивной терапией еще дискутируется, а некоторыми авторами отвергается вовсе [17, 26].

Лекарственные растения

На настоящий момент накоплен целый ряд экспериментальных данных, позволяющих оценить некоторые лекарственные растения на предмет проведения ими супрессивной терапии.

Классификация

Все растения, пригодные для этой цели, в зависимости от механизма их действия и химического состава, могут быть разделены на две группы:

1. Травы, содержащие дийодтирозин (ДИТ).
2. Травы, содержащие полифенолы, производные кофейной кислоты.

Группа I

Механизм действия растений первой группы по своей сути повторяет эффект традиционной СТ, реализуемой посредством тироидных гормонов. Объясняется это тем, что ДИТ, хоть и не обладает собственной гормональной активностью, все же воспринимается гипофизом, как регулятор с супрессивными свойствами. Данный факт давно и хорошо изучен, очищенный препарат ДИТ до недавнего времени использовался в комбинированном лечении диффузного токсического зоба с целью предотвращения зобогенного эффекта тиамазола [4].

Отсутствие у ДИТ собственной гормональной активности позволяет нам надеяться, что при проведении им супрессивной терапии мы сможем избежать побочных эффектов гормонозависимого плана.

Растения, содержащие ДИТ, представлены как фармакопейными травами (ламинария сахаристая, фукус пузырчатый, цетрария исландская), так и не официальными растениями, используемыми в народной медицине – дрок красильный, жеруха лекарственная, пармелия раскидистая, уснея бородачатая.

Все перечисленные растения обладают массой замечательных лечебных свойств, не относящихся напрямую к теме данного сообщения.

Имеется фактор, существенно ограничивающий применение растений данной группы. Дело в том, что ДИТ в их составе – не единственное соединение йода. В большей степени, чем ДИТ, они содержат простые соединения йода, такие как калия и натрия йодид. Такое соседство было бы кстати при проведении лечения зобной эндемии, в том числе и узловатого зоба. Однако как показали исследования последних лет, большая доля доброкачественных узлов возникает на фоне аутоиммунного тиреоидита, течение которого может усугубляться при приеме препаратов и продуктов питания, богатых йодом. Кроме того, перенасыщение йодом может спровоцировать тиреотоксикоз при многоузловом зобе, до тех пор протекавшем латентно (болезнь Пламмера) [6].

Как мы видим, группа растений, содержащих дийодтирозин, не всегда может применяться без определенной доли риска получить побочные эффекты.

Группа II

Вторая группа растений, давно и прочно вошедших в народную фитотерапию в качестве «золотого стандарта» лечения гормонозависимых опухолей, в подавляющем своем большинстве состоит из представителей семейства Boraginaceae (окопник лекарственный, чернокорень обыкновенный, воробейник лекарственный, синяк обыкновенный, воловик обыкновенный), а также единичных растений из семейств Labiatae (зюзник европейский, черноголовка обыкновенная) и Rosaceae Juss. (лапчатка белая, серебристая).

Указанные растения содержат антигормональные конститuentы, относящиеся к группе фенолкарбоновых кислот (производные кофейной кислоты – розмариновая кислота, коричная и оксикоричная кислоты, эллаговая кислота, литоспермовая кислота и ее соли), а также лютеолин – 7 – гликозид.

Наибольшее внимание уделяется исследованию эффектов литоспермовой кислоты, так как считается, что именно она обладает самыми выдающимися антигормональными свойствами.

Литоспермовая кислота была выделена впервые из воробейника рудерального, по имени которого и получила свое название (*Lithospermum* (лат.) – Воробейник, дословно – «каменное семя», «высушивающий семя»). Произошло это в попытке выделить из воробейника антигонадротропное начало.

В ряде работ, проведенных в конце прошлого века [2, 8], взаимосвязь между антигормональным эффектом воробейника и входящими в его состав полифенолами был наконец, установлена.

В нашем нынешнем контексте весьма интересным выглядит способность литоспермовой кислоты и ее солей прямо подавлять выработку ТТГ гипофизом.

Кроме того, литосперматы связываются с белковой частью молекулы ТТГ, в результате биологическая активность данного гормона в отношении тироцита снижается [8]. Некоторые авторы высказывают мнение, что белковая часть молекулы рецептора ТТГ ответственна за трофику (рост) железы, тогда как углеводная часть – за функцию [6].

В ряде наблюдений было показано способность литосперматов, выделенных из воробейника и зюзника, подавлять активность фермента 5` - монодейодиназы переводящую Т4 в Т3 на периферии (печень, почки, гипофиз). Было доказано, что разновидность фермента, находящаяся в гипофизе, обладает более высокой чувствительностью к регуляторным стимулам, нежели почечная и печеночная дейодиназы. Многие авторы склонны именно в этом видеть причину лабораторной картины возникающей при так называемом субклиническом гипотиреозе – возрастание ТТГ выше нормы без существенного изменения Т3 и Т4 [6].

Такое положение дел позволило предположить, что существует коридор доз экстракта зюзника или воробейника, в котором будет получен только эффект подавления ТТГ без существенного влияния на тироидный фон в целом. Данное предположение отличным образом подтвердилось в работе **Winterhoff H.** с соавторами [34]. Ими было показано, что после единичного введения экстракта зюзника в дозе 200 мг/кг массы тела крысам через 24 часа наступало достоверное подавление ТТГ на 20 % от нормы, в то время как подавление Т3 было минимальным, а уровень Т4 вообще не изменялся. Более высокая доза (1000 мг/кг) вызывала супрессию и ТТГ, и тироидных гормонов (в первую очередь Т3) [рис.1].

Растения данной группы практически не содержат йод, либо содержат его в следовых концентрациях, что является немаловажным условием применения растений для лечения болезней щитовидной железы.

Установлена способность экстрактов зюзника снижать повышенное артериальное давление и устранять тахикардию [7], которые являются основными осложнениями СТ в ее традиционном исполнении L - тироксином. Антигипертензивный эффект зюзника нашел экспериментальное объяснение в виде подавления ангиотензинпревращающего фермента литоспермовой кислотой [18].

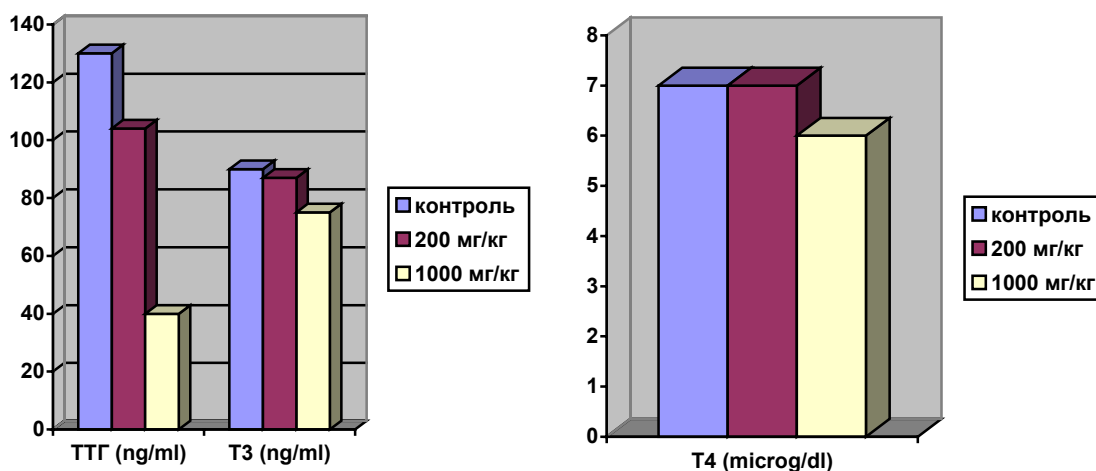


Рис.1. Изменение уровней ТТГ, Т3 и Т4 в сыворотке крыс под действием экстракта Зюзника европейского (по Winterhoff H. с соавт.)

Выводы

Таким образом, на настоящий момент накоплено достаточное количество экспериментальных данных, позволяющих предположить одну из возможных причин эффективности эмпирических народных травяных прописей, применяемых для лечения узловых заболеваний щитовидной железы.

Наличие у зюзника европейского антигипертензионного и антиаритмогенного эффекта делает назначение экстрактов из него для СТ более предпочтительным, нежели тироидные гормоны. В любом случае, комбинация тироидных гормонов и препаратов зюзника привела бы к существенному снижению доз тироксина и, как следствие, нивелированию побочных эффектов СТ.

Мы считаем необходимым дальнейшее доклиническое изучение эффектов растений непосредственно на экспериментальных моделях узловой патологии щитовидной железы, так же как и проведение клинических исследований у данной категории больных.

Литература

1. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. Издание второе, переработанное и дополненное. СПб.: Питер, 2001.
2. Дильман В.М., Кожина И.С., Ключникова Л.А. и др. Исследование свойств и состава воробейника лекарственного. Перспектива использования в онкологии. – *Вопр. онкологии*, 1968, 14. - с. 86-91,
3. Карпеев А.А., Киселева Т.Л., Коршикова Ю.И., Лесиовская Е.Е., Саканян Е.И. Фитотерапия: Методические рекомендации № 2000/63: утв. Минздравом России. – М.: Науч. – практ. центр традиц. мед. и гомеопатии МЗ РФ, 2000.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие по фармакотерапии для врачей. Издание одиннадцатое стереотипное. М.: Медицина, 1988. – т.1, с. 547 – 548.
5. Новиков Г.А., Осипова Н.А., Блинов Н.Н., Прохоров Б.М., Вайсман М.А., Рудой С.В., Константинова М.М. // Паллиативная помощь онкологическим больным. - Пособие для врачей. – М., 2000.- С.16-17.
6. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., под ред. А.М. Зайчика. Эндокринология подростков. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004 – с. 164-165.
7. Ackermann J. Contribution to the treatment of autonomic dystonia with *Lycopus* substances. *Dtsch Med J*. 1959 Aug 20;10:409-11.
8. Aufmkolk M, Amir SM, Kubota K, Ingbar SH The active principles of plant extracts with antithyrotropic activity: oxidation products of derivatives of 3,4-dihydroxycinnamic acid. *Endocrinology*. 1985 May;116(5):1677-86,
9. Biondi B, Fazio S, Carella C, Amato G, Cittadini A, Lupoli G, Sacca L., Bellastella A., Lombardi G. Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Aug;77(2):334-8.
10. Biondi B., Palmieri EA., Klain M., Schlumberger M., Filetti S., Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *Eur J Endocrinol*. 2005 Jan;152(1):1-9.
11. Burgi H., Therapy of euthyroid goiter. *Schweiz Med Wochenschr*. 1988 Dec 17;118(50):1881-5.
12. Castro MR., Caraballo PJ., Morris JC., Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis.
13. Bononi M., Tocchi A., Cangemi V., Vecchione A., Giovagnoli MR., De Cesare A., Fiori E., Volpino P., Brozzetti S., Meucci M., Scozzafava S. Lymph node dissection in papillary or follicular thyroid carcinoma. *Anticancer Res*. 2004 Jul-Aug;24(4):2439-42.
14. Crile G Jr., Antunez AR., Esselstyn CB Jr., Hawk WA., Skillern PG. The advantages of subtotal thyroidectomy and suppression of TSH in the primary treatment of papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer*. 1985 Jun 1;55(11):2691-7.
15. Fazio S., Biondi B., Carella C., Sabatini D., Cittadini A., Panza N., Lombardi G., Sacca L. Diastolic dysfunction in patients on thyroid-stimulating hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect of beta-blockade. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Jul;80(7):2222-6.
16. Francia G., Davi MV., Petroziello A., Sussi PL. Hormonal therapy in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Chir Ital*. 1994;46(4):56-8.
17. Fujiyama K., Kiriya T., Ito M., Kimura H., Ashizawa K., Tsuruta M., Nagayama Y., Villadolid MC., Yokoyama N., Nagataki S. Suppressive doses of thyroxine do not accelerate age-related bone loss in late postmenopausal women. *Thyroid*. 1995 Feb;5(1):13-7.
18. Kang DG, Oh H, Chung HT, Lee HS. Inhibition of angiotensin converting enzyme by lithospermic acid B isolated from *Radix Salviae miltiorrhiza* Bunge. *Phytother Res*. 2003 Sep;17(8):917-20.
19. Khanna CM., Dubey YS., Shankar R., Kaur G. Effects of long-term thyroid hormone suppressive treatment on the cardiac functions. *Indian Heart J*. 1997 May-Jun;49(3):289-92.
20. Koc M., Ersoz HO., Akpinar I., Gogas-Yavuz D., Deyneli O., Akalin S. Effect of low- and high-dose levothyroxine on thyroid nodule volume: a crossover placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Nov;57(5):621-8.
21. Kowalczyk P, Sielanczyk A, Nowak J, Matuszewska G, Roskosz J, Czernik E, Gubala E, Jarzab B Effects of L-thyroxine suppressive therapy on cardiac mass in patients with differentiated thyroid cancer. *Pol Arch Med Wewn*. 2001 Feb;105(2):123-30.
22. Komlos L., Shimberg R., Halbrecht I., Zohar Y., Strauss M., Laurian L., Laurian N. Primary tissue cultures of benign and malignant human thyroid tumors: effect of TSH. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1988 Jul;99(1):10-5.
23. Krouse RS., McCarty T., Weiss LM., Wagman LD., Postoperative suppressive therapy for thyroid adenomas. *Am Surg*. 2000 Aug;66(8):751-5.
24. Kung AW., Lorentz T., Tam SC. Thyroxine suppressive therapy decreases bone mineral density in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993 Nov;39(5):535-40.

25. Lacka K. Treatment with L-thyroxine for differentiated thyroid carcinoma. *Wiad Lek.* 2001;54 Suppl 1:368-72.
26. Marcocci C., Golia F., Bruno-Bossio G., Vignali E., Pinchera A. Carefully monitored levothyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Apr;78(4):818-23.
27. Mazziotti G., Sorvillo F., Piscopo M., Cioffi M., Pilla P., Biondi B., Iorio S., Giustina A., Amato G., Carella C. Recombinant human TSH modulates in vivo C-telopeptides of type-1 collagen and bone alkaline phosphatase, but not osteoprotegerin production in postmenopausal women monitored for differentiated thyroid carcinoma. *J Bone Miner Res.* 2005 Mar;20(3):480-6. Epub 2004 Nov 29.
28. Pujol P., Daures JP., Nsakala N., Baldet L., Bringer J., Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Dec;81(12):431-23.
29. Radetti G., Castellan C., Tato L., Platter K., Gentili L., Adami S. Bone mineral density in children and adolescent females treated with high doses of L-thyroxine. *Horm Res.* 1993;39(3-4):127-31
30. Razack MS., Shimaoka K., Sako K., Rao U. Suppressive therapy of thyroid nodules in patients with previous radiotherapy to the head and neck. *Am J Surg.* 1988 Oct;156(4):290-3.
31. Shapiro LE., Sievert R., Ong L., Ocampo EL., Chance RA., Lee M., Nanna M., Ferrick K., Surks M. Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotropin suppressive doses of L-thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Aug;82(8):2592-5.
32. Sijanovic S., Karner I. Bone loss in premenopausal women on long-term suppressive therapy with thyro hormone. *Medscape Womens Health.* 2001 Oct;6(5):3.
33. Welker MJ., Orlov D. Thyroid nodules. *Am Fam Physician.* 2003 Feb 1;67(3):559-66.
34. Winterhoff H, Gumbinger HG, Vahlensieck U, Kemper FH, Schmitz H, Behnke B. Endocrine effects *Lycopus europaeus* L. following oral application. *Arzneimittelforschung.* 1994 Jan;44(1):41-5,
35. Zelmanovitz F., Genro S., Gross JL., Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodule: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Nov;83(11):3881-5.