

ветственно) (табл. 5). После лечения в контрольной группе изменения произошли в сторону увеличения частоты декомпенсации (35,5 %), что было связано с высоким процентом прогрессирования церебральной метастатической болезни у данных больных (табл. 1). В основной группе, после окончания многокомпонентной аутобиотерапии была достигнута противоположная динамика. Ввиду высокой частоты ремиссии и низкой частоты прогрессирования церебральной метастатической болезни (табл. 1) у больных основной группы в динамике аутобиотерапии произошло увеличение частоты компенсации и снижение частоты декомпенсации в среднем в 4 раза, что можно расценивать как очень хороший результат (табл. 5).

Итак, на основании полученных положительных результатов лечения у больных с множественными метастазами головного мозга можно констатировать, что многокомпонентная аутобиотерапия как альтернатива стандартной системной биохимиотерапии является новым эффективным методом лекарственного лечения вторичного поражения головного мозга у онкологических больных, страдающих метастатическим раком. Оригинальность нового метода лечения заключается в уникальном свойстве аутобиотерапии — *нейротропности ее лечебного вектора*, за счет чего становится возможным адресовать разнонаправленное патогенетическое действие методики к различным механизмам развития церебральной метастатической болезни.

Литература

1. *Переводчикова Н.Н.* Химиотерапия опухолевых заболеваний. М., 2000.
2. *Айрапетов К.Г.* Традиционная и модифицированная аутогеомохиотерапия в комплексном лечении больных неходжкинскими лимфомами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2002.
3. *Арутюнов А.И.* // Опухоли головного мозга / Под ред. А.И. Арутюнова. М., 1970. С. 4–11.

*Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт МЗРФ*

18 мая 2005 г.

УДК: 616-079.4: 616-08: 616-006.822.04: 611.66

ГИПОФИЗ-НАДПОЧЕЧНИКОВЫЙ ГОМЕОСТАЗ У БОЛЬНЫХ ХОРИОКАРЦИНОМой МАТКИ

© 2005 г. *В.А. Иванова, А.М. Тютюнова*

Blood concentration of cortisol in patients with choriocarcinoma is significantly higher in comparison with healthy individuals. Androgenic hormones (17-KS and DAE) exceed the norm 1.3 and 1.6 times, correspondingly.

В настоящее время многочисленные данные свидетельствуют о важной роли гипофиз-надпочечниковой системы в патогенезе опухолевого роста

[1–3]. Гормоны гипофиз-надпочечниковой системы активно участвуют в дисгормональной перестройке и развитии опухолевого процесса [4, 5].

Глюкокортикоидные гормоны коры надпочечников поддерживают гомеостаз при любых патологических процессах [6]. При гипофункции коры надпочечников организм не выдерживает повышенной нагрузки, сопротивление его к патологическим факторам существенно снижается, воспалительные процессы у лиц с недостаточностью коры адреналовых желез протекают вяло и длительно.

Основным представителем глюкокортикоидов в организме человека является кортизол (гидрокортизон), который синтезируется в пучковой зоне коры надпочечников. Стимулятором его секреции является АКТГ, продуцируемый передней долей гипофиза [6, 7]. Рилизинг-факторы гипоталамуса также участвуют в этом процессе.

В здоровом организме глюкокортикоидные гормоны обеспечивают гармоничное протекание химических реакций, составляющих основу жизненных процессов. Многогранность их действия возможна благодаря влиянию на белковый, углеводный, жировой обмен, т.е. глюкокортикоиды регулируют, практически, все физиологические и биохимические процессы.

Введение глюкокортикоидных гормонов способно подавить менструальный цикл, задержать развитие плода во время беременности, затормозить образование половых гормонов. Женские половые органы являются мишенью не только для половых стероидов, но и для глюкокортикоидных гормонов [8].

Недостаточность надпочечников сопровождается снижением активности гуморального иммунитета, при этом уменьшается продукция общих иммуноглобулинов, Ig G, Ig M [9]. В нормальных концентрациях глюкокортикоиды модулируют функции β -лимфоцитов, а высокие дозы их, применяемые при различных нейроэндокринных заболеваниях, оказывают иммуносупрессивный эффект [10]. При длительном воздействии повышенных доз происходит угнетение функции лимфоидных органов и тканей, снижение числа фибробластов, индуцируется апоптоз тимоцитов и зрелых лимфоцитов.

В настоящее время изучаются механизмы обратной связи иммунной и эндокринной систем, которые опосредуются через гормональные фракции тимуса и иммунорегуляторные пептиды (интерлейкины, интерферон) [11].

Печень, являясь центральным органом метаболизма, интегрирует и регулирует многие вегетативные и репаративные процессы в организме. Она участвует в регуляции обмена не только половых, но и адаптивных гормонов, в частности гормонов коры надпочечников [12].

В коре надпочечников продуцируются не только глюкокортикоидные гормоны. Сетчатая зона ее является поставщиком андрогенных стероидов. Основным андрогенным гормоном надпочечникового происхождения у женщин является дегидроэпиандростерон (ДЭА), относящийся к классу 17-кетостероидов, соединений, которые у 17-го углеродного атома цикло-

пектанпергидрофенантренового кольца имеют кето-группу ($C=O$). ДЭА является также промежуточным продуктом одного из путей синтеза тестостерона и эстрогенов в яичниках.

Андрогенные гормоны, как и другие кортикоидные стероиды, регулируют многочисленные функции организма: функцию размножения и развития, дифференцировку органов и тканей, контролируют все виды обмена веществ, влияют на генетическую активность, действуют на мембранные структуры клеток [13].

Последние десятилетия не угасает научный интерес к изучению свойств и механизма действия ДЭА. Исследуется его участие в регуляции обменных процессов [14]. ДЭА, имея надпочечниковое происхождение, подвержен стимуляции со стороны АКТГ гипофиза. Но после экзогенного введения кортикотропина наблюдается лишь кратковременное повышение уровня ДЭА, после чего содержание его в крови и моче снижается. Это обусловлено тем, что в ответ на действие АКТГ происходит одновременно стимулированная секреция кортизола, угнетающая выработку ДЭА. В свою очередь, ДЭА ингибирует активность 11β -гидроксилазы – фермента, необходимого для синтеза кортизола. Таким образом, между глюкокортикоидами и ДЭА существуют антагонистические отношения.

Секрецию ДЭА стимулирует также хорионический гонадотропин. Продукция ДЭА значительно повышается во время беременности. В этот период он прочно связан с белками крови.

Применение эстрогенов или противозачаточных средств гормонального характера сопровождается понижением экскреции ДЭА.

В период беременности происходит повышение секреции ДЭА надпочечниками плода. Одновременно повышается сродство ДЭА с транспортным белком плазмы, что вызывает парадоксальный недостаток свободного метаболически активного ДЭА в тканях [15]. При нормальной беременности уровень ДЭА в моче уменьшается, хотя содержание 17-КС возрастает. В шестинедельном послеродовом периоде наблюдается возвращение этих показателей к величинам, наблюдавшимся до наступления беременности. Таким образом, ДЭА играет существенную роль в регуляции метаболизма. Избыток или недостаток его может быть причиной развития определенных синдромов.

Для характеристики функционального состояния гипофиз-надпочечниковой системы у больных хориокарциномой исследовали концентрацию АКТГ и кортизола в крови. Применяли тест-наборы радиоиммунного анализа фирмы CisBio International (Франция). В суточной моче определяли суммарные и свободные 17 -оксикортикостероиды (17-ОКС) по методу R. Silber, C. Porter в модификации М.А. Крековой (1960), кортизол (F), кортизон (t), тетрагидрокортизол (ТНТ) и тетрагидрокортизон (ТНЗ) по методу O. Adames с соавт. в модификации К.В. Дружининой (1965). Соотношения экскретируемых с мочой метаболитов служили показателем активности обмена основного глюкокортикоидного гормона – кортизола.

Для выявления скрытой недостаточности коры надпочечников и определения ее наличных и потенциальных резервных возможностей применяли пробу с введением АКТГ.

Результаты исследования показали, что отклонения от нормы в функциональной активности гипофиз-надпочечниковой системы у больных хориокарциномой имеются во всех ее звеньях: звене центральных регулирующих структур – аденогипофизе; звене синтеза – коре надпочечников; периферическом звене метаболизма – печени и других органах.

На всех этапах развития опухолевого процесса в гипофиз-надпочечниковой системе отмечалась недостаточность уровня метаболически активного кортизола несмотря на то, что он находился в состоянии гиперреактивности. На фоне гиперстимуляции коры надпочечников адренокортикотропным гормоном, количество которого в среднем в 1,3 раза превышало норму, у большинства больных экскреция суммы 17-ОКС, кортизола, кортизона и их тетрагидроформ была явно ниже, чем у здоровых женщин соответствующего возраста. Содержание кортизола в крови больных хориокарциномой существенно превышало соответствующий показатель здоровых лиц (табл. 1).

Таблица 1

Основные показатели гипофиз-гонадного гомеостаза

Пациенты	В крови					В моче, мкмоль/сут					
	АКТГ, нг/л	Т, нмоль/ л	17-ОКС		Свобод. суммар.	Т	Е	ТНФ	ТНЭ	17КС общие	ДЭА
			суммар.	свобод.							
Больные	96,9±7,2	384,8±32,0	10,1±1,10	1,89±0,10	8,9±1,20	0,59±0,04	0,70±0,06	1,88±0,18	2,84±0,30	47,80±3,90	6,70±0,62
Здоровые	75,6±5,8	265,6±25,0	14,28±1,35	6,98±0,08	6,70±0,74	0,72±0,06	0,83±0,07	2,60±0,20	5,18±0,50	30,07±2,9	4,20±0,35
Р	<0,05	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,05	> 0,05	< 0,05	<0,001	<0,05	<0,001

Уменьшение экскреции глюкокортикостероидных гормонов с мочой одновременно с повышением концентрации кортизола в циркулирующей крови происходит в результате усиления связывающей способности транскортина – белка специфически депонирующего глюкокортикоиды, что усугубляет глюкокортикоидную недостаточность в организме больных.

Анализ полученных данных показал, что процесс конъюгации 17-ОКС с остатками глюкуроновой и серной кислот у обследуемых больных нарушается в самом начале развития опухолевого процесса.

Противоположная направленность изменений была отмечена в андрогенных гормонах – 17-КС и ДЭА. Оба показателя статистически достоверно превышали нормальный уровень – 17-КС в среднем в 1,3 раза, ДЭА – в 1,6 раз.

Параметры гипофиз-надпочечниковой системы у больных хориокарциномой изучали в зависимости от стадии заболевания (табл. 2).

Таблица 2

**Динамика гормональных показателей гипофиз-гонадной системы
в процессе развития опухоли**

Стадия	В крови							В моче						
	Эстрадиол, нмоль/л	Тестостерон, нмоль/л	Прогестерон, нмоль/л	ФСГ, Мкг/л	ЛГ, Мкг/л	ПРЛ, мМЕ/л	СТП, Мкг/л	Эстрогены, нмоль/сут				Андрогены, мкмоль/сут		
								Э ₁	Э ₂	Э ₃	сум- ма	андростен- дион	этиохолан- олон	прегнандиол
I	0,20± 0,02	1,81± 0,20	7,43± 0,71	1,41± 0,23	8,43± 0,92	279,0± 23,0	1,30± 0,12	8,16± 0,67	6,65± 0,64	16,49± 1,53	16,49± 1,53	18,03± 1,6	14,03± 1,60	4,27± 0,40
II P ₁	0,19± 0,02± 0,10	1,93± 0,19> 0,10	6,21± 0,48> 0,10	1,34±0 ,31> 0,10	13,15± 1,1< 0,05	336,0± 29,0> 0,05	1,35± 0,116 >0,10	7,53± 0,69> 0,10	4,66± 0,44> 0,05	14,91± 1,39> 0,05	14,91± 1,39> 0,05	14,2± 1,5> 0,05	13,65± 0,98< 0,05	2,46± 0,25
III P ₁ P ₂	0,13± 0,01< 0,001< 0,001	3,42± 0,26< 0,001< 0,01	3,64± 0,32< 0,001< 0,001	0,95± 0,08< 0,04< 0,05	17,3± 1,62< 0,05< 0,05	389,0± 34,0< 0,05> 0,05	0,84± 0,6< 0,05< 0,05	6,82± 0,58> 0,10< 0,05> 0,10	3,85±0 ,39< 0,05> 0,10> 0,10	14,36± 1,40> 0,10> 0,10	14,36± 1,40> 0,10> 0,01	28,30± 2,52> 0,05< 0,01	17,46± 1,42> 0,05< 0,01	1,73±0 ,16< 0,001< 0,001

Примечание. p₁ – достоверность различий с I стадией; p₂ – достоверность различий со II стадией.

Результаты анализа показали, что отклонения от нормы или тенденция к их появлению наблюдалась уже в самом начале развития опухолевого процесса. При II, и особенно, при III стадии выраженность наблюдаемых нарушений возрастала. Из 11 параметров, характеризующих гипофиз-надпочечниковую систему больных хориокарциномой, статистически достоверно отличались от нормы при I стадии – 8, при II – 10, при III – все 11 показателей.

Таким образом, выявлено, что в ответ на повышенные требования, предъявляемые организмом, у больных хориокарциномой (90 %) кора надпочечников действует неадекватно. Надо полагать, что при острых стрессовых ситуациях гипофиз-надпочечниковая система не способна предоставить организму то количество стероидных гормонов, которое необходимо для поддержания устойчивого гомеостаза, что ведет к снижению общей сопротивляемости организма.

Литература

1. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. СПб., 2000.
2. Остроумова М.Н. Нарушения в нейроэндокринном звене адаптационного гомеостаза при раке: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1989.
3. Сидоренко Ю.С. Состояние баланса стероидных гормонов у больных местнораспространенным и диссеминированным раком молочной железы. Ростов н/Д, 2000.
4. Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюлендин С.А. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы. СПб., 1997.

5. Бернштейн Л.М. // Вопросы онкологии. 2001. № 2. С. 148–154.
6. Дедов И.И. Болезни органов эндокринной системы. М., 2000.
7. Кандрор В.И. Анатомия и физиология надпочечников. М., 2000. С. 335–344.
8. Паурстейн К.Дж. Гинекологические нарушения. Дифференциальная диагностика и терапия. М., 1982.
9. Сильницкий П.А. и др. // Проблемы эндокринологии. 1989. № 3. С. 3–7.
10. Гюллинг Э.В., Самбур М.В. // Регуляция иммунного гомеостаза: Всесоюз. симп. Тез. докл. Л., 1986. С. 37–38.
11. Besedovsky H., Rey L. Progress in immunology. Orlando, 1986.
12. Марова Е.И. Болезнь Иценко – Кушинга: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1992.
13. Lefkowitz R.J. // Engl. J. Med. 1983. № 21. С. 1061–1066.
14. Williams J.R. // Lipids. 2000. № 3. 325–331.
15. Soares M.J., Talamantes F. // Biol. Reprod. 1982. № 3. С. 523–529.

**Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт МЗ РФ**

6 июня 2005 г.

УДК 616-008.6:616.5-006.81:615-053

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ: ЗАВИСИМОСТЬ ОТ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

© 2005 г. Т.И. Кучерова, Ф.Р. Джабаров, Н.Г. Кошелева, О.К. Тригулова

It has been shown that in women of reproductive age, in contrast to menopausal one, the state of thyroid gland, glucocorticoid activity of adrenal cortex and epiphysis is directed to formation of adaptive reaction limiting tumour growth.

В настоящее время роль гормональных факторов в этиологии меланомы кожи не вызывает сомнения [1, 2]. Подтверждением этому является наличие в опухоли рецепторов половых, глюкокортикоидных гормонов, мелатонина [2–5], а также более частое заболевание меланомой кожи женщин, чем мужчин.

По данным литературы на частоту возникновения меланомы кожи у женщин могут оказывать влияние репродуктивные факторы. К числу последних относятся беременность, возраст при рождении первого ребенка, число родов в анамнезе, прием оральных контрацептивов. Если роль половых стероидных гормонов в патогенезе меланомы кожи отражена во многих публикациях [1, 6, 7], то состояние отдельных желез внутренней секреции и эндокринной системы в целом у больных женщин остается малоизученным, а имеющиеся данные весьма противоречивы.

Учитывая вышесказанное, целью работы явилось изучение функциональной активности щитовидной железы, надпочечников и эпифиза у больных женщин меланомой кожи в зависимости от овариальной функции.