

УДК 616-008.6:616-006.882.04:611.66

К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМАХ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ГИПОФИЗ-ГОНАДНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХОРИОКАРЦИНОМой МАТКИ

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

The state of hormonal status in the system hypophysis-ovaries is studied in patients with uterine choriocarcinoma.

По мнению большинства исследователей хориокарцинома является следствием дефекта яйцеклетки, причины и механизмы развития которого остаются во многом неясными [1, 2].

Наряду с признанными экзогенными воздействиями, такими как вирусные инфекции, оральная контрацепция, недостаточность питания, профессиональные вредности, не исключено участие эндогенных факторов, прежде всего функционального состояния эндокринной и иммунной систем материнского организма [3, 4]. В последние годы все чаще появляются публикации, свидетельствующие о роли генетических факторов, нарушения которых приводят к различным отклонениям функции эндокринных желез [5, 6].

Известно, что состояние гормонального гомеостаза при многих локализациях опухолевого процесса определяет не только возможность развития опухоли, но и характер его течения, длительность латентного периода, прогноз болезни, возможности рецидивирования [7, 8].

Трофобластические опухоли матки занимают в онкологии несколько обособленное место в связи с целым рядом свойств, одним из которых является их способность продуцировать и секретировать в кровь ряд специфических белков и гормонов, основным из которых является хорионический гонадотропин (ХГ), являющийся аналогом лютеинизирующего гормона (ЛГ). Высокие концентрации ХГ в организме не могут быть безразличными для функции прежде всего гипофиз-гонадной системы, а также для эндокринной системы в целом.

Имеющиеся единичные публикации по изучению гипофиз-гонадной системы у больных хориокарциномой не дают полной и отчетливой информации о роли этого звена и механизмах его нарушения при данной патологии. Описывается, как правило, секреция лишь отдельных гормонов или сочетания некоторых из них. В этих работах отсутствует комплексный подход в оценке баланса половых гормонов, их локальной и системной регуляции [9–12].

У 174 больных хориокарциномой определяли концентрацию в крови ХГ, изучали функциональную активность гипофиз-гонадной системы по содержанию в крови ФСГ, ЛГ, ПРЛ, СТГ, эстрадиола, тестостерона, прогестерона. Эти гормоны исследовали при помощи радиометрического анализа с использованием диагностических наборов фирм «Cis-Bio Inter-

national» (Франция). Уровень экскретируемых с суточной мочой эстрогенов, (эстрон, эстрадиол, эстриол), андрогенов (андростерон, этиохоланолон), прегнандиола определяли биохимическими методами: эстрогены – по Group-G в модификации О.Н. Савченко, Д.С. Степанова (1961); андрогены – по S. Dingeman (1952); прегнадиол – А. Klorper (1955).

Все больные были репродуктивного возраста. В связи с нарушением менструальной функции и невозможностью установить фазу овариального цикла гормональные показатели больных сравнивали с данными контрольной группы фолликулиновой и лютеиновой фаз, а также с усредненными результатами этих двух фаз (табл. 1, 2).

Таблица 1

Гормональные показатели гипофиз-гонадной системы крови в норме и при хориокарциноме

Гормоны, мкг/л	Норма, усредненные значения	Хориокарцинома
ФСГ	1,82 ± 0,19	1,15 ± 0,14
СТГ	2,48 ± 0,25	1,03 ± 0,09
ЛГ	3,06 ± 0,30	13,60 ± 1,42
ПРЛ	189,0 ± 21,1	354,5 ± 45,8

Таблица 2

Гормональные показатели гипофиз-гонадной системы в моче в норме и при хориокарциноме

Гормоны		Норма, усредненные значения	Хориокарцинома
Эстрогены, нмоль/сут	Э ₁	13,56 ± 1,43	7,70 ± 0,68
	Э ₂	12,10 ± 1,30	4,90 ± 0,51
	Э ₃	27,40 ± 3,60	16,10 ± 1,82
	Сумма	53,06 ± 6,33	28,70 ± 3,01
Андрогены, мкмоль/сут	Андростерон	10,85 ± 0,82	23,88 ± 1,80
	Этиохоланолон	9,98 ± 0,90	16,10 ± 1,46
Прегнандиол, мкмоль/сут		12,80 ± 1,31	3,20 ± 0,28

Статистическая обработка проводилась с использованием критерия Стьюдента. Содержание ХГ у большинства больных значительно превышало норму. У 33,6 % больных концентрация его составила 10^3 – 10^4 МЕ/л, у 44,8 – 10^4 – 10^5 МЕ/л, у 10,4 % – более чем 10^5 МЕ/л.

Изучение параметров, характеризующих гипофиз-гонадной статус больных хориокарциномой, выявило сопряженность отклонений от нормы периферического и центрального звеньев регуляции синтеза и секреции половых гормонов.

Дисгормональные сдвиги проявлялись в изменении содержания всех изучаемых гормонов: половых стероидов – андрогенного, эстрогенного,

прогестинового ряда; гонадотропинов: ФСГ и ЛГ, пролактина (ПРЛ), СТГ. Отклонения от нормы уровня всех гормональных параметров в циркулирующей крови и в суточной моче свидетельствовали о неполноценности стероидогенеза в яичниках обследуемых больных, нарушении нормального соотношения половых гормонов между собой, разбалансированности регулирующих систем.

В наибольшей степени гормональные сдвиги гипофиз-гонадной системы затрагивают продукцию тестостерона, ЛГ, прогестерона. Содержание этих показателей в крови отличается от усредненных двухфазовых нормальных величин в 4–6 раз. Средняя концентрация тестостерона в крови превышала нормальную в среднем в 4 раза, в такой же степени увеличено содержание ЛГ. В два раза был повышен уровень пролактина. Одновременно отмечено увеличение экскреции с мочой метаболитов тестостерона – андростерона – в 2,2 раза, этиохоланолонa – в 1,6 раза.

Направленность изменений женских половых гормонов (эстрогенов, прогестерона и СТГ) была противоположной. Содержание эстрадиола в крови в 2,4 раза, а в моче – в 2,5 раза было ниже нормальных чисел; почти в два раза была снижена экскреция с мочой эстрола и эстрадиола. Наблюдалось шестикратное уменьшение в крови прогестерона и четырехкратное снижение экскретируемого с мочой его основного метаболита – прегнандиола. Концентрация в крови ФСГ была снижена в 1,6 раз, СТГ – в 2,5.

Коэффициент отношения ЛГ к ФСГ у больных хориокарциномой был в 6,6 раза выше, чем у здоровых женщин. Данный показатель свидетельствует о том, что отклонение от нормы основных параметров гормоногенеза в овариальной ткани обследуемых пациенток происходит на фоне перестройки нормальной функции гипоталамо-гипофизарного звена, несущего ответственность за процессы синтеза стероидных гормонов.

В процесс синтеза половых стероидов в яичнике включены не только механизмы гипоталамо-гипофизарной сферы, но и локальные факторы. Последними являются андрогенные гормоны, ферменты, принимающие участие в их метаболизме, ингибиторы рецепторов, связывающих ФСГ в овариальной ткани. В норме образование эстрогенов в яичниках происходит с участием андрогенных гормонов, которые служат субстратом для образования эстрогенов. Образуясь в тека-клетках, они диффундируют в клетки гранулезы, подвергаются ароматизации с обязательным участием ФСГ, повышающим активность ароматов [13]. Дефицит ФСГ может быть одной из причин избытка андрогенов и недостаточного уровня эстрогенных гормонов.

В свою очередь высокая концентрация андрогенов способствует превращению их в 5- α -восстановленные формы: дигидротестостерон, андростандиол, 5- α -андростерон, которые не подлежат ароматизации и, более того, ингибируют этот процесс [14, 15]. Таким образом, концентрация андрогенов регулирует дальнейшее образование эстрогенов [16, 17]. Учитывая, что у обследуемых нами больных на фоне общего повышения

уровня андрогенных гормонов андростерон (5- α -андроген) явился доминирующим (коэффициент андростерон/этиохоланолон – 2,2 раза выше нормы), можно думать о повышенной активности 5- α -редуктазы у женщин с данной патологией и об избытке других 5- α -соединений среди андрогенных стероидов, что ещё более усугубляет дефицит эстрогенов.

Заслуживает внимания теория двухклеточного стероидогенеза в яичниках и его двухгонадотропной регуляции [13]. Согласно этой теории продукция андрогенов в тека-клетках лютеин-гормонозависимый процесс, ФСГ индуцирует в гранулезных клетках образование ароматизации андрогенов в эстрогены. При этом хорионический гонадотропин, являясь аналогом ЛГ, повышает уровень андрогенов [18].

Андрогены, как ароматизируемые – тестостерон и андростендион, так и не ароматизируемые – дигидротестостерон и андростандион, при повышенном количестве стимулируют секрецию яичниками ингибинов-пептидов, способных тормозить синтез и секрецию ФСГ [19].

На процесс стероидогенеза в яичниках существенное влияние оказывает также увеличение продукции ПРЛ. Гиперпролактинемия сопровождается целым спектром гормональных нарушений [20]. Высокая лактотропная функция гипофиза вызывает нарушение механизма обратной связи между гонадотропными гормонами и половыми стероидами. Пролактин подавляет на стероидогенез в яичниках. При этом снижается не только синтез эстрогенов, но и продукция прогестерона [21]. Увеличенное количество пролактина сопровождается возрастанием содержания тестостерона [22]. Пролактин, кроме того, способен изменять метаболизм андрогенов, влияя на активные 5- α -редуктазы [23].

Усиление синтеза ПРЛ ведет к тому, что клетки, вырабатывающие в норме СТГ, превращаются в ПРЛ-синтезирующие [24]. Последнее обстоятельство может быть одной из причин снижения уровня СТГ больных хориокарциномой.

Исследование функциональной активности гипофиз-гонадной системы в зависимости от стадии опухолевого процесса дало возможность изучить последовательность вовлечения в патологический процесс её отдельных звеньев и всей системы в целом.

В начале развития опухолевого процесса 92 % изучаемых параметров отличались от нормы. При III стадии болезни число их возросло до 100 %, а степень выраженности наблюдаемых изменений увеличилась.

Таким образом, проведенное гормональное исследование у больных хориокарциномой показало, что неполноценность синтеза и секреции половых стероидов имеется в центральных механизмах регуляции. Они заключались в дисбалансе между ФСГ, ЛГ, ПРЛ, СТГ.

Кроме того, были выявлены отклонения от нормы локальных, внутригонадных факторов в виде повышенного уровня андрогенов, блокирующих ароматазы. Наблюдалось увеличение активности 5- α -редуктазы, превращающей андрогенные стероиды в неароматизируемые соединения.

Последние стимулируют синтез ингибинов и снижают секрецию ФСГ. Высокий уровень ХГ стимулировал продукцию андрогенных гормонов.

Литература

1. Толокнов Б.О. и др. Хориокарцинома матки. М., 2000.
2. Гриневич Ю.А., Югринова Л.Г. // Вопросы онкологии. 2001. № 7. С. 209–213.
3. Messerli M., Kibinfeld A. // *At. J. Obstet. Gynecol.* 1985. № 3. P. 294–300.
4. Hanson M. Trophoblastic disease // *Modern concepts of gynecological oncology* / Ed. Nagcl, R. John-Boston, 1982. P. 327–360.
5. Балаболкин М.И. Эндокринология. М., 1998.
6. Дедов И.И. Болезни эндокринной системы. М., 2000.
7. Балицкий К.П., Шмалько Ю.П. Стресс и метастазирование злокачественных опухолей. Киев, 1987.
8. Сидоренко Ю.С. Состояние баланса стероидных гормонов у больных местнораспространенным и диссеминированным раком молочной железы. Ростов н/Д, 2000.
9. Сидоренко Ю.С., Неродо Г.А. Гормональный баланс у больной раком шейки матки. Ростов н/Д, 1997.
10. Винницкая В.К. и др. // Диагностика и лечение злокачественных новообразований. Киев, 1979. С. 58–65.
11. Савинская А.П. и др. // Мед. радиология. 1983. № 8. С. 40–44.
12. Югринова Л.Г. // Клин. онкология. Киев, 1981. Вып. 1. С. 52–58.
13. Fritz M.A., Sperott L.G. // *J. Clin. Obstet Gynec.* 1983. Vol. 26. P. 647–689.
14. Hiller S.G. et al. // *J. End.*, 1980. Vol. 84. P. 409–419.
15. Тронько Н.Д. Обмен стероидных гормонов при эндокринной патологии. Киев., 1982.
16. Reichert L.E. et al. *Intragonadal Regulation of Reproduction* / Eds. P. Franchimont, C P. Chaning. London, 1981. P. 61–80.
17. MacDonald P.P. et al. // *J. Clin. Endocr.* 1987. № 6. P. 905–911.
18. Ving S.V, Cuilleni J.K. *Intragonadal Regulation of Reproduction* / Eds. P. Franchimont, C P. Chaning. London, 1981. P. 157–166.
19. Demoulin I., Armstrong D. // *Recent Progr. Hormone Res.* 1992. Vol. 10. P. 187–192.
20. Сидорова И.С., Логвиненко Н.В. // Проблемы эндокринологии. 1987. № 3. С. 86–89.
21. Йен С.С., Джаффе Р.Б. Репродуктивная эндокринология: Пер. с англ. / Под ред. Н.И. Дедова. М., 1998.
22. Thorner M. et al. // *J. Biol. Chemistry.* 1989. № 1. P. 88–92.
23. Marshal S., Gelato M. // *Endocrin.* 1985. № 5. P. 1292–1296.
24. Jones M.K., Collins W.P. // *Europ. J. Cancer.* 1987. № 10. P. 1109–1112.