

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© ПАШОВ А.И.

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

А.И. Пашов

Красноярская государственная медицинская академия,

ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов

***Резюме.** В статье приводятся результаты проведенного научного анализа гормонального статуса больных раком эндометрия, в зависимости от степени дифференцировки опухоли.*

***Ключевые слова:** рак, эндометрий, гормональный профиль*

PECULIARITIES OF HORMONAL PROFILE IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CARCENOMA

Krasnoyarsk state medical academy

A.I. Pashov

The results of the scientific analysis of the hormonal status of patients with endometrial carcinoma depending on degree of the tumor differentiation are available in the article.

В структуре онкогинекологической заболеваемости рак эндометрия (РЭ) занимает первое место [1,4,5,6,7]. Согласно данным Международного агентства по изучению рака, стандартизованный показатель заболеваемости РЭ в экономически развитых странах составляет 15,5, а пик заболеваемости в возрасте 75 – 79 лет – 109,1 на 100 000 женского населения [9, 10].

Изменения в гормональной регуляции гомеостаза развиваются закономерно по мере старения организма, создавая условия для развития возрастной патологии, в том числе и для возникновения рака эндометрия. Абсолютная или относительная гиперэстрогения –

основной фактор, вызывающий пролиферацию эндометрия при отсутствии антипролиферативного влияния прогестерона [2, 3, 4, 5, 8]. Я.В. Бохман с соавт. (1985) связывают возникновение гиперплазии, предрака и рака эндометрия с повышением активности гипоталамо-гипофизарной системы, которая может развиваться по мере старения человека или же иметь преждевременный характер [5]. При этом происходит повышение секреции гонадотропных гормонов и снижение количества гормонов роста, сопровождающееся ожирением, гиперлипидемией и снижением толерантности к глюкозе [2, 3, 4, 5, 8].

Материалы и методы

Обследованы 86 больных РЭ I стадии, которые включены в следующие группы в зависимости от ретроспективной оценки опухолей. 1-я группа – с гистологически верифицированными высоко- или умереннодифференцированными аденокарциномами эндометрия (первый патогенетический вариант [2] – 63 женщины, средний возраст их равен $61,24 \pm 1,92$ года). Во 2-ю группу включены 23 ($63,28 \pm 2,84$ года) женщины с низкодифференцированными опухолями эндометрия (второй патогенетический вариант). Контрольную группу составили 47 человек (средний возраст – $59,89 \pm 1,96$ года). Все обследованные находились в постменопаузе длительностью от 5 до 10 лет.

Исследования проводили радиоиммунологическим и иммуноферментным методами с использованием стандартных наборов реактивов согласно приложенным к ним инструкциям. Для определения содержания ЛГ, ФСГ, пролактина, СТГ, АКТГ, кортизола, прогестерона, тестостерона, инсулина и С-пептида использовали наборы фирмы Immunotech (Чехия). Для определения концентрации эстрадиола (E2) – наборы производства «CIS International» (Франция). Содержания сексстероид связывающего глобулина (СССГ) осуществляли при помощи наборов фирмы BSM Diagnostics (США). Полученные результаты интерпретировали согласно нормативным показателям фирм - изготовителей.

Достоверность различий полученных результатов оценивалась по t-критерию Стьюдента (для рядов с нормальным распределением) и дополнительно непараметрическими методами по критерию Вилксона и Ван дер Вардена (для рядов с распределением, отличным от нормального).

Результаты и обсуждение

Сравнение концентрации гормонов у здоровых женщин периода постменопаузы (контроль) с уровнем гормонов больных РЭ разной степени дифференцировки выявило однонаправленность изменений большинства изученных параметров (табл.1, 2; рис.1, 2). Однако необходимо отметить, что выраженность изменений гормонального статуса была значительно выше в группе больных с высоко и умеренно дифференцированными опухолями эндометрия (1-я группа).

Таблица 1

Содержание гормонов в крови больных раком эндометрия высокой и умеренной степени дифференцировки ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n=47)	1 группа (n=63)
ЛГ, нг/мл	7,78±0,30	11,73±0,77 p<0,001
ФСГ, нг/мл	15,17±0,76	4,66±0,39 p<0,001
ЛГ/ФСГ	0,64±0,05	2,99±0,17 p<0,001
СТГ, нг/мл	2,11±0,10	1,26±0,09 p<0,001
АКТГ, пг/мл	91,93±3,24	106,53±2,95 p<0,001
Кортизол, нг/мл	82,19±2,32	101,61±2,80 p<0,001
Эстрадиол, пг/мл	14,43±0,63	32,32±1,58 p<0,001
Прогестерон, пг/мл	282,95±13,4	121,82±7,93 p<0,001
Пролактин, нг/мл	18,82±0,73	39,26±2,07 p<0,001
Тестостерон, нг/мл	5,45±0,26	11,04±0,57 p<0,001
Инсулин, мкЕД/мл	4,32±0,14	7,90±0,32 p<0,001
С-пептид, нг/мл	1,53±0,05	2,03±0,11 p<0,001
СССГ, нмоль/мл	98,44±4,14	89,87±4,85 p>0,05

Примечание. p – достоверность различий с контролем.

Так, секреция эстрадиола у больных с первым патогенетическим вариантом развития РЭ превышала контрольные значения в 2,3 раза (p<0,001), тогда как при втором варианте – лишь в 1,5 (p<0,001. Различия между группами достоверны p<0,001). Противоположная

тенденция наблюдалась в отношении уровня прогестерона, который, напротив, был снижен в 1-й группе – в 2,3 раза, во второй – всего в 1,5 ($p<0,001$); между группами обнаружены статистически значимые различия $p<0,001$).

Отмечался также рост концентрации ЛГ в периферической крови больных обеих групп по сравнению с контрольным показателем ($p<0,001$), причем в большей степени у женщин с низкодифференцированной аденокарциномой ($p<0,001$). Секреция же ФСГ, напротив, снижалась, особенно у больных 1-й группы – в 3,3 раза ($p<0,001$), во 2-й – всего в 1,9 ($p<0,001$).

По-видимому, более высокий уровень эстрадиола при первом патогенетическом варианте РЭ способствовал выраженному торможению образования ФСГ. Несмотря на достоверные различия между группами в концентрации указанных гормонов ($p<0,001$), их соотношение – ЛГ/ФСГ, значительно превышал параметр здоровых (соответственно, в 4,7 и 5,4 раза; $p<0,001$). Межгруппового статистически значимого отличия не установлено.

Таблица 2

**Содержание гормонов в крови больных раком эндометрия
низкой степени дифференцировки ($M \pm m$)**

Показатели	Контроль (n=47)	2 группа (n=23)
ЛГ, нг/мл	7,78±0,30	22,01±1,43 $p<0,001$
ФСГ, нг/мл	15,17±0,76	7,94±0,64 $p<0,001$
ЛГ/ФСГ	0,64±0,05	3,45±0,47 $p<0,001$
СТГ, нг/мл	2,11±0,10	2,05±0,13 $p>0,05$
АКТГ, пг/мл	91,93±3,24	129,51±11,9 $p<0,001$
Кортизол, нг/мл	82,19±2,32	121,49±7,61 $p<0,001$
Эстрадиол, пг/мл	14,43±0,63	20,94±1,71 $p<0,001$
Прогестерон, пг/мл	282,95±13,4	190,22±11,7 $p<0,001$
Пролактин, нг/мл	18,82±0,73	30,40±2,38 $p<0,001$
Тестостерон, нг/мл	5,45±0,26	6,48±0,55 $p>0,05$
Инсулин, мкЕД/мл	4,32±0,14	11,17±0,79 $p<0,001$
С-пептид, нг/мл	1,53±0,05	1,81±0,16 $p>0,05$
СССГ, нмоль/мл	98,44±4,14	126,41±9,14 $p<0,01$

Примечание. p – достоверность различий с контролем.

Уровень СТГ у больных РЭ высокой и умеренной дифференцировки (1-я группа) был существенно ниже контрольного ($p<0,001$), тогда как во 2-й – его содержание практически не

отличалось от показателя здоровых (между группами – $p < 0,001$). Вероятно, ожирение, способствующее развитию РЭ, связано и со снижением концентрации при первом патогенетическом варианте СТГ, учитывая выраженное липолитическое действие последнего [2, 3].

Содержание в периферической крови АКТГ и кортизола было повышенным в обеих группах ($p < 0,001$), однако у больных с низкодифференцированной аденокарциномой эндометрия их концентрация достоверно превышала таковую в первой группе (АКТГ – $p < 0,01$; кортизол – $p < 0,05$).

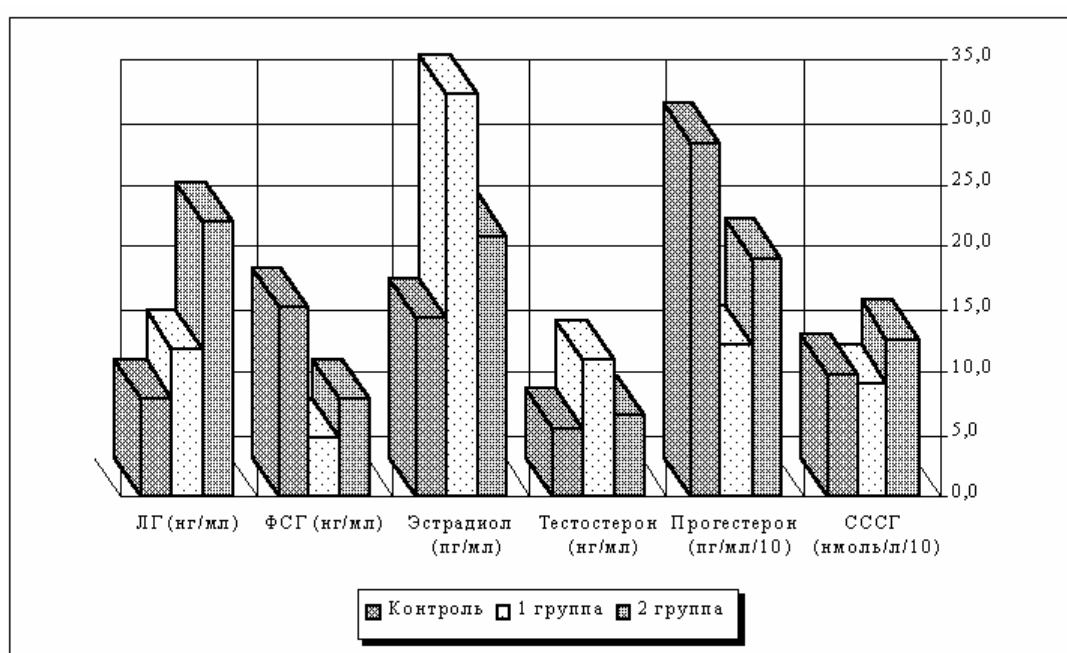


Рис. 1. Динамика изменений концентраций гонадотропинов, половых гормонов и СССГ в зависимости от степени дифференцировки опухоли.

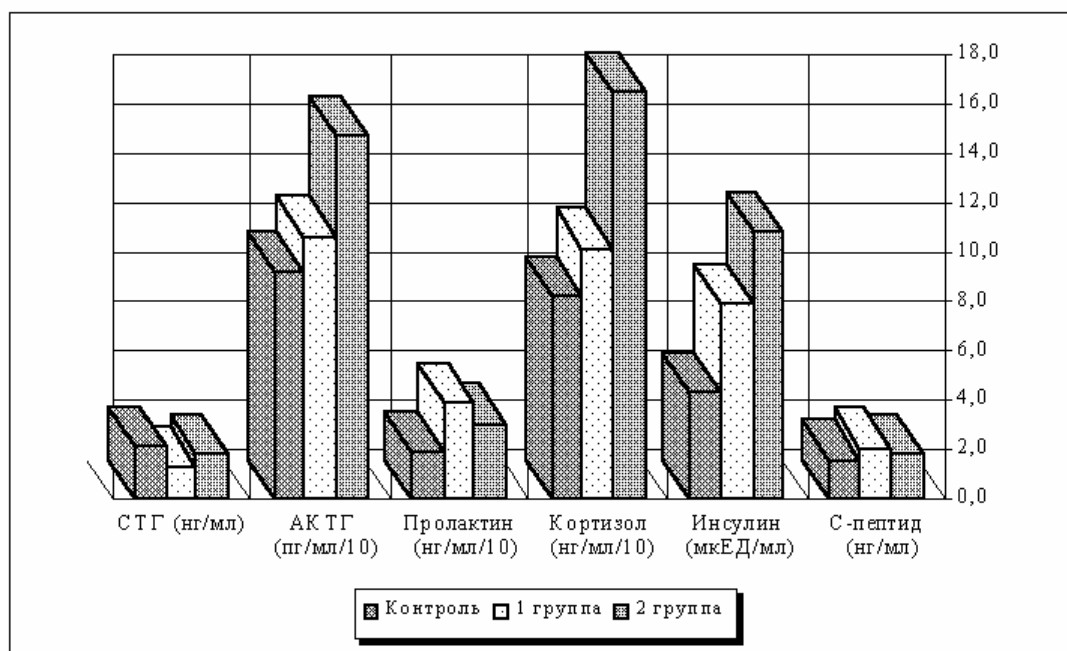


Рис. 2. Содержание в периферической крови гормонов гипофиза, кортизола, инсулина и С-пептида у здоровых женщин и больных раком эндометрия при разной степени дифференцировки опухоли.

Уровень пролактина, напротив, был выше при высоко и умеренно дифференцированных опухолях и по сравнению с контролем ($p < 0,001$), и по отношению к показателю больных 2-й группы ($p < 0,01$). Вероятно, рост секреции пролактина, учитывая его ингибирующий эффект на выработку эстрогенов, при первом патогенетическом варианте развития РЭ связан, как уже отмечалось, с выраженной в данном случае гиперэстрогенией.

У больных 1-й группы отмечалось и увеличение секреции тестостерона ($p < 0,001$ – и с контролем, и со 2-й группой). Концентрация же СССГ, при этом, оставалась на уровне здоровых лиц. Вероятно, отсутствие повышения образования СССГ, адекватного гиперэстрогении и гиперандрогении, при первом варианте патологического процесса приводит к снижению контроля над уровнем свободных эстрогенов и андрогенов. При втором варианте (2-я группа) – содержание СССГ достоверно превышало и параметр контроля ($p < 0,01$), и соответствующий показатель первой группы ($p < 0,001$). По-видимому, с

этим связано отсутствие достоверных различий с контролем в уровне тестостерона и меньшей, чем при высоко и умеренно дифференцированных опухолях, концентрацией эстрадиола.

Гиперинсулинемия наблюдалась в обеих группах обследованных женщин ($p < 0,001$), однако при низкодифференцированной аденокарциноме концентрация гормона была выше ($p < 0,001$). Вероятно, это связано с отсутствием достоверных отличий с контролем у больных 2-й группы в уровне С-пептида, тогда как в первой – его содержание превышало показатель здоровых лиц ($p < 0,001$).

Таким образом, полученные при исследовании данные свидетельствовали о выраженной зависимости формирования высоко- и умеренно-дифференцированных опухолей эндометрия от изменения концентрации половых гормонов (гиперэстрогения, снижение уровня прогестерона).

При втором патогенетическом варианте (низкодифференцированные опухоли) сохранение «контрольного» уровня СТГ в сочетании с гиперинсулинемией в условиях снижения чувствительности рецепторов к действию эстрогенов и прогестерона, несмотря на гиперсекрецию соответствующих контргормонов АКТГ и кортизола, вероятно, приводит к стимуляции транспорта аминокислот в клетки опухоли, увеличению скорости синтеза белка и неконтролируемой пролиферации.

Литература

1. Ашрафян, Л.А., Харченко Н.В., Огрызкова В.Л. и др. Современные принципы первичной и уточняющей диагностики рака эндометрия // Прак. онкология – 2004. – Т.5, №1. – С. 16-24.
2. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. – СПб.: Наука, 2000. – 199 с.
3. Берштейн Л.М., Чернобровнина А.Е., Гамаюнова В.Т. Гормонально-метаболический статус онкологических больных при поздно наступившей менопаузе // Вопросы онкологии. – 2003. – Т.49, №2. – С.152-155.

4. Берштейн Л.М. Эпидемиология, патогенез и пути профилактики рака эндометрия: стабильность или эволюция? // *Практ. онкология*. – 2004. – Т.5, №1. – С.1-8.
5. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. – СПб.: «ООО Издательство Фолиант», 2002. – 542 с.
6. Табакман Ю.Ю. Предрак и рак эндометрия: алгоритм диагностики и тактика ведения: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2000. – 46 с.
7. Ульрих Е.А. Клинико-морфологические особенности серозно-папиллярного рака эндометрия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2002. – 24 с.
8. Akhmedkhanov A., Zeleniuch-Jaquotte A., Toniolo P. Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2001. – Vol. 943. – P. 296-315.
9. Parslov M., Lidegaard O., Klintorp S. et al. Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 182, №1. – P.23-29.
10. Rudelstorfer R., Nanz S., Bernaschek G. Vaginal sonography and its diagnostic value in patients with postmenopausal bleeding // *Arch. Gynecol. Obstetr.* – 1990. – Vol. 248. – P. 37-44.