

группах существенно не изменилось, величина концентрации в крови ЛГ повысилась от $11,0 \pm 2,0$ до $18,7 \pm 3,1$, при этом отмечен значительный индивидуальный разброс полученных данных обоих показателей.

В подгруппе с короткой менопаузой происходящие под влиянием АГХТ изменения в гормональном балансе, способные нейтрализовать действие андрогенов, выражены в меньшей степени, чем во второй подгруппе. Так, количество тестостерона у больных этой подгруппы оставалось в пределах исходных величин, значительно превышающих норму. Уровень эстрадиола имел лишь тенденцию к увеличению, прогестерон количественно не изменялся.

Литература

1. Берштейн Л.М., Чернобровкина А.Е., Гаманова В.Б. // Вопросы онкологии. 2003. Т. 49. № 1. С. 55–59.
2. Берштейн Л.М. // Вопросы онкологии. 2002. Т. 48. № 4–5. С. 496–504.
3. Берштейн Л.М. // Материалы науч.-практ. конф. «Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению опухолей яичников». Великий Новгород, 2001. СПб., 2001. С. 23–25.

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

8 июля 2005 г.

УДК 616

ПОКАЗАТЕЛИ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ

© 2005 г. В.П. Никитина

The results of investigation of uterine carcinoma patients hypophysis – thyroid system functional condition are presented in paper. The findings extended the conception of thyroid hormones role in uterine carcinoma genesis.

Многочисленными исследованиями доказано существование определенных функциональных взаимоотношений между гипофизарно-тиреоидной системой и гонадами, между функцией щитовидной железы и корой надпочечников, между уровнем тиреоидных гормонов и состоянием метаболизма стероидов глюкокортикоидного, андрогенного и эстрогенного ряда.

Говоря о влиянии щитовидной железы на овариальную систему, нельзя не упомянуть об изменениях, происходящих в органах-мишенях под влиянием нарушенного синтеза тиреоидных гормонов. Установлено, что взаимодействие между щитовидной железой и половыми железами осуществляется, во-первых, путем непосредственного действия половых стероидов на щитовидную железу, во-вторых, опосредованно через другие эндокринные железы и в первую очередь через гипофиз. Кроме того, доказано, что взаимовлияние желез может осуществляться через централь-

ную нервную систему, прежде всего кору головного мозга, гипоталамическую структуру [1].

Недостаточная функция щитовидной железы – частая причина женского бесплодия, которое обусловлено неполноценностью лютеиновой фазы или ановуляцией. Недостаточность лютеиновой фазы цикла и ановуляторные менструальные циклы встречаются у больных приблизительно с одинаковой частотой.

У большинства больных гипертиреозом выявлена гиперпролактинемия, обусловленная избытком секреции эндогенного тиролиберина, способного стимулировать секрецию гипофизом не только ТТГ, но и пролактин. Нередко гиперпролактинемия рассматривается в качестве обязательного проявления первичной тиреоидной недостаточности яичников. Уровни ТТГ и ПРЛ также изменяются в результате стимулирующего действия эстрогенов и ингибирующего действия тиреоидных гормонов. Установлено также, что дисбаланс тиреоидных гормонов может изменять концентрацию активных стероидов внутри клеток-мишеней гипоталамуса и гипофиза, нарушая тем самым механизм положительных и отрицательных обратных связей.

Исследование гонадотропной функции гипофиза в зависимости от вида нарушений менструальной и репродуктивной функций показало, что гипоменорея и вторичная аменорея, возникшие на фоне гипертиреоза, сопровождаются, как правило, повышением секреции ЛГ и ФСГ.

При отклонении от нормы функции гипофизарно-тиреоидной системы отмечены не только изменения содержания в крови гонадотропинов, но также определены нарушения продукции половых гормонов стероидного ряда.

Таким образом, изменение функции щитовидной железы самым тесным образом связано с функциональным состоянием других эндокринных желез и прежде всего гонад и коры надпочечников.

В нашем исследовании у женщин, страдающих раком тела матки, изучалось функциональное состояние системы гипофиз – щитовидная железа первый раз до лечения, затем на этапах проводимой терапии. В качестве параметров, характеризующих активность этой системы, использовали показатели концентрации в крови тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (T_4), трийодтиронина (T_3), БСИ, БЭЙ, поглощение тиреоидными клетками радиоактивного йода (J^{131}).

Как показали результаты исследования (табл. 1), у большинства больных раком тела матки имеются существенные отклонения от нормы в синтезе и секреции тиреоидных гормонов, нарушения нормальных соотношений между центральными механизмами регуляции и процессами гормоногенеза в самой щитовидной железе. Эти нарушения выражались главным образом в значительном уменьшении продукции ТТГ ($p < 0,01$), статистически достоверном снижении содержания БСИ и гормонального йода (БЭЙ), уменьшении концентрации в крови трийодтиронина, тенден-

ции к замедлению продукции тироксина и нарушении их соотношения, а также в повышении активности неорганической фазы йодного обмена.

Таблица 1

**Гормональные показатели гипофизарно-тиреоидной системы
у больных раком тела матки**

Обследуемые лица	ТТГ, μU/ml	БСИ, мкг %	БЭЙ, мкг %	Т ₃ , нмоль/л	Т ₄ , нмоль/л	Поглощение J ¹³¹			БСИ- БЭЙ	Т ₃ /Т ₄ , %
						Через 2 ч	Через 4 ч	Через 24 ч		
Больные	1,5±0,07	4,7±0,23	2,8±0,16	1,13±0,08	82±4,5	13,0±0,6	18,0±1,2	37,5±2,0	1,9±0,1	1,2±0,05
р	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001	<0,002	<0,001	<0,001	<0,05
Здоровые	6,0±1,1	5,7±0,37	4,58±0,2	1,76±0,03	97,5±9,8	7,5±0,9	13,5±0,7	20,0±1,4	1,12±0,12	2,0±0,2

Содержание ТТГ в среднем у больных было в 4 раза ниже, чем у здоровых женщин. Лишь у 10 % обследуемых концентрация ТТГ в крови была в пределах колебаний, свойственных практически здоровым людям. У остальных женщин количество его варьировало от 0,24 до 2,6. Разброс величин у этих больных, как следует из представленных данных, очень велик и все они находились ниже линии нормы.

Несмотря на высокие цифры поглощения тиреоидными клетками неорганического йода, активность этого процесса не компенсирует полноценный синтез тиреоидных гормонов. Как следует из данных табл. 1, средняя величина гормонального йода у больных вдвое ниже, чем у здоровых женщин. Уменьшение уровня йода, связанного с белком, не столь выражено, тем не менее в общей обследуемой группе различие средней величины его с соответствующим показателем здоровых достоверно.

Полученные данные позволяют утверждать, что начальные стадии синтеза тиреоидных гормонов, в основе которых лежит йодирование тирозина, у больных раком тела матки осуществляются при крайнем напряжении, тем не менее это не компенсирует образование полноценных гормонов. Последующие этапы синтеза гормонов щитовидной железы отличаются несовершенством.

ТРГ обнаружен во всех отделах головного мозга. Однако максимальная концентрация его отмечается в гипоталамусе и срединном возвышении, активность которых играет наибольшую роль в регуляции продукции гипофизарного ТТГ.

Секреция гипоталамического ТРГ и его транспорт в гипофиз регулируется моноаминергическими нейронами гипоталамуса и ствола мозга. При этом норадренергическая система стимулирует, а серотонинергическая тормозит секрецию ТРГ. Роль дофаминергических механизмов в регуляции секреции ТРГ спорна, хотя большинство приписывают ей тормозящее действие.

Синтетическая функция тиреотрофных клеток аденогипофиза, секретирующих ТТГ, специфически чувствительна к изменению баланса тиреоид-

ных гормонов. Повышение уровня последних в крови угнетает их секреторную функцию. Кроме тиреоидных гормонов тормозящий эффект на секрецию ТТГ оказывают и йодсодержащие органические и даже неорганические соединения [2]. Уменьшение синтеза ТТГ у обследуемых нами больных могло усугубляться под влиянием накопления йодсодержащих соединений. Статистически достоверное повышение разности между БСИ и БЭЙ при раке матки косвенно свидетельствует о чрезмерном накоплении йодированных органических соединений – промежуточных продуктов синтеза гормонов щитовидной железы. Они в виде субстратов начальных этапов синтеза могли блокировать функцию тиреотропных клеток аденогипофиза, т.е. угнетать образование своего индуктора, тем самым усугубляя нарушения функции всей системы в целом. Накопление промежуточных органических йодированных соединений отмечено у большинства больных. Усиление накопления неорганических соединений может также играть отрицательную роль.

При анализе индивидуального разброса параметров, характеризующих функцию щитовидной железы, обращает на себя внимание тот факт, что нормальная концентрация БСИ наблюдалась у 60 % больных, БСИ выше нормы у 16, ниже – у 24 %. Совсем иначе распределялись больные по уровню БЭЙ в крови. У 86 % женщин, страдающих раком тела матки, содержание БЭЙ в крови было ниже, чем у здоровых. Лишь у 14 % больных оно было в пределах нормы. Ни в одном случае количество БЭЙ не превышало нормальные показатели.

Изучение динамики гормональных показателей гипофизарно-тиреоидной системы на различных стадиях опухолевого процесса (табл. 2) показало, что по мере роста опухоли тиреоидный статус больных подвержен изменениям. Лишь содержание в крови ТТГ было низким при всех стадиях, количество его от стадии к стадии почти не изменялось. Остальные показатели не отличались стабильностью.

Таблица 2

Динамика гормональных показателей гипофизарно-тиреоидной системы у больных раком тела матки

Стадия	ТТГ, μIU/ml	БСИ, мкг %	БЭЙ, мкг %	Т ₃ , нмоль/л	Т ₄ , нмоль/л	Поглощение J ¹³¹			БСИ- БЭЙ
						Через 2 ч	Через 4 ч	Через 24 ч	
0	1,14±0,1	5,9±1,0	2,24±0,3	1,0±0,1	82±11	7,0±0,7	9,0±0,8	29,5±3,8	3,9±0,4
p	<0,001	<0,10	<0,001	<0,001	<0,05	<0,10	<0,001	<0,05	<0,001
I–II	1,54±0,1	4,4±0,2	2,3±0,14	1,12±0,15	79±12	12,1±1,0	17,3±1,1	40,3±3,8	2,1±0,12
p	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,10	<0,02	<0,05	<0,001	<0,001
III	1,04±0,08	5,7±0,7	3,03±0,2	1,05±0,11	70±8	29±2,5	42,0±4,8	72,0±8,1	2,0±0,24
p	<0,001	<0,10	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05
IV	1,78±0,08	5,2±0,6	2,05±0,25	–	56±6,1	10,9±1,6	15,3±1,9	36,8±6,0	3,0±0,4
p	<0,001	<0,10	<0,001	–	<0,05	<0,05	<0,10	<0,05	<0,01
Здоровые	6,0±1,1	5,7±0,37	4,58±0,2	1,76±0,03	97,5±9,8	7,5±0,9	13,5±0,7	20,0±1,4	1,12±0,12

При нулевой стадии опухолевого процесса в матке, несмотря на значительное снижение концентрации в крови ТТГ, уровень БСИ и T_4 был в пределах нормы. Поглощение неорганических йодидов через 2 ч также было в пределах нормальной активности этого процесса. Через 4 и 24 ч поглощение I^{131} было выше нормального. В силу угнетения образования конечных продуктов гормоногенеза и накопления промежуточных продуктов синтеза тиреоидных гормонов разность между БСИ и БЭЙ превышала нормальные величины более чем в три раза.

При I–II стадиях наблюдалось статистически достоверное повышение поглощения неорганического йода щитовидной железой через 2, 4 и 24 ч. Различия с нормальными показателями значительны. Через 2 и 24 ч величина накопления йода в клетках щитовидной железы была вдвое выше, чем у здоровых лиц. Столь активное поглощение неорганического йода однако не использовалось для синтеза активных гормональных соединений. На этом фоне наблюдалось снижение не только уровня БЭЙ, статистически ниже нормы было также количество БСИ. Концентрация T_4 при I–II стадиях, как и при нулевой, была в пределах нормы, а содержание T_3 в среднем составило лишь 60 % того количества, которое свойственно здоровым людям.

При III стадии опухолевого процесса самым существенным изменением функции щитовидной железы, которое отличало ее от предыдущих стадий, было возрастание интенсивности тиреоидного захвата неорганического йода. У этой группы больных через 2 ч накопление радиоактивного йода было в 4 раза выше, чем в норме, через 24 ч – более чем в 3 раза превышало нормальные показатели. Исследование органической фазы йодного обмена у этих же женщин показало, что уровень БСИ был в пределах нормы, гормональный йод (БЭЙ) и в этом случае не достигал нормальных величин.

При дальнейшем распространении опухолевого процесса (IV стадия) отличительной особенностью функции щитовидной железы явилось прогрессивное падение уровня БЭЙ, снижение поглотительной способности I^{131} тиреоидными клетками в сравнении с предыдущими стадиями. У лиц этой группы через 2 и 4 ч йодпоглотительная способность щитовидной железы не отличалась от нормы и лишь через 24 ч оставалась значительно выше, чем у здоровых ($p < 0,05$). На протяжении всех стадий существовал большой разрыв между БСИ и БЭЙ.

Клинически у большинства больных отмечалось эутиреоидное состояние, видимо, за счет сохранения в пределах нормы T_4 или относительного преобладания его свободной формы, хотя почти у 50 % женщин, больных раком тела матки, были стертые признаки гипотиреоза или имелись ярко выраженные его клинические симптомы: гипотермия, значительная брадикардия, ожирение, снижение цифр основного обмена и др.

Анализ функциональной активности гипотизарно-тиреоидной системы в зависимости от возраста больных и длительности менопаузального периода (более 5 и менее 5 лет) показал, что характер нарушения синтеза гормонов щитовидной железы в основном у всех больных был одинаков (табл. 3).

Таблица 3

**Особенности гипофизарно-тиреоидной системы
в зависимости от состояния овариальной функции**

Группа больных	ТТГ, μU/ml	БСЙ, мкг %	БЭЙ, мкг %	Т ₃ , нмоль/л	Т ₄ , нмоль/л	Поглощение J ¹³¹			БСИ- БЭЙ
						Через 2 ч	Через 4 ч	Через 24 ч	
Репродуктивный									
Первая	1,54±0,15	4,58±0,5	2,3±0,18	1,0±0,10	69±11	12,6±1,5	19,6±3,1	27,3±5,1	2,5±0,2
p	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05	<0,05	<0,02	<0,001
Менопауза									
Вторая – не менее 5 лет	1,3±0,07	5,0±0,5	2,9±0,3	1,13±0,15	74±9	13,7±1,1	18,0±1,8	37,2±4,0	2,0±0,3
p	<0,001	<0,10	<0,05	<0,001	<0,05	<0,02	<0,05	<0,02	<0,05
Более 5 лет	1,68±0,2	4,2±0,3	2,5±0,4	1,05±0,12	98,4±9,5	14,1±1,3	13,6±1,12	35,1±1,2	2,0±0,2
p	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,10	<0,05	<0,10	<0,02	<0,002
Здоровые	6,0±1,1	5,7±0,37	4,58±0,2	1,76±0,03	97,5±9,8	7,5±0,9	13,5±0,7	20,0±1,4	1,12±0,12

В основе нарушения функции системы гипофиз – щитовидная железа лежало уменьшение продукции ТТГ, компенсаторное повышение поглощения тиреоидными клетками неорганического йода, снижение синтеза полноценных гормонов и накопления промежуточных продуктов, нарушение нормального соотношения между тироксином и трийодтиронином. Некоторые из этих нарушений (в частности, угнетение органической фазы йодного обмена) в большей степени выражено у женщин с продолжительностью менопаузы более 5 лет. Другие (прежде всего уменьшение уровня Т₄) в большей степени проявились у женщин репродуктивного возраста, между тем как у лиц менопаузального периода концентрация тироксина была в пределах нормы ($p > 0,1$). При менопаузе продолжительностью менее 5 лет отмечалась лишь тенденция к его снижению. По степени поглощения неорганического йода тиреоидными клетками группы больных разного возраста и с различным физиологическим состоянием овариальной системы почти не отличались друг от друга. У большинства из них, независимо от функции репродуктивной системы, величина поглощения I¹³¹ была выше, чем у здоровых женщин. Уровень накопления у них йод-протеинов, определяемых по разности БСЙ и БЭЙ, также был одинаков, эта цифра превышала норму в 1,5–2 раза.

Более существенные различия параметров, характеризующих функцию системы гипофиз – щитовидная железа, были выявлены у больных раком тела матки в зависимости от принадлежности больных к I или II патогенетическому варианту рака тела матки (табл. 4). Как следует из данных,

представленных в таблице, нарушение синтеза тиреоидных гормонов свойственно больным обеих групп. Но более выраженные изменения в гипофизарно-тиреоидной системе отмечены у женщин, которые в силу свойственных им гормонально-метаболических нарушений были отнесены к I патогенетическому варианту. У этих больных ниже нормы был уровень ТТГ, БСЙ, БЭЙ, Т₃; увеличена разность между БСЙ и БЭЙ, статистически достоверно повышена йодпоглотительная функция щитовидной железы. Из всех изучаемых показателей лишь уровень Т₄ находился в пределах нормы.

Таблица 4

**Гормональные показатели гипофизарно-тиреоидной системы
в зависимости от патогенетического варианта рака тела матки**

Патогене- тический вариант	ТТГ, μ U/ml	БСЙ, мкг %	БЭЙ, мкг %	Т ₃ , нмоль/л	Т ₄ , нмоль/л	Поглощение J ¹³¹			БСИ- БЭЙ
						Через 2 ч	Через 4 ч	Через 24 ч	
РЕПРОДУКТИВНЫЙ									
Первый	1,64±0,2	3,99±0,6	2,2±0,25	0,63±0,05	84,5±10	13,5±2,3	18,0±1,6	36,6±4,2	2,0±0,12
p	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,10	<0,05	<0,05	<0,02	<0,001
Второй	1,4±0,21	5,1±0,7	3,6±0,9	1,51±0,1	76±7,0	11,8±1,1	18,2±2,9	37,8±4,1	1,4±0,1
p	<0,001	<0,10	<0,05	<0,005	<0,05	<0,05	<0,05	<0,02	<0,05
p ₁	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,10	<0,10	<0,10	<0,05
Здоровые	6,0±1,1	5,7±0,37	4,58±0,2	1,76±0,03	97,5±9,8	7,5±0,9	13,5±0,7	20,0±1,4	1,12±0,12

У женщин, принадлежавших к II патогенетическому варианту, соответствовали норме концентрации БСЙ и БЭЙ, разность между этими величинами, количество тироксина, поглощение йода щитовидной железой через 4 ч после введения I¹³¹. Лишь концентрация ТТГ, как и в I-й группе, была низкой; не достигал нормальных величин и уровень Т₃. Выше, чем у практически здоровых женщин, в этой группе больных было поглощение I¹³¹ через 2 и 24 ч.

Таким образом, у больных раком тела матки при обоих патогенетических вариантах имелись нарушения в гипофизарно-тиреоидной системе. Однако число гормональных показателей, характеризующих эту систему, отличающихся от нормы, было больше при I патогенетическом варианте.

Литература

1. Erfurth E.M., Hendner P. // J. Clin. Endocrinol. 1997. Vol. 64. № 4. P. 698–703.
2. Рачев Р.Р., Ещенко Н.Д. Тиреоидные гормоны и субклеточные структуры. М., 1995.