

13. Мамедова Л.Т., Амирасланов А.Т., Марданян Ф.А. // Клиническая геронтология. 2000. № 5–6. С. 56–58.
14. Тулеутаева З.К., Хамзин А., Шуляк В.В. Сравнительная оценка результатов комбинированного и комплексного лечения больных РШМ // Онкология 2000: Тезисы II съезда онкологов стран СНГ. Киев, 2000. С. 1079.
15. Трапезников Н.Н. и др. // Онкология. 2000. Т. 2. № 1–2. С. 6–11.
16. Чиссов В.И. и др. // Казан. мед. журн. 2000. № 4. С. 241–249.
17. Peterson F. Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Stockholm, 1991.
18. Максимов С.Я., Бахидзе Е.В., Косников А.Г. // Сб. науч. статей: Диагностика и лечение опухолей. СПб., 1997. С. 133–144.
19. Glark M.A. // Eur. J. of gynaecol. oncol. 1991. Vol. 12. P. 36.
20. Fischer U., Raptis G., Gessner W. // Zentralbl. Gynakol. 2001. Vol. 123. № 4. P. 198–205.
21. Levi F. et al. // Eur. J. Cancer. 2000. Vol. 36. № 17. P. 2266–2271.
22. Васильева Ю.Я. Оптимизация методов лечения РШМ у больных молодого возраста: Дис. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 1998.
23. Королев В.С., Горбунов В.Я., Слюсарь Н.Н. // Здоровоохранение. 1999. № 1. С. 29–31.
24. Матилевич О.П. Лечение РШМ I–II стадии у больных молодого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск., 2001.

Ростовский онкологический научно-исследовательский институт 5 сентября 2005 г.

УДК 618.146-006.6-053.86/.88:616-008.1-07

СОСТОЯНИЕ ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ В КЛИМАКТЕРИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ

© 2005 г. **Е.В. Приходько**

The state of pituitary and ovarian systems was studied 136 of patients with cervical cancer in menopause period. The dynamics of hormonal balance dependent on menopause stage (before 5 years; after 5 years) and stage of cancer are presented.

Эндокринные аспекты рака шейки матки являются важным фактором как при исследовании данного заболевания, так и при выборе правильных методов его лечения. Непосредственное отношение к этому органу имеют, прежде всего, гормоны гипофизарно-гонадной системы. Наибольшую роль в функциональной активности половой сферы женщин играют эстрогены. Эстрадиол секретируется только в яичниках клетками theca interna фолликула или клетками желтого тела. Образуются они из холестерина, проходя следующие стадии: холестерин С-21-стероиды → С-19-сте-

роиды → С-18-стероиды. При этом следует выделить два пути синтеза эстрогенов. При первом из них, свойственном *theca interna*, промежуточным продуктом является дегидроэпиандростерон, при втором, свойственном желтому телу, промежуточным продуктом является прогестерон.

У женщин менопаузального периода концентрация эстрона в плазме крови примерно в 3 раза выше концентрации эстрадиола. Считается, что яичники в этих случаях не секретируют ни эстрадиол, ни эстрон. Источником эстрона служит периферическая ароматизация андростендиона. Интенсивность этой реакции у пожилых женщин в 2 раза выше, чем у молодых.

Эстриол является продуктом обмена эстрона и эстрадиола, а также некоторых С-19-стероидов. Метаболизм эстрогенов происходит в основном в печени. Не исключено образование эстриола и в яичниках. В постменопаузе концентрация андростендиона в крови женщин уменьшается в такой же степени, как и после овариэктомии. Секреция тестостерона яичниками в этот период увеличивается. В яичниках женщин этого возраста тестостерона секретируется в два раза больше, чем у молодых женщин. Некоторые авторы допускают синтез яичниками в менопаузальном периоде, кроме тестостерона, и андростендиона-эстрадиола.

В постменопаузальном возрасте существуют несколько иные взаимоотношения между секреторной функцией яичников и гипоталамо-гипофизарной системой. При введении эстрогенов женщинам, находящимся в этом периоде, сначала уменьшается выведение ЛГ, малые дозы эстрогенов вызывают подъем уровня ФСГ, затем при увеличении доз вводимых гормонов подавляется выделение ЛГ и ФСГ, но более высокие дозы эстрогенов вызывают возрастание секреции ЛГ.

В настоящее время определены рецепторы для всех основных пептидных гормонов. Половые стероидные гормоны постоянно циркулируют в крови и задерживаются различными органами и тканями, которые содержат рецепторы к этим гормонам и проявляют так свой физиологический эффект. При колебании уровня половых гормонов в организме происходят изменения, и в слизистой оболочке шейки матки данные изменения считают ко-фактором в инициации развития ВПЧ 16-18, что в дальнейшем приводит к манифестации злокачественного процесса.

Цель работы – определение тонкого баланса во взаимодействии половых гормонов андрогенного, эстрогенного и прогестинного ряда с целью выявления необходимых условий для регуляции нормального роста и дифференцировки тканей-мишеней.

Материалы исследования. Под наблюдением находились 136 больных РШМ менопаузального возраста, с длительностью менопаузы более 5 лет – 67 больных, менее 5 лет – 69.

С целью изучения функционального состояния гипоталамно-гонадной системы у всех обследуемых определяли общепринятыми биохимическими методами экскрецию с мочой эстрогенов: эстрона, эстрадиола, эстрио-

ла, прегнандиола (одного из метаболитов прогестерона), андрогенных фракций: андростерона и этиохоланолонa, а также радиометрическими методами концентрацию в крови гонадотропных гормонов: ФСГ и ЛГ. Гормональные данные мы сравнивали с соответствующими показателями у здоровых женщин

У большинства женщин этого возраста недостаточность гонадотропной функции аденогипофиза сопровождалась повышенной экскрецией женских половых гормонов, нарушением метаболизма эстрогенов и андрогенов, сдвигом равновесия между отдельными классами половых стероидов и между основными представителями гонадотропинов: ФСГ и ЛГ (табл. 1).

Необходимо обратить внимание, что степень выраженности этих отклонений от нормы несколько отличалась в зависимости от продолжительности менопаузального периода. Имелись также некоторые особенности в характере нарушения функции гипофизарно-гонадной системы.

У больных с продолжительностью менопаузы менее 5 лет сумма эстрогенных гормонов не отличалась от соответствующего показателя у здоровых женщин того же возраста. Однако на этом фоне наблюдалось перераспределение отдельных фракций женских половых гормонов таким образом, что лишь экскреция эстрона была в пределах нормальных величин. Выделение эстрадиола в среднем составило 200 % от нормы, а экскреция эстриола при этом была ниже на 40 %, чем у здоровых женщин. Таким образом, равновесие между эстриолом и активными фракциями эстрогенных гормонов сдвигалось в сторону последних.

Известно, что процесс превращения эстрона и эстрадиола с образованием эстиола происходит в печени с участием гепатоферментов. Их инактивация существенно ослабляется при различных повреждениях печеночных клеток, отравлении алкоголем, четыреххлористым углеродом, голодании, дефиците в рационе белка, витаминов группы В₁ и В₂. В инактивации эстрогенов участвуют ферменты, содержащие тяжелые металлы, – оксидаза, тирозиназы и амид никотиновой кислоты. При ослаблении инактивирующей способности печени нарастает прежде всего абсолютное или относительное количество активных фракций эстрогенов или происходит снижение их суммарного уровня. Другими словами, развивается ситуация в обмене эстрогенных гормонов, наводящая на мысль о неполноценности метаболической функции печени у обследуемых больных.

Уровень экскретируемого с мочой прегнандиола в этой группе находился в пределах нормы, а среди андрогенных метаболитов отмечено явное повышение количества этиохоланолонa. Нарушение стероидного гомеостаза поддерживалось статистически достоверным уменьшением секреции гонадотропных гормонов и явным сдвигом их равновесия в сторону относительного увеличения ФСГ. Об этом свидетельствовал коэффициент отношения ФСГ/ЛГ, который в среднем был на 30 % выше, чем у здоровых женщин соответствующего возраста.

Таблица 1

Значение гормональных показателей гипоталамико-гонадной системы у больных РШМ в период менопаузы

Обследуемые группы	ФСГ, нг/мл	ЛГ, нг/мл	Эстрогены, мкг/сут				Андростерон, мкг/сут	Этиохоланолон, мкг/сут	Прегнандиол, мкг/сут	(Э1+Э2)/Э3	Э2/прегнандиол	ФСГ/ЛГ
			Э1	Э2	Э3	Сумма						
Менопауза менее 5 лет												
I группа	4,87 ± 0,51*	6,42 ± 0,58*	2,84 ± 0,3	2,26 ± 0,28*	3,44 ± 0,46*	8,5 ± 1,0	1,35 ± 0,12	2,35 ± 0,18*	0,69 ± 0,07	1,47 ± 0,13*	3,3 ± 0,29*	0,86 ± 0,08*
Здоровые	6,3 ± 1,8	10,0 ± 1,2	2,40 ± 0,17	1,1 ± 0,10	5,7 ± 0,5	9,6 ± 0,8	1,38 ± 0,15	1,70 ± 0,16	0,67 ± 0,06	0,61 ± 0,05	1,57 ± 0,13	0,65 ± 0,05
Менопауза более 5 лет												
II группа	4,76 ± 0,49*	7,2 ± 0,8*	2,0 ± 0,16*	2,64 ± 0,29*	3,76 ± 0,38	8,4 ± 0,72*	1,16 ± 0,14	2,46 ± 0,28*	0,60 ± 0,06	1,2 ± 0,11*	4,7 ± 0,42*	0,7 ± 0,08*
Здоровые	15,8 ± 0,9	11,9 ± 1,0	1,40 ± 0,12	1,0 ± 0,10	4,2 ± 0,28	6,6 ± 0,4	1,1 ± 0,10	1,6 ± 0,18	0,64 ± 0,07	0,56 ± 0,05	1,7 ± 0,18	1,3 ± 0,12

* – достоверность различий с показателями здоровых женщин ($p < 0,05$).

У больных с продолжительностью менопаузы более 5 лет повышена экскреция не только эстрадиола, но и эстрогена. Количество его в среднем было на 43 % больше, чем в норме. Выделение эстриола в отличие от предыдущей группы имело лишь тенденцию к снижению, хотя изучение соотношения эстриола и активных фракций женских половых гормонов свидетельствовало о том, что в этом равновесии доминирующими явились активные гормоны. Как и в первой группе, у больных с продолжительностью менопаузы более 5 лет нарушен метаболизм андрогенных гормонов, что явилось причиной усиленного образования этиохоланолена, количество которого превысило норму в среднем на 50 %. Величина экскреции андростерона была в пределах нормальных величин.

Как и в первой группе, у больных, находящихся в глубокой менопаузе, снижена концентрация в крови гонадотропинов и нарушено соотношение между ФСГ и ЛГ.

Неоднородность изменений отдельных параметров гипофизарно-гонадной системы свидетельствует о неодинаковой степени вовлечения в патогенез данного заболевания различных ее звеньев.

Можно предположить, что широкий диапазон колебаний гормональных показателей этой системы отражает возможную их связь со стадией опухолевого процесса.

Сопоставление гормональных показателей при различных стадиях заболевания дало возможность изучить последовательность вовлечения в патологический процесс как отдельных ее звеньев, так и всей системы в целом. С развитием опухолевого процесса отклонения от нормы некоторых параметров, характеризующих гипофизарно-гонадную систему, становятся значительнее, чем в начале развития злокачественного роста.

У больных менопаузального периода основные гормональные изменения, связанные со стадией заболевания, затрагивали в основном гонадотропные гормоны.

При продолжительности менопаузы менее 5 лет переход злокачественного роста от I–II к III стадии сопровождался статистически достоверным увеличением в крови ФСГ. Вследствие стойкого уровня ЛГ отношение между ними сдвигалось в сторону фолликулостимулирующего гормона. С развитием злокачественного процесса в этой группе больных отмечена также тенденция к дальнейшему снижению экскреции с мочой прегнандиола (табл. 2).

В группе больных раком шейки матки, у которых продолжительность менопаузы была более 5 лет, параллельно с ростом опухоли происходило дальнейшее нарушение равновесия между основными гонадотропными гормонами: ФСГ и ЛГ. Причиной этого было увеличение абсолютного содержания ЛГ на фоне уменьшения концентрации в крови ФСГ при III стадии болезни в сравнении с таковыми при I–II стадии (табл. 3).

Таблица 2
Динамика гормонов гипофизарно-гонадной системы в процессе развития опухолю в период менопаузы (менее 5 лет)

Стадия	ФСГ, нг/мл	ЛГ, нг/мл	Эстрогены, мкг/сут				Андростерон, мг/сут	Этиохоланолон, мг/сут	Прегнандиол, мг/сут
			Э1	Э2	Э3	Сумма			
I-II	4,1 ± 0,41	6,9 ± 1,0	2,3 ± 0,51	2,2 ± 0,43	3,3 ± 0,53	7,8 ± 0,9	1,22 ± 0,12	2,5 ± 0,40	0,75 ± 0,08
III	6,10 ± 0,52*	6,80 ± 0,89	2,94 ± 0,51	2,20 ± 0,30	3,86 ± 0,46	8,8 ± 0,92	1,38 ± 0,15	2,46 ± 0,38	0,67 ± 0,05

* – достоверность различий между стадиями заболевания ($p < 0,05$).

Таблица 3
Динамика гормонов гипофизарно-гонадной системы в процессе развития опухолю в период менопаузы (более 5 лет)

Стадия	ФСГ, нг/мл	ЛГ, нг/мл	Эстрогены, мкг/сут				Андростерон, мг/сут	Этиохоланолон, мг/сут	Прегнандиол, мг/сут
			Э1	Э2	Э3	Сумма			
I-II	5,23 ± 1,1	5,2 ± 0,63	2,02 ± 0,3	1,87 ± 0,20	3,30 ± 0,36	7,2 ± 0,93	1,14 ± 0,15	2,01 ± 0,32	0,59 ± 0,10
III	4,1 ± 0,5	7,2 ± 0,71*	1,63 ± 0,17	1,76 ± 0,19	4,40 ± 0,40	7,8 ± 0,82	1,17 ± 0,13	2,80 ± 0,38	0,60 ± 0,08

* – достоверность различий между стадиями заболевания ($p < 0,05$).

Выводы

Таким образом, больным менопаузального периода свойственны лабораторно выявленные состояния гиперэстрогенозации организма, которые поддерживались повышением абсолютного уровня активных эстрогенных гормонов, нарушением соотношения их с прогестинами, андрогенами и эстриолом. Чем продолжительнее менопауза, тем отчетливее сдвиг равновесия между половыми стероидами в пользу активных эстрогенов. Об этом свидетельствует коэффициент отношения эстрадиола к прегнандиолу, который в первой группе превысил нормальную величину в 2 раза, во второй – почти в 3. Развитие злокачественного процесса сопровождалось, прежде всего, усугублением нарушения центральных механизмов, регулирующих синтез половых стероидных гормонов. Это относится как к репродуктивному, так и к менопаузальному возрасту. Периферические железы вовлекаются в патологический процесс, связанный с генерализацией опухоли в организме, видимо, вторично.

Ростовский онкологический научно-исследовательский институт 5 сентября 2005 г.
