

дика предупреждает развитие тазовых грыж и сексуальных расстройств, связанных с удалением верхней 1/3 влагалища при выполнении расширенной экстирпации матки. Продолжительность пребывания больных в стационаре после выполнения представленного оперативного вмешательства уменьшается в среднем на 6 дней ($p < 0,05$).

Литература

1. *Урманчеева А.Ф., Бурнина М.М.* // Журн. акушерства и женских болезней. СПб., 2000. Вып. 1. Т. 49. С. 58–62.
2. *Weiderpass E.* // Hormonal risk factors of cancer in humans: point of view of cancer epidemiologist // International conference hormonal carcinogenesis: mechanisms and prevention. Book of Abstracts. Peterburg, May 15–16. 2000. P. 22–25.
3. *Косников А.Г., Чепик О.Ф., Максимов С.Я.* // Вопросы онкологии. 1998. Т. 44. № 2. С. 167–169.
4. *Шуваева Н.И.* Ранний рак шейки матки. Ранняя онкологическая патология. М., 1985. С. 270–298.
5. *Краснопольский В.И. и др.* Патология влагалища и шейки матки. М., 1997.

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт 9 февраля 2005 г.

УДК 618.14-006.6:616.4

СОСТОЯНИЕ ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СТЕПЕНИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ОПУХОЛИ

© 2005 г. *Г.А. Неродо, А.М. Тютюнова, В.П. Никитина*

The results of the hypophysis-epinephros functional condition of cancer patients study are represented in paper. The findings extend presented earlier concepts of hormonal homeostasis imbalance role in the beginning and developing of carcinoma of uterus.

Изучена функция гипофизарно-надпочечниковой системы у 325 больных раком тела матки до лечения. В качестве тестов, характеризующих функцию системы гипофиз – кора надпочечников, использовали определение в суточной моче суммарных и свободных 17-оксикортикостероидов (17-ОКС), кортизола (F), кортизона (E), их тетрагидроформ (ТНФ, ТНЕ), общих 17-КС и двух фракций надпочечникового происхождения: дегидроэпиандростерона (ДЭА) и 11-ОН-17-КС. В плазме крови определяли кортизол F и АКТГ. О состоянии центрального звена регуляции коры надпочечных желез судили по концентрации в крови АКТГ и результатам дексаметазоновой пробы, которая была проведена 30 больным. Полученные данные

сравнивали с показателями контрольной группы женщин соответствующего возраста.

Результаты исследования показали (табл. 1), что отклонения от нормы в функциональной активности гипофизарно-надпочечниковой системы при раке тела матки имеются на всех уровнях – периферическом (синтез и метаболизм стероидов) и центральном (регуляция со стороны аденокортикотропной функции гипофиза). Однако не все параметры, характеризующие гипофизарно-надпочечниковую систему, отличались от нормы в равной степени. Некоторые из них, если их анализировать в общей группе больных, изменялись незначительно.

Таблица 1

Гормональные показатели гипофизарно-надпочечниковой системы у больных раком тела матки

Обследуемое лицо		Больные	P	Здоровые	
В крови	АКТГ, нг/л	139 ± 10,1	< 0,001	85,5 ± 5,8	
	F, нмоль/л	487 ± 15,6	< 0,001	197 ± 16,0	
В моче	17-ОКС, мг/сут	суммарные	5,84 ± 0,60	> 0,10	5,9 ± 0,18
		свободные	0,64 ± 0,02	< 0,001	0,35 ± 0,01
		F	0,33 ± 0,01	< 0,001	0,25 ± 0,01
		E	0,25 ± 0,01	< 0,01	0,29 ± 0,01
		ТНФ	0,89 ± 0,03	< 0,05	1,0 ± 0,03
		ТНЕ	1,62 ± 0,05	> 0,05	1,98 ± 0,16
	17-КС, мг/сут	ДЭА	0,77 ± 0,01	< 0,001	1,26 ± 0,10
		11-ОН-17-КС	0,95 ± 0,02	> 0,05	1,06 ± 0,06

Наиболее выражено было повышение концентрации в крови АКТГ (139 ± 10,1 при норме 85,5 ± 5,8) и кортизола (487 ± 15,6 при норме 197 ± 16,0). Увеличение уровня F в крови отмечено у 67 % обследуемых, снижение – лишь у 3 %, колебания этого гормона в пределах нормы наблюдалось у 30 % больных.

Увеличение концентрации АКТГ в плазме крови отмечено в 55 % случаев, снижение у 11 % женщин, нормальное количество кортикотропина – у 34 % больных. Результаты исследования свидетельствовали о том, что несмотря на значительное увеличение содержания кортизола в крови (в среднем более чем в 2 раза), ответное ингибирование АКТГ по механизму обратной связи происходило лишь у 1/10 женщин. Полученные данные могут быть подтверждением нарушения у больных раком тела матки нормальных взаимоотношений между гипоталамо-гипофизарной областью и корой надпочечников.

Доказательством отклонения от нормы функции гипофизарно-надпочечникового звена эндокринной системы при раке тела матки является также

статистически достоверное увеличение экскреции с суточной мочой кортизола, снижение выделения кортизона, тетрагидрокортизола. Хотя суммарные 17-ОКС по уровню экскреции в среднем не отличались от соответствующего показателя здоровых женщин, свободные формы глюкокортикоидов на этом фоне у больных почти вдвое превышали норму.

Одновременное исследование андрогенных метаболитов надпочечникового происхождения свидетельствует о дисфункции пучковой и сетчатой зоны адреналовых желез. Повышение уровня кортизола – основного гормона пучковой зоны – чаще всего сопровождалось снижением экскреции дегидроэпиандростерона – главного гормона сетчатой зоны желез. Необходимо отметить, что в экскреции как глюкокортикоидных, так и андрогенных гормонов отмечался значительный разброс изучаемых величин.

Для более объективной оценки имеющихся отклонений от нормы в функциональной активности гипофизарно-надпочечниковой системы и установления возможных причинно-следственных связей гормональных нарушений и опухолевого процесса все показатели, характеризующие это звено эндокринной системы, изучены в зависимости от стадии, возраста, состояния овариальной функции, гистологической характеристики опухоли, длительности менопаузального периода, принадлежности больных к тому или иному патогенетическому варианту.

Все больные прежде всего были разделены на группы в зависимости от стадии опухолевого процесса.

Первая группа – 25 женщин с атипической гиперплазией эндометрия отнесены к «0» стадии; вторая группа – 227 больных с I–II стадией рака тела матки; третья группа – 57 больных с III стадией заболевания и четвертая группа – 16 человек – с IV стадией опухолевого процесса.

Данные анализа показали (табл. 2), что уже при атипической гиперплазии эндометрия (заболевании, которое относят к предраку или «0» стадии рака) характер нарушений функции гипофизарно-надпочечниковой системы во многом подобен тому, который мы отметили в общей группе больных раком тела матки. Но не все параметры, характеризующие функцию этой системы, отличались от нормы и отклонялись от нормальных величин в меньшей степени, чем в общей группе, где были представлены все больные.

Самым характерным для всех стадий рака тела матки было значительное увеличение уровня кортизола в крови. Оно в достаточной степени проявилось уже при атипической гиперплазии эндометрия. Концентрация кортизола в крови больных этой группы в среднем превысила норму в 2 раза. Отмечено также существенное повышение нормального уровня экскреции свободных форм 17-ОКС и свободного кортизола. Другие показатели, характеризующие функцию гипофизарно-надпочечниковой системы, были в пределах нормы (Е, ТНФ, ТНЕ, ДЭА, 11-ОН-17-КС) или имели тенденцию к повышению (АКТГ).

При I–II стадиях болезни содержание кортизола в крови возрастало еще более, составив в среднем 428 ± 22 нмоль/л. При III стадии среднее коли-

чество этого гормона достигло 524 ± 62 нмоль/л. Параллельно генерализации опухолевого процесса продолжалось увеличение концентрации в плазме крови АКТГ. У больных второй и третьей групп количество этого гормона стало вдвое выше, чем у здоровых женщин. Величина экскретируемых с мочой суммарных и свободных 17-ОКС, уровни кортизола, кортизона и их тетрагидродериватов при всех стадиях заболевания (0, I, II, III) были близки между собой. Тем не менее отмечалась некоторая тенденция к снижению экскреции Е и ТНФ при переходе опухолевого процесса от II к III стадии. В сравнении с нормой количество их становится достоверно ниже. Обращает на себя внимание, что по мере распространения процесса от «0» стадии к I–II постепенно увеличилось число больных с пониженным уровнем выделения ТНФ и ТНЕ. Если в группе с атипической гиперплазией эндометрия уменьшенная экскреция ТНФ наблюдается у 23 % больных, а ТНЕ у 29 %, то у женщин, имеющих I–II стадии рака, уровень выделения ТНФ снижен до 44 %, а ТНЕ – до 50 % случаев.

Таблица 2

**Изменение гормональных показателей
гипофизарно-надпочечниковой системы у больных раком тела матки
в процессе развития опухоли**

Стадия	В крови		В моче							
	АКТГ, нг/л	F, нмоль/л	17-ОКС, мг/сут						17-КС, мг/сут	
			сумма	своб.	F	Е	ТНФ	ТНЕ	ДЭА	11-ОН-17-КС
«0»	92,1±13,0	396±42,0	6,2±0,6	0,7±0,06	0,32±0,02	0,27±0,02	1,13±0,1	1,84±0,18	1,2±0,1	1,34±0,12
1-я группа	42–150	173–660	2,0–11,0	0,13–2,6	0,1–0,67	0,11–0,67	0,05–3,4	0,4–3,9	0,14–4,68	0,3–3,2
P	>0,05	<0,001	>0,05	<0,001	>0,05	>0,10	>0,05	>0,10	>0,10	>0,05
I–II	153±11,6	428±22,0	5,9±0,17	0,64±0,02	0,33±0,01	0,27±0,01	1,0±0,03	1,57±0,08	0,82±0,02	1,0±0,02
2-я группа	43–273	101–1237	0,7–19,8	0,0–32	0,0–2,8	0,0–1,62	0,01–4,9	0,04–6,9	0,0–8,0	0,0–3,7
P	<0,001	<0,001	>0,10	<0,001	<0,05	>0,10	>0,10	>0,05	<0,001	>0,10
III	162±15,1	524±62	6,1±0,9	0,51±0,08	0,38±0,04	0,23±0,02	0,75±0,08	1,84±0,20	0,78±0,10	0,99±0,13
3-я группа	39,1–201	220–935	2,2–11,8	0,17–0,7	0,08–0,78	0,04–1,0	0,11–1,85	0,44–4,67	0,14–1,68	0,09–2,4
P	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,001	>0,10	<0,001	>0,10
IV	–	–	3,1±0,4	0,71±0,1	0,29±0,05	0,19±0,01	0,72±0,12	0,96±0,18	0,39±0,07	0,52±0,08
4-я группа			1,14–6,4	0,06–2,3	0,05–0,5	0,05–1,28	0,05–1,28	0,14–1,68	0,0–1,0	0,15–2,4
P			<0,001	<0,05	>0,05	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
Здоровые	85,5±5,8	197±16	5,3±0,18	0,35±0,03	0,25±0,02	0,29±0,01	1,00±0,02	1,98±0,16	1,26±0,1	1,06±0,06

Примечание. Н – норма.

При IV стадии сумма 17-ОКС и все составляющие ее фракции: F, E, ТНФ, ТНЕ были значительно меньше, чем в III стадии; кроме того, все эти показатели, исключая F, были ниже, чем у здоровых женщин.

Изучение изменения гормональных параметров, характеризующих состояние гипофизарно-надпочечниковой системы в процессе развития опухоли, позволяет утверждать, что наблюдаемое увеличение уровня кортизола в самом начале появления патологического процесса, а возможно еще до клинического проявления его, явилось следствием стимуляции синтеза кортикоидных гормонов под влиянием повышенной продукции кортикотропина и увеличения чувствительности пучковой зоны адреналовых желез к его действию. Позже с развитием опухолевого процесса у определенного числа больных проявляется недостаточность ферментативных ингредиентов, лежащих в основе инактивации кортизола. При III и IV стадии злокачественного роста торможение процессов инактивации становится более выраженным, чем при I–II. У лиц с различной стадией опухолевого процесса проявляется это в разной интенсивности снижения экскреции тетрагидропроизводных 17-ОКС. У больных III–IV стадии на фоне уменьшения уровня тетрагидрокортизола и тетра-гидрокортизона нарушается также трансформация кортизола в кортизон. В этих стадиях опухолевого процесса, вследствие недостаточности II-дегидрогеназы, статистически достоверно в сравнении с нормой падает количество экскретируемого с мочой кортизона, при IV стадии коэффициент отношения F/E ($1,52 \pm 0,16$) увеличивается по сравнению с нормой ($0,85 \pm 0,07$) почти вдвое.

Необходимо отметить, что с прогрессированием опухолевого роста (IV стадия) процессы гормонообразования в надпочечниках резко снижаются, что сопровождается значительным уменьшением экскреции суммарных 17-ОКС ($3,1 \pm 0,4$). Угнетение синтетических процессов в коре надпочечников происходит на фоне нарушения метаболизма стероидных гормонов в печени, замедления процесса образования глюкуронидов и фосфатов.

Полученные данные изучения функции коры надпочечников с учетом тяжести заболевания и степени распространения опухолевого процесса свидетельствуют об истощении резервных возможностей гипофизарно-надпочечниковой системы, наступившем в результате предшествующей стимуляции коры надпочечников под влиянием АКТГ, наблюдаемой при I–III стадиях злокачественного рака. Результаты исследования свидетельствуют также об усугублении нарушения метаболизма стероидов в печени под влиянием злокачественного роста.

Количество ДЭА, продуцируемого сетчатой зоной коры надпочечников, становится ниже нормы уже при I–II стадии рака тела матки. В дальнейшем оно еще больше уменьшается, составляя в IV стадии в среднем лишь 30 % от средней нормальной величины. Продукция 11-оксигенированных форм 17-кетостероидов при развитии злокачественного процесса в

матке долгое время оставалась в пределах нормы, и лишь при IV стадии, вследствие истощения функции коры надпочечников, интенсивность обмена глюкокортикоидов по пути образования андрогенных метаболитов резко падает.

Изучение взаимоотношения между отдельными зонами адреналовых желез свидетельствовало о развитии явления дискортицизма, когда усиление активности одной зоны происходит за счет угнетения деятельности другой. Речь идет о взаимоотношении пучковой и сетчатой зоны коры надпочечников. Усиление синтетических процессов в пучковой зоне коры надпочечников происходило на фоне угнетения продукции стероидов в сетчатой зоне адреналовых желез. Это явление в самом начале может быть связано с повышением порога чувствительности гипоталамо-гипофизарной области [1], когда для ингибирования продукции АКТГ требуется уровень кортизола, превышающий норму. Хотя мы не можем исключить биологической целесообразности преобладания синтеза глюкокортикоидов над андрогенами, связанной с повышением защитно-приспособительных реакций организма, в осуществлении которых глюкокортикоидам отводится главенствующая роль.

В дальнейшем защитная реакция организма могла перерасти в свою противоположность, когда повышенный уровень глюкокортикоидов сам по себе способен вызвать целую гамму нарушений в эндокринном балансе, в том числе снизить синтез андрогенных гормонов в сетчатой зоне адреналовых желез [2].

Таким образом, результаты исследования подтверждают существование связи между развитием опухоли матки и патологическими изменениями в гипофизарно-надпочечниковой системе, проявляющимися усилением продукции АКТГ и повышением уровня глюкокортикоидных гормонов в крови, снижением синтеза андрогенов, нарушением метаболизма кортикостероидов на периферии. Все эти процессы становятся более выраженными в условиях генерализации опухолевого роста. Можно полагать, что значительные нарушения процессов гормонообразования в коре надпочечников при раке тела матки, вызывая резкие сдвиги в гормональном балансе всего организма, создают благоприятные условия для дальнейшего развития злокачественного процесса.

Литература

1. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. М., 1983.
2. Чернуха Г.Е., Кангельдиева А.А., Слукина Т.В. // Проблемы репродукции. 2002. № 5. С. 36–40.