УДК 618.14–00.6:616.432:615.28

ВЛИЯНИЕ ЭНДОЛИМФАТИЧЕСКОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ

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

The results of uterine carcinoma patients hypophysis – adrenal system condition change under the influence of endolymphatic polychemical therapy as the primary treatment stage study are represented.

The most informative parameters to control the treatment results were emphasized among the parameters that characterize the endocrine system condition.

Эндолимфатическая полихимиотерапия (ЭПХТ) являлась первым этапом комплексного противоопухолевого лечения 150 больных раком тела матки. Всем больным после ее окончания проводили операцию в объеме экстирпации матки с придатками и верхней трети влагалищной трубки, а затем (при определенных показаниях) назначали дистанционное облучение. Необходимость таковой диктовалась соответствующими данными гистологических исследований – инвазия глубоких мышечных слоев матки, переход процесса на цервикальный канал или метастазы в придатках матки.

Для эндолимфатической химиотерапии использовали следующие смеси химиопрепаратов: тио-ТЭФ – 100–150 и метотрексат – 50–70 мг, тио-ТЭФ – 100 и 5-фторурацил – 500–1000 мг, циклофосфан – 2000 и 5-фторурацил – 1000 мг, циклофосфан – 2000 мг, 5-фторурацил – 1000 мг и метотрексат – 50–75 мг.

Химиопрепараты вводились в лимфатические сосуды нижних конечностей с интервалом 10–14 дней. Составляя смеси химиопрепаратов, мы руководствовались различием в механизме действия каждого компонента и чувствительностью соскоба опухоли из полости матки к химиопрепаратам.

Терапевтическая эффективность эндолимфатической химиотерапии оценивалась по различным критериям. Клиническими критериями эффективности лечения служили как субъективные признаки (уменьшение или исчезновение маточных кровотечений, прекращение болей внизу живота, пояснице), так и объективные данные клинического осмотра (уменьшение размеров матки, уменьшение инфильтратов в параметрии). Снижение интенсивности болей, прекращение кровотечений, улучшение общего состояния можно было отметить на 3-й день после первой инфузии. Уменьшение инфильтрации в параметрии, нормализация размеров матки наступали позже, начиная с 12–14-го дня после лечения.

Объективными критериями эффективности эндолимфатической полихимиотерапии служили данные гистерографии, проводимой в динамике

до и после инфузии химиопрепаратов. После лечения отмечалось уменьшение дефектов наполнения, нормализация контуров матки. Повреждающий эффект эндолимфатической полихимиотерапии контролировался с помощью цитологических исследований аспиратов из полости матки, которые проводили до лечения и через каждые 5 дней после введения химиопрепаратов до момента операции.

Гистологические и гистохимические исследования опухолей, удаленных во время операции в разные сроки после эндолимфатической полихимиотерапии, служили показателем эффективности ЭПХТ.

Регрессия опухоли обусловлена выраженными дистрофическими изменениями в опухолевых клетках вплоть до пикноза и лизиса. Митотическая активность снижалась до 11 %. За счет резкого уменьшения ДНК ядра в клетках имели вид светлых теней и пустот. При обработке срезов реактивом Шиффа нейтральные мукопротеиды в большом количестве выявлялись в просветах железистоподобных структур и в межклеточных пространствах.

На многочисленных участках целые комплексы опухолевых клеток оказывались замурованными среди пучков волокнистой соединительной ткани.

Нередко можно было видеть цитоллиз опухолевых клеток, окруженных со всех сторон коллагеновыми волокнами, образование микрокист, частично выстланных оставшимися опухолевыми клетками.

При импрегнации серебром было видно, как длинные аргирофильные волокна проникали в опухолевую ткань и окружали отдельные участки в виде аргирофильного каркаса.

На грани с окружающей тканью располагались скопления лимфоцитов, плазматических клеток, а на отдельных участках лимфоцитарная инфильтрация окружала опухолевые клетки.

В настоящее время известно, что успех химиотерапии зависит не только от непосредственного воздействия химиопрепарата на опухолевую ткань, но и в значительной степени от реакции эндокринной системы, определяющей уровень резистентности организма и состояние его противоопухолевых механизмов.

Литературные данные и собственные исследования, свидетельствующие о нарушении функционального состояния эндокринной системы у больных раком тела матки до лечения, известная роль коры надпочечников в поддержании стероидного равновесия как основы противоопухолевой защиты организма и патогенетическое значение половых гормонов при этом заболевании послужили основанием для изучения влияния эндолимфатической химиотерапии на функцию эндокринной системы в целом и отдельных ее звеньев в частности.

Мы изучали влияние химиопрепаратов, введенных в лимфатические сосуды, на функцию гипофизарно-надпочечниковой, гипофизарно-гонадной, гипофизарно-тиреоидной систем; сопоставляли эндокринные показате-

тели у больных с различной эффективностью применяемого лечения. Уделялось внимание оценке полученных изменений у женщин с различным состоянием овариальной функции.

Определенные изменения в гипофизарно-надпочечниковой системе, наступающие под влиянием ЭПХТ, заслуживают особого внимания и подробного анализа. Прежде всего необходимо подчеркнуть взаимосвязь этих изменений с непосредственной эффективностью ЭПХТ, а также обратить внимание на некоторую специфику их, обусловленную состоянием овариально-менструального статуса больной.

Общим для женщин обоих возрастных периодов (репродуктивного и менопаузального), без учета эффективности лечения, было наступающее под влиянием ЭПХТ перераспределение в соотношении фракций 17-оксикортикостероидов (17-ОКС), сопровождающееся уменьшением экскреции кортизола на фоне повышения активности процессов трансформации его в кортизон.

Этот вид терапии, независимо от состояния овариально-менструальной функции, сопровождался также статистически достоверным увеличением экскреции дегидроэпиандростерона (ДЭА), что существенно изменяло имевшееся до лечения соотношение между глюкокортикоидами и андрогенами надпочечникового происхождения в пользу последних (табл. 1). Динамика изменения кортизола в крови, как у молодых, так и у пожилых, имела тенденцию к снижению.

Остальные изменения в уровне стероидных гормонов, если их рассматривать вне зависимости от результатов ЭПХТ, коррелировали с возрастом больных и состоянием овариальной функции. У лиц репродуктивного возраста экскреция суммарных 17-ОКС с мочой существенно не изменялась, между тем как у женщин, находящихся в менопаузальном периоде, содержание 17-ОКС в суточной моче под влиянием ЭПХТ статистически достоверно снизилось. Подобного рода различия отмечены и со стороны 11-гидроксилированных фракций андрогенных метаболитов: у женщин молодого возраста с сохранением менструальной функции ЭПХТ существенно не влияла на уровень 11-ОН-17-КС. В то же время у больных менопаузального периода ЭПХТ сопровождалась статистически достоверным повышением выделения с мочой этих метаболитов, являющихся производными глюкокортикоидных гормонов.

Наблюдаемый сдвиг между андрогенами и глюкокортикоидами, происходящий после окончания ЭПХТ, в основе своей мог быть результатом дисфункции пучковой и сетчатой зон адреналовых желез, когда под влиянием химиопрепаратов активность сетчатой зоны усиливается за счет угнетения пучковой.

С другой стороны, нельзя не принять во внимание и другое объяснение отмечаемой диссоциации между андрогенной и глюкокортикоидной активностью. Согласно этому объяснению умеренное снижение уровня кортизола в крови явилось целесообразной биохимической реакцией усилен-

ния обмена кортизола и повышения использования его клетками и тканями больного организма. Это предположение подтверждается параллельным увеличением уровня кортизона как одного из продуктов обмена кортизола. Явление усиления метаболизма кортизола более четко выражено в менопаузальный период, доказательством чего служит увеличение экскреции не только кортизона, но также и 11-ОН-17-КС.

Коэффициент отношения кортизола (F) к сумме его метаболитов кортизона (E) + тетрагидрокортизола (ТНФ) + тетрагидрокортизона (ТНЕ), являющийся показателем активности обмена F, после ЭПХТ снижается у больных обеих групп, но у женщин менопаузального возраста это уменьшение коэффициента выражено в большей степени (табл. 1). В 1-й группе величина соотношения кортизола и его метаболитов под влиянием ЭПХТ снизилась в среднем в 1,5 раза, во 2-й – более чем вдвое.

Дальнейший анализ параметров гипофизарно-надпочечниковой системы показал, что характер и степень их изменения под влиянием ЭПХТ коррелирует с эффективностью проводимого лечения (табл. 2). Гормональные взаимоотношения, сопровождающие наличие клинического результата, связанного с применением ЭПХТ, для больных репродуктивного и менопаузального возраста при всей их общности отличались между собой. Общим для женщин обеих групп было то, что положительный результат ЭПХТ сопровождался усилением метаболизма кортизола, вследствие чего увеличилось содержание не только кортизона, но также их тетрагидропроизводных: ТНФ и ТНЕ. При отсутствии клинического эффекта экскреция кортизона оставалась на исходном уровне, а количество ТНФ и ТНЕ статистически достоверно падало. При отрицательном клиническом результате лечения уровень F снижался более резко, чем при наличии эффекта, особенно четко это выражено у больных менопаузального возраста, у которых резкое уменьшение уровня F происходит в основном в результате угнетения функции коры надпочечников.

Различный характер изменений в зависимости от результатов ЭПХТ отмечен и в уровне надпочечниковых гормонов андрогенного ряда. Экскреция дегидроэпиандростерона при наличии клинического эффекта возросла ($P < 0,001$), при отсутствии такового – не изменялась ($P > 0,05$).

Уменьшение концентрации кортизола в крови при положительном результате лечения дополнительно свидетельствует об усилении его обмена, наступающем в организме больных под воздействием ЭПХТ.

При отрицательном результате ЭПХТ у больных репродуктивного возраста процессы метаболизма основного глюкокортикоидного гормона явно замедлялись, доказательством чего было не только снижение экскреции метаболитов F с мочой, но и статистически достоверное повышение концентрации его в крови.

Таблица 1

**Влияние ЭПХТ на гормональные показатели гипофизарно-надпочечниковой системы
у больных раком тела матки**

Этап исследования	АКТГ, нг/л	F, нмоль/л	17-ОКС, мг/сут					17-КС, мг/сут				
			суммарные	свободные	F	E	ТНФ	ТНЕ	F E+ТНФ+ ТНЕ	суммарные	ДЭА	11-ОН- 17-КС
<i>Репродуктивный период</i>												
До лечения	95,5 ± 13	437 ± 46	5,8 ± 0,7	0,50 ± 0,05	0,40 ± 0,03	0,27 ± 0,02	0,90 ± 0,07	1,7 ± 0,14	0,14 ± 0,01	7,5 ± 0,8	0,9 ± 0,1	1,1 ± 0,16
После лечения	91 ± 10	361 ± 32	5,3 ± 0,5	0,65 ± 0,07	0,29 ± 0,02	0,36 ± 0,03	0,87 ± 0,06	1,84 ± 0,15	0,09 ± 0,006	6,5 ± 0,71	1,3 ± 0,15	0,89 ± 0,11
P	> 0,10	> 0,10	> 0,10	> 0,05	< 0,02	> 0,02	> 0,10	> 0,10	< 0,001	> 0,10	< 0,01	> 0,10
<i>Менопауза</i>												
До лечения	133 ± 12	473 ± 44	5,2 ± 0,26	0,56 ± 0,02	0,43 ± 0,03	0,25 ± 0,02	1,0 ± 0,10	1,9 ± 0,20	0,13 ± 0,008	6,9 ± 0,58	0,74 ± 0,04	0,91 ± 0,04
После лечения	131 ± 11	347 ± 28	4,1 ± 0,19	0,61 ± 0,03	0,23 ± 0,02	0,32 ± 0,02	1,0 ± 0,12	1,93 ± 0,18	0,06 ± 0,005	7,1 ± 0,64	0,97 ± 0,09	1,22 ± 0,07
P	> 0,10	> 0,05	< 0,01	> 0,10	< 0,001	< 0,05	> 0,10	> 0,10	< 0,001	> 0,10	> 0,05	< 0,001

Таблица 2

Особенности изменения гормональных показателей гипоталарно-надпочечниковой системы у больных раком тела матки под влиянием ЭПХТ в зависимости от ее эффективности

Эффективность лечения	Этап исследования	АКТГ, нг/л	F крови, нмоль/л	17-ОКС, мг/сут			17-КС, мг/сут					
				суммарные	свободные	F	E	ТНФ	ТНЕ	суммарные	ДЭА	11-ОН-17-КС
<i>Репродуктивный период</i>												
1-я группа (эффективное)	До	126,0 ± 12,0	468 ± 47,1	5,7 ± 0,5	0,81 ± 0,04	0,44 ± 0,04	0,22 ± 0,03	0,71 ± 0,08	1,52 ± 0,18	7,7 ± 0,8	0,92 ± 0,07	1,15 ± 0,15
	После	93,0 ± 11,5	235 ± 22,7	5,6 ± 0,7	0,66 ± 0,11	0,24 ± 0,03	0,40 ± 0,05	1,1 ± 0,10	1,91 ± 0,25	7,6 ± 0,2	1,70 ± 0,15	0,74 ± 0,09
	P	< 0,05	< 0,001	> 0,10	> 0,05	< 0,02	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,10	< 0,001
2-я группа (без эффекта)	До	66,0 ± 12	308 ± 38,5	5,4 ± 0,65	0,53 ± 0,10	0,45 ± 0,07	0,25 ± 0,02	1,2 ± 0,21	2,3 ± 0,3	4,4 ± 0,55	0,54 ± 0,10	0,63 ± 0,12
	После	86 ± 14,0	420 ± 39	4,5 ± 1,0	0,60 ± 0,10	0,29 ± 0,05	0,29 ± 0,04	0,65 ± 0,10	1,4 ± 0,25	3,9 ± 0,70	0,80 ± 0,12	0,87 ± 0,15
	P	> 0,10	< 0,05	> 0,10	> 0,10	< 0,05	> 0,10	> 0,10	< 0,05	< 0,05	> 0,10	< 0,05
<i>Менопаузальный период</i>												
1-я группа (эффективное)	До	136 ± 15	490 ± 48	5,2 ± 0,37	0,58 ± 0,04	0,44 ± 0,03	0,28 ± 0,02	0,90 ± 0,05	1,70 ± 0,10	5,3 ± 0,40	0,90 ± 0,06	0,88 ± 0,06
	После	146 ± 21	378 ± 26	5,6 ± 0,45	0,64 ± 0,05	0,23 ± 0,02	0,37 ± 0,08	1,10 ± 0,08	2,10 ± 0,14	6,0 ± 0,50	1,20 ± 0,07	1,25 ± 0,17
	P	> 0,10	< 0,05	> 0,10	> 0,05	< 0,001	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,10	< 0,05
2-я группа (без эффекта)	До	106 ± 12	464 ± 45	5,25 ± 0,36	0,64 ± 0,07	0,40 ± 0,05	0,24 ± 0,03	2,1 ± 0,20	3,2 ± 0,40	4,10 ± 0,60	0,60 ± 0,05	0,90 ± 0,08
	После	147 ± 36	356 ± 36	4,03 ± 36	0,6 ± 0,06	0,16 ± 0,02	0,20 ± 0,02	1,10 ± 0,14	1,13 ± 0,15	5,20 ± 0,80	0,64 ± 0,09	0,60 ± 0,05
	P	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,10	< 0,001	> 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,001	> 0,10	> 0,10

В ряде случаев при отсутствии клинического эффекта количество кортизола, как и при наличии его, статистически достоверно снижалось. Однако механизм его уменьшения носил совершенно иной характер, чем при положительном результате ЭПХТ. Если при наличии лечебного эффекта падение уровня кортизола происходило благодаря усилению его обмена, то при отрицательном уровне F снижался вследствие угнетения стероидогенеза в коре надпочечных желез. Доказательством этого было одновременное уменьшение продуктов обмена кортизола: тетрагидрокортизола и тетрагидрокортизона. У больных менопаузального периода уровень F стал ниже нормы, статистически достоверно уменьшилась экскреция 11-ОН-17-КС, почти не изменилось содержание F в крови, что еще раз подтверждает неиспользуемость F в обменных процессах организма при отсутствии клинического эффекта от применения ЭПХТ.

Таким образом, для достижения положительного результата при ЭПХТ имеет значение не только направленность динамики F, но и абсолютное содержание его в организме, а также степень участия F в обменных процессах органов, тканей и клеток, в том числе, видимо, и в таком органе, как матка.

Что касается индивидуальных колебаний гормональных показателей и их изменений под влиянием ЭПХТ, они были очень значительными. У женщин репродуктивного возраста при положительном результате ЭПХТ снижение уровня F произошло в 50 % случаев, повышение в 13, остался прежним – у 37 % больных. Количество E увеличилось под влиянием ЭПХТ у 87,6 %, снизилось у 6,2, у такого же количества больных не изменилось. Экскреция ТНФ и ТНЕ при наличии лечебного эффекта усилилась у половины больных, не изменилась у 30 % и снизилась у 20 %.

У женщин менопаузального возраста при положительном результате лечения под влиянием ЭПХТ снизился уровень F в 65 % случаев, у 15 экскреция его повысилась, у 20 не изменилась. У 54 % больных произошло увеличение экскретируемых с суточной мочой обеих или одной из форм тетрагидропроизводных 17-ОКС. У 40 % женщин этой группы снизилось количество кортизона, у 36 повысилось.

Характер распределения больных по изменению величин экскреции гормонов сетчатой зоны коры надпочечников был прямо противоположным. У женщин репродуктивного возраста при положительном результате ЭПХТ экскреция ДЭА, характеризующая функцию сетчатой зоны адреналовых желез, у 66 % повысилась, у 20 не изменилась и в таком же проценте случаев снизилась.

Более неоднозначным было распределение больных по изменению экскреции ДЭА в менопаузальной группе. Увеличение экскреции отмечено у 35 % больных, у такого же женщин наблюдали уменьшение его выделения, у 30 % женщин количество ДЭА сохранялось на исходном уровне.

Положительный лечебный эффект ЭПХТ, связанный с усилением обмена кортизола, в основе своей мог содержать внутриклеточный механизм антиэстрогенного действия глюкокортикоидов на ткань матки, сдерживающих присущую эстрогенам стимуляцию пролиферативных процессов в органах-мишенях [1]. В этих случаях глюкокортикоиды способны играть роль антиэстрогенов и усиливать положительный лечебный эффект от применения ЭПХТ. Не исключено, что усиление обмена кортизола при раке тела матки, наступающее под влиянием ЭПХТ, относится к механизмам сдерживания пролиферативных процессов в этом органе.

Угнетение синтеза кортизола в коре надпочечников, наступающее у части больных под влиянием ЭПХТ, сопровождается отсутствием клинического эффекта и требует терапевтических воздействий защиты гипофизарно-надпочечниковой системы у этих пациентов и назначения им гормонокорректирующих препаратов.

Литература

1. *Mata M. et al. // Oncology. 1998. Vol. 55. P. 35–44.*

*Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт МЗ РФ*

9 февраля 2005 г.

УДК 618.14–00.6:616.432

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ, КОРРЕГИРУЮЩИЕ С СОСТОЯНИЕМ ОВАРИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

© 2005 г. *В.П. Никитина*

The results of uterine carcinoma patientis hipophysis – honadail sistem functional condition study are represented. Jhe findings allow to determine the sequence of endocrine system components belonging to pathological process, recognize the hormonal represented imbalance specificity according to the ovarian function condition.

В последние годы значительно расширилась информация о внутриклеточных механизмах действия половых гормонов на органы-мишени, в том числе и на матку. Стало известно, что интегрирующая роль половых стероидов в деятельности всей репродуктивной системы происходит благодаря наличию в них рецепторов к этим стероидам [1].

Гормональное влияние на слизистую матки, в частности, осуществляется посредством серии интегрированных внутриклеточных процессов, в результате которых возникает ассоциация стероидных половых гормонов с цитоплазматическим стероидным белком; перенос стероидно-рецептор-