

же стабилизация уродинамики мочевых путей способствуют повышению количества благоприятных исходов лечения больных с мегауретером.

Литература

1. *Hendren W.H.* // I. Urol (Balt). 1969. Vol. 101. № 1. P. 491–507.
2. *Cohen S.I.* // Act. Urol. 1975. № 6. P. 1–8.
3. *Баиров Г.А., Осипов И.Б., Головки Ю.И. и др.* Вопросы детской урологии // Тез. докл. Всесоюз. науч.-практ. конф. детских хирургов. Таллин, 1991. С. 48.
4. *Крендель Б.М., Павлов А.Ю. и др.* Правление Российского общества урологов // Материалы: пленум. Саратов, 1998. С. 68.
5. *Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г., Павлов А.Ю. и др.* Мегауретер у детей // Материалы пленума правления Российского общества урологов. Саратов, 1998. С. 69–70.
6. *Ческис А.Л.* // Материалы пленума правления Российского общества урологов. Саратов, 1998. С. 76–77.
7. *Джавад-Заде М.Д., Абдуллаев К.И., Исмаилов И.М.* Двадцатилетний опыт лечения пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей // Тез. докл. пленума Всесоюзного научного общества урологов. Вильнюс, 1988. С. 50–52.
8. *Пугачев А.Г., Вороновицкий В.Д., Павлов А.Ю. и др.* Нейромышечная дисплазия мочеточников у детей // Тез. докл. Всесоюз. науч.-практ. конф. детских хирургов. Таллин, 1991. С. 50.
9. *Bewton D.* // Urol. Nephrol. 1983. Vol. 89. № 6. P. 377–457.

*Северо-Осетинская государственная
медицинская академия, г. Владикавказ*

6 июля 2005 г.

УДК 615.849: 618.146-006.6:616-008.1-07

ВЛИЯНИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

© 2005 г. *Г.А. Неродо, Е.В. Приходько*

The article deals with mode of radiation therapy, its effects on the endocrine state of patients with cervical cancer. Radiation therapy for cervical cancer is an essential component of treatment of this cancer patients. Its expediency and efficiency are demonstrated in the paper by using treated women with cervical cancer and various correlation of hormonal state. The dynamics of hormonal balance dependent on age, two-phase menstrual cycle and stage of cancer are presented.

В последнее десятилетие достигнуты определенные успехи в комплексном лечении больных раком шейки матки, обусловленные не только совершенствованием оперативной техники и применением новых химиопрепаратов, но и разработкой различных методов облучения.

Применение лучевого компонента в до- и послеоперационном периоде продиктовано стремлением к оптимизации вариантов комплексного метода лечения злокачественных опухолей этой локализации. Вопросы дальнейшего улучшения методов лечения с учетом состояния функции основных систем организма, в том числе кроветворной, иммунной, эндокринной, и способов коррекции этих систем на различных этапах комплексной терапии не теряют актуальности и в настоящее время.

Продолжается поиск оптимальных условий для применения лучевой терапии и решения вопроса о последовательности лучевого компонента в комплексном лечении, уточнения показаний к его осуществлению, а также мероприятий по профилактике и борьбе с осложнениями.

Цель работы. Нас интересовал не только вопрос воздействия ионизирующей радиации на состояние гормонального баланса, но и особенности его влияния в зависимости от вида предшествующего лечения: химиотерапия (ХТ) или ХТ и операция.

Материалы и методы

С этой целью изучали влияние дистанционной гамматерапии на состояние баланса стероидных гормонов у трех групп больных. Первая группа – 25 человек, у которых лучевая терапия была основным и единственным методом лечения. Дооперационная дистанционная гамматерапия малого таза (матка, параметральная клетчатка, лимфатические узлы) проводилась на аппарате «Рокус» с двух диаметральных полей, разовая доза – 2 Гр, суммарная – 40 Гр. Вторая группа – 24 больных, которым лучевая терапия проведена до операции после ЭПХТ. Третья группа – 28 женщин, получавших лучевое лечение после операции, которой также предшествовала ХТ.

По распространению опухолевого процесса и возрасту больных группы были сопоставимы. Большинство женщин имели II стадию опухолевого процесса. Что касается среднего возраста, то в первой группе он составил $49,1 \pm 7,2$ года, во второй – $48,1 \pm 6,7$, в третьей – $51,2 \pm 6,3$ года. В каждой группе были женщины как репродуктивного, так и менопаузального периода.

Для оценки влияния каждого из вариантов облучения на состояние гормонального баланса изучали стероидные гормоны глюкокортикоидного, эстрогенного, андрогенного и прогестинового ряда до и после окончания лучевой терапии. Результаты анализа показали, что изменения гормонального баланса под влиянием лучевого лечения в каждой группе имели свою специфику.

У тех больных, где лучевое лечение явилось основным и единственным противоопухолевым видом терапии, после его окончания со стороны параметров, характеризующих функцию коры надпочечников, самым существенным было снижение уровня кортизола (в среднем на 30 %). В меньшей степени уменьшалось количество его основного метаболита –

ТНФ (в среднем на 20 %). Сумма 17-оксикортикостероидов (17-ОКС) имела лишь тенденцию к снижению. Другие фракции 17-ОКС существенных изменений под влиянием лучевой терапии не претерпевали. В среднем стабильным оставалось количество основного гормона сетчатой зоны коры надпочечников – дегидроэпиандростерона, отмечалась лишь тенденция к падению его экскреции (табл. 1).

Таблица 1

Влияние лучевой терапии на состояние гормонального баланса

Гормон		Этап исследования	
		До лучевой терапии	После лучевой терапии
17-ОКС, мг/сут	Сумма	4,70 ± 0,52	3,51 ± 0,49
	Свободные	0,41 ± 0,04	0,54 ± 0,05
	F	0,26 ± 0,03	0,18 ± 0,02*
	E	0,15 ± 0,02	0,17 ± 0,02
	ТНФ	0,96 ± 0,09	0,77 ± 0,06*
	ТНЕ	1,40 ± 0,15	1,37 ± 0,14
ДЭА, мг/сут		0,72 ± 0,07	0,67 ± 0,06
Эстрогены, мкг/сут	Э1	4,1 ± 0,42	2,3 ± 0,25*
	Э2	1,55 ± 0,17	1,9 ± 0,22
	Э3	3,5 ± 0,41	4,4 ± 0,49
	Сумма	9,2 ± 1,0	8,8 ± 0,95
Андростерон, мг/сут		0,90 ± 0,10	0,62 ± 0,07*
Этиохоланолон, мг/сут		1,97 ± 0,20	2,18 ± 0,22
Прегнандиол, мг/сут		0,62 ± 0,05	0,43 ± 0,04*

* – достоверность различий с показателями до лечения ($p < 0,05$).

Что касается динамики кортикоидных гормонов у отдельных лиц, то необходимо отметить в большинстве случаев значительный разброс данных и неоднородность ее направления. Сумма 17-ОКС снизилась в 47 % случаев, повысилась в 46, не изменилась в 7. Экскреция кортизола уменьшилась у 60 % женщин, возросла у 20, осталась стабильной у 20. Эта группа больных разделялась на три совершенно равные подгруппы. В одной из них экскреции ТНФ возрастала, в другой снижалась, в третьей не имела динамики. Различия состояли в степени изменения уровня гормонов. Если количество ТНФ в одной подгруппе снижалось в среднем на 70 %, то в другой повышалось лишь на 48. Такая разная степень изменения кортикоидных гормонов и неоднозначность направленности в их динамике затрудняют формулировку достоверного вывода о влиянии лучевой терапии на функцию коры надпочечников.

Низкий уровень суммы 17-ОКС, а также основного глюкокортикоидного гормона – F и его тетрагидрометаболита – ТНФ наводит на мысль о том, что после применения лучевой терапии в качестве самостоятельного

метода лечения развивается истощение глюкокортикоидной функции коры надпочечников, связанное с недостаточностью резервных возможностей гипофизарно-надпочечниковой системы и в основном пучковой зоны адrenaловых желез у больных раком шейки матки.

Сетчатая зона коры надпочечников страдает в меньшей степени. Об этом свидетельствует экскреция дегидроэпиандростерона – основного гормона сетчатой зоны железы. Количество его имело лишь тенденцию к уменьшению после окончания лучевой терапии. Различия в сравнении с исходными данными были не достоверны.

Лучевая терапия, применяемая в качестве самостоятельного метода лечения, сопровождалась значительным уменьшением экскреции эстрогена. Выделение других фракций женских половых гормонов – эстрадиола и эстриола – при этом существенно не изменялось. Сумма эстрогенов также оставалась в пределах колебаний исходных величин. Соотношение между отдельными представителями эстрогенов сдвигалось, таким образом, в пользу эстриола.

В первой группе больных одновременно с эстроном снижалось количество экскретируемого с мочой основного метаболита андрогенных гормонов – андростерона. Уровень его в среднем уменьшился на 30 %. На этом фоне экскреция этиохоланолона оставалась прежней.

У группы лиц, получавших лучевую терапию в качестве одного из компонентов комплексного лечения после ЭПХТ, направленность динамики стероидных гормонов была во многом схожа с таковой у первой группы больных. Однако в последней в изменении гормонального баланса были и свои особенности (табл. 2). Как и в первой группе, у обследуемых женщин под влиянием ионизирующей радиации уменьшилось количество кортизола, экскретируемого с суточной мочой. Одновременно резко снизилась экскреция его метаболита – ТНФ. Имелась тенденция к падению всей суммы 17-ОКС. Необходимо обратить внимание, что на этом фоне количество кортизона не менялось, а величина экскреции продукта его обмена – ТНЕ – резко повышалась. Таким образом, лучевая терапия, применяемая после ЭПХТ у женщин, больных раком шейки матки, не только вызывает в конечном итоге уменьшение продукции основного глюкокортикоидного гормона, но и сопровождается перераспределением отдельных фракций 17-ОКС в пользу кортизона и его тетрагидроформы.

Трудно объяснить, почему в этой группе больных после окончания лучевой терапии наблюдается усиление механизмов превращения кортизола в его резервную форму. Можно предположить, что это состояние характерно для стадии постлучевого воздействия и наступает вслед за возможным первоначальным (во время действия лучей) повышением концентрации кортизола, которое затем, в связи с меньшей потребностью организма, сменяется депонированием его и дальнейшим превращением в ТНЕ.

Таблица 2

**Влияние лучевой терапии, применяемой после химиотерапии,
на состояние гормонального баланса**

Гормон		Этап исследования	
		До лучевой терапии	После лучевой терапии
17-ОКС, мг/сут	Сумма	5,11 ± 0,49	4,23 ± 0,42
	Свободные	0,57 ± 0,06	0,64 ± 0,07
	F	0,24 ± 0,02	0,18 ± 0,02*
	E	0,22 ± 0,02	0,20 ± 0,02
	ТНФ	0,82 ± 0,08	0,58 ± 0,05*
	ТНЕ	0,94 ± 0,10	1,61 ± 0,15*
ДЭА, мг/сут		0,96 ± 0,10	1,1 ± 0,12
Эстрогены, мкг/сут	Э1	2,15 ± 0,02	1,57 ± 0,16*
	Э2	1,92 ± 0,21	1,40 ± 0,15*
	Э3	2,83 ± 0,31	2,65 ± 0,28
	Сумма	7,54 ± 0,83	5,78 ± 0,61
Андростерон, мг/сут		1,45 ± 0,15	1,43 ± 0,14
Этиотоланолон, мг/сут		3,10 ± 0,33	3,02 ± 0,41
Прегнандиол, мг/сут		0,54 ± 0,05	0,32 ± 0,03*

* – достоверность различий с показателями до лечения ($p < 0,05$).

Эта группа больных, как и предыдущая, также характеризовалась неоднородностью динамики гормональных показателей. Количество суммарных 17-ОКС после окончания лучевой терапии снизилось у 48 % женщин, возросло у 26, и у такого же числа больных было стабильным. Величина экскретируемого кортизона повысилась у 47 % больных, уменьшилась у 30, осталась без изменений у 23. Падение уровня ТНФ, как и F, отмечено у 50 % женщин, повышение – у такого же процента. В этой группе так же, как и в предыдущей, экскреция ДЭА после окончания лучевой терапии существенных изменений не претерпевала.

В отличие от пациенток первой группы, у которых уровень эстрадиола под влиянием ионизирующей радиации не изменялся, у женщин второй группы, получавших дистанционную гамматерапию после ЭПХТ, количество его в суточной моче статистически достоверно снизилось. Однако при этом, как и у пациенток первой группы, в наибольшей степени уменьшился под влиянием лучевой терапии уровень экскретируемого с мочой эстрона. Эти изменения в отдельных фракциях женских половых гормонов повлияли также на количество суммарных эстрогенов. Уровень их снизился в среднем более чем на 20 %. Из-за большого разброса индивидуальных колебаний различия в сравнении с исходными данными были недостоверны.

С большей степенью достоверности ($p < 0,001$) под влиянием лучевой терапии уменьшилась экскреция с суточной мочой прегнандиола. На фоне падения уровня женских половых гормонов и прогестинов в уровне андрогенных метаболитов существенных изменений в количественном плане не отмечено.

Таким образом, ЭПХТ, предшествуя лучевому лечению, определенным образом изменяет специфику воздействия ионизирующей радиации на баланс стероидных гормонов, направляя его в значительной мере по пути образования производных кортизона, усиливает снижение уровня женских половых гормонов и стабилизирует экскрецию андрогенных метаболитов.

В третьей группе больных, где лучевая терапия проводилась в качестве заключительного этапа лечения, включающего перед применением гамма-лучей радикальную операцию, динамика стероидных гормонов имела свою специфику (табл. 3). Нередко направленность в динамике стероидов была прямо противоположна той, которую мы наблюдаем в первых группах.

Таблица 3

Влияние послеоперационной лучевой терапии на состояние гормонального баланса

Гормон		Этап исследования	
		До лучевой терапии	После лучевой терапии
17-ОКС, мг/сут	Сумма	4,06 ± 0,42	7,22 ± 0,83*
	Свободные	0,59 ± 0,06	0,88 ± 0,09*
	F	0,22 ± 0,02	0,26 ± 0,03
	E	0,21 ± 0,01	0,15 ± 0,02*
	ТНФ	0,76 ± 0,08	0,74 ± 0,07
	ТНЕ	1,27 ± 0,11	1,65 ± 0,15*
ДЭА, мг/сут		0,72 ± 0,06	0,57 ± 0,06*
Эстрогены, мкг/сут	Э1	1,6 ± 0,17	3,2 ± 0,35*
	Э2	1,81 ± 0,22	2,20 ± 0,31
	Э3	3,9 ± 0,42	4,0 ± 0,51
	Сумма	8,2 ± 0,9	9,1 ± 1,1
Андростерон, мг/сут		1,10 ± 0,12	0,97 ± 0,10
Этиохоланолон, мг/сут		1,9 ± 0,18	1,10 ± 0,12*
Прегнандиол, мг/сут		0,37 ± 0,04	0,36 ± 0,03

* – достоверность различий с показателями до лечения ($p < 0,05$).

Так, лучевая терапия в третьей группе вызывала стимуляцию синтеза глюкокортикоидных гормонов, которая удерживалась длительное время после ее окончания. Это прежде всего относится к сумме экскретируемых с мочой 17-ОКС и их свободным фракциям.

Необходимо обратить внимание, что повышение уровня 17-оксикортикостероидов чаще всего происходило за счет неидентифицированных фракций, так как изучаемые нами основные представители 17-ОКС в сравнении с исходными данными существенных изменений под влиянием ионизирующей радиации не претерпевали, что скорее всего свидетельствует о состоянии напряжения коры надпочечников в этот период, когда сумма 17-ОКС растет за счет промежуточных форм стероидов, используемых в процессе синтеза гормонов.

Экскреция общих 17-ОКС в этой группе увеличилась в среднем на 73 %, свободных – на 36. Между тем как уровень основного глюкокортикоидного гормона – кортизола – и его тетрагидропроизводного – ТНФ – существенно не изменился. У женщин этой группы под влиянием лучевой терапии усилился метаболизм кортизона. В результате этого снизился уровень Е в среднем на 30 % и почти на столько же возросло количество ТНЕ.

Вероятно, и в этой группе, как и в предыдущей, через две недели после окончания лучевой терапии потребность в кортизоле снижается. В результате он превращается в свою резервную форму – Е, которая затем метаболизирует в тетрагидропроизводные. Таким образом, это, скорее всего, защитная реакция, охраняющая организм от избытка F.

Усиление синтетических процессов в пучковой зоне коры надпочечников происходило за счет уменьшения активности стероидогенеза в сетчатой зоне коры надпочечных желез. Об этом свидетельствовало не только статистически достоверное снижение уровня экскреции дегидроэпиандростерона, но и уменьшение величины выделения с суточной мочой этиохланолона.

Одновременно со стимуляцией синтеза глюкокортикоидных гормонов под влиянием послеоперационной лучевой терапии активизировался процесс образования эстрона. Экскреция его после окончания лучевой терапии увеличилась вдвое. Другие фракции женских половых гормонов, как и количество прегнандиола, при этом в количественном отношении существенно не изменились.

Выводы

Таким образом, лучевая терапия при всех вариантах ее применения в плане изменения продукции женских половых гормонов в основном действует на уровень эстрона. Однако при этом направленность изменения величины экскреции эстрона во многом зависит от наличия или отсутствия после проведенной операции яичников, синтезирующих стероидные гормоны, и самой опухоли в организме больной.

При наличии в организме опухолевого процесса и сохранении яичников лучевая терапия сопровождалась снижением уровня эстрона. После удаления опухоли одновременно с проведением овариоэктомии и ионизирующая радиация, как правило, вызывала усиление синтеза эстрона, кото-

рый, как известно, после удаления яичников осуществляется в коре надпочечников или же образуется из андрогенных гормонов на периферии в других органах и тканях.

Мы отдаем себе отчет, что такого рода данные, полученные в отдельных группах, в которые входили больные как репродуктивного, так и менопаузального возраста, нуждаются в конкретизации. Они указывают на необходимость проведения дальнейших исследований в этом плане, подбора большего числа больных в каждой из обозначенных групп с учетом состояния овариальной функции и результатов лечения. Тем не менее они показали, что после окончания лучевой терапии независимо от того, проводилась она самостоятельно или в качестве одного из компонентов комплексного лечения, перед или после операции, наступало истощение резервов коры надпочечников, что требует сочетания лучевого лечения с заместительной кортикостероидной терапией.

Ростовский онкологический научно-исследовательский институт 5 сентября 2005 г.

УДК 618.146-006.6-036.2(048.8)

СОВРЕМЕННЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕНДЕНЦИИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ (РШМ)

© 2005 г. *Е.В. Приходько*

By taking into account regional, age, race/ ethnicity, the paper analyzes cervical cancer morbidity and mortality in World and Russia in present time.

Рак шейки матки (РШМ) в настоящее время – одна из наиболее частых злокачественных опухолей женских гениталий. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире РШМ заболевают свыше 500 000 женщин, из них 79 % – приходится на развивающиеся страны, а умирают от РШМ около 200 000 женщин [1]. Несмотря на успехи в ранней диагностике и лечении, РШМ продолжает входить в число наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований и занимает пятое место в структуре всей онкологической патологии.

В развивающихся странах РШМ занимает первую ранговую позицию среди опухолей гениталий, а в экономически развитых странах является третьей по распространенности локализацией после рака тела матки и яичников [1].

В Африке, Центральной и Южной Америке, Азии (за исключением Японии) на долю РШМ приходится 20–30 % среди всей онкопатологии у женщин, в Северной Америке, Австралии, Северной и Западной Европе – 4–6 %.

Очень высокая заболеваемость РШМ наблюдается в некоторых латиноамериканских странах: в г. Кали (Колумбия) – 62,8 на 100 000 женщин,