

УДК 612.018:611.661-006.6:616-08-06

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ

© 2011 г. О.Г. Шишкина¹, Г.А. Неродо¹, Э.А. Шурыгина²

¹Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт,
ул. 14 линия, 63, г. Ростов н/Д, 344037,
rnoi@list.ru

¹Rostov Research Oncological Institute,
14 Line, 63, Rostov-on-Don, 344037,
rnoi@list.ru

²Ростовский государственный медицинский университет,
пер. Нахичеванский, 29, г. Ростов н/Д, 344022,
okt@rostgmu.ru

²Rostov State Medical University,
Nakhichevanskiy Lane, 29, Rostov-on-Don, 344022,
okt@rostgmu.ru

В отдаленные сроки после лечения выявлена тесная связь глюкокортикоидного статуса у больных раком тела матки с возрастной характеристикой и клиническим состоянием. Развитие рецидива у молодых в сравнении с данными пациенток, находящихся в состоянии ремиссии, и результатами обследования практически здоровых женщин сопровождается статистически значимым снижением уровня экскреции F, THF, THE на фоне одновременного повышения абсолютного и процентного содержания свободных форм 17-ОКС, смещения равновесия между F и THS в пользу THS, замедления инактивации F. У больных старше 60 лет РТМ рецидивирует на фоне усиления экскреции E, снижения уровня THF, THE и суммарных 17-ОКС. Увеличение THS/F более 2 через 12–14 дней после экстирпации матки с придатками у молодых женщин свидетельствует о плохом прогнозе.

Ключевые слова: рак тела матки, кортизол, кортизон, тетрагидрометаболиты, ремиссия, рецидив, прогностический фактор.

In the remote terms after treatment it is diagnosed the close connection of the glucocorticoid status of patients of hysterocarcinoma with the increase of years and a clinical state. Relapse in young compared with those patients who are in remission, and the results of a survey of healthy women is accompanied by a statistically significant reduction in levels of urinary F, THF, TNE in the background while increasing the absolute and percentage of free-form 17-OKC shift the equilibrium between F and TNS in favor of TNS, slowing the inactivation of F. In patients of hysterocarcinoma older than 60 years recurs in the background enhance excretion of E, reducing THF, THE and total 17-OKC. Enlargement of THS/F more than «2» in 12-14 days after pangysterektomiya at young women testifies to a bad prognosis.

Keywords: hysterocarcinoma, cortisol, cortisone, tetrahydrometabolites, remission, recidive, prognosis factor.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования различных аспектов гормонально-метаболических нарушений у больных раком тела матки (РТМ) свидетельствуют о причастности к этиопатогенезу данного заболевания прежде всего половых гормонов, нарушения их метаболизма и смещения равновесия между их отдельными представителями [1 – 4]. Состоянию гормонально-адаптационного гомеостаза при данной патологии незаслуженно уделяется гораздо меньше внимания. Но еще в 70-е гг. XX в. было отмечено, что неустойчивость аденокортикальной системы, нарушение синтеза и метаболизма продуцируемых ею гормонов играют существенную роль в процессах канцерогенеза [5]. В последнее время стало известно, что адаптивные гормоны, прежде всего глюкокортикоиды, кроме участия в общих защитно-приспособительных реакциях организма, контролируют в различных органах и тканях скорость клеточной пролиферации и апоптоза, изменяют чувствительность других гормонов к регулирующим факторам, в том числе и на уровне взаимодействия со стероидными рецепторами [6 – 9].

Согласно мнению большинства клиницистов-онкологов [1, 2], рак тела матки у молодых женщин по клиническому течению, результатам лечения и прогнозу относится к особой группе. В связи с этим изучение гормонального баланса при данной локализации рака у молодых пациенток представляет особый интерес.

Согласно исследованиям некоторых авторов, уровень глюкокортикоидов и состояние их метаболизма при других локализациях злокачественного процесса коррелируют с возрастом больных, клинико-морфологической характеристикой опухолевого процесса, эффективностью лечебных воздействий [10].

Целью данной работы явилось изучение глюкокортикоидного статуса и особенностей метаболизма глюкокортикоидных гормонов у больных РТМ в зависимости от возраста пациенток и эффективности их лечения, выявление среди глюкокортикоидных гормонов наиболее информативных показателей для прогнозирования дальнейшего течения болезни и возможного возобновления опухолевого процесса.

Материалы и методы

Изучено количество кортизола и его метаболитов, свободных и суммарных 17-осикортикостероидов (17-ОКС), экскретируемых с суточной мочой, у 116 больных РТМ трех возрастных групп: до 35 лет, свыше 35 до 45 лет и старше 60 лет в отдаленные сроки (от 2 до 6 лет) после лечения; проведен анализ в зависимости от наличия или отсутствия у них рецидива. Кроме того, у 35 больных РТМ молодого возраста изучен уровень кортизола, тетрагидро-11-дезоксикортизола и соотношения между ними, определяемые спустя 2 недели после операции, проведен анализ их изменения при различной продолжительности безрецидивного периода.

По количественной характеристике глюкокортикоидов изучаемые возрастные группы здоровых женщин не отличались между собой (согласуется с данными литературы [8]). Это дало нам право пользоваться средневозрастной нормой.

Исследование уровня кортизола (F), кортизона (E), тетрагидрокортизола (THF), тетрагидрокортизона (TNE), тетрагидро-11-дезоксикортизола (THS), свободных и суммарных 17-ОКС проводили при помощи классических методов их определения (метод R. Silber, C. Porter в модификации М.А. Креховой (1961) [11]; метод O. Adames в модификации К.В. Дружининой (1965) [12]). Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В ходе анализа глюкокортикоидного статуса больных РТМ в трех возрастных группах: до 35 лет включительно, свыше 35 до 45 лет и старше 60 лет в период стойкой ремиссии и при рецидивировании болезни выявлены на фоне общности некоторых его изменений у больных разного возраста и специфические черты, связанные с возрастной характеристикой больных и их клиническим состоянием.

У большинства обследуемых пациенток в отдаленные сроки в период ремиссии, установившейся после проведения комплексного лечения, уровень кортизола и его метаболитов находился в пределах колебаний нормы, но эта закономерность в некоторых возрастных группах больных давала сбой (таблица).

В первой возрастной группе (до 35 лет) состояние ремиссии сочеталось с повышенным в сравнении с нормой уровнем не только F ($1,50 \pm 0,13$ при норме $0,71 \pm 0,05$, $p < 0,001$), но и E ($1,36 \pm 0,11$ при норме $0,82 \pm 0,06$, $p < 0,001$), THF ($3,76 \pm 0,35$ при норме $2,77 \pm 0,18$, $p < 0,05$) и основного предшественника кортизола, который мы определяли в виде THS ($1,50 \pm 0,23$ при норме $0,63 \pm 0,06$, $p < 0,01$).

Повышение соотношения между F и THF у больных данного возрастного периода в пользу F, превышающего в среднем в 1,6 раза норму ($0,40 \pm 0,13$ при норме $0,25 \pm 0,02$, $p < 0,01$), свидетельствует о том, что интенсивность инактивации F была явно недостаточной при столь усиленном синтезе его, и это служило дополнительным фактором увеличения уровня основного глюкокортикоида.

При развитии рецидива состояние гиперкортицизма у больных данной возрастной группы сменялось истощением аденокортикальной функции с резким падением всех фракций глюкокортикоидных гормонов. Количество F снизилось в среднем в 2,7 раза (от $1,50 \pm 0,13$ до $0,58 \pm 0,02$, $p < 0,001$), E – в 1,7 (от $1,36 \pm 0,11$ до $0,80 \pm 0,07$, $p < 0,001$), TNE – в 3 (от $4,70 \pm 0,46$ до $1,48 \pm 0,12$, $p < 0,001$) и THF – более чем в 5 раз (от $3,76 \pm 0,35$ до $0,66 \pm 0,07$, $p < 0,001$). На этом фоне уровень основного предшественника F – THS

сохранился на отметке, в среднем в 2,4 раза превышающей норму ($1,88 \pm 0,17$ при норме $0,63 \pm 0,06$, $p < 0,05$), коэффициент THS/F возрос в сравнении с таковым при ремиссии более чем в 3 раза (от $1,00 \pm 0,11$ до $3,24 \pm 0,22$, $p < 0,01$). Эти данные свиде-

тельствовали о нарушении синтеза полноценных глюкокортикоидов при рецидивировании РТМ, которое в значительной мере было обусловлено торможением этапа гидроксирования 11-дезоксикортизола.

Возрастные особенности метаболизма глюкокортикоидов у больных раком тела матки после лечения

Гормон	Группа больных						Средне-возрастная норма, n=45 чел.
	I, до 35 лет, n=35 чел.		II, от 36 до 45 лет, n=42 чел.		III, старше 60 лет, n=39 чел.		
	Ремиссия n=20	Рецидив n=15	Ремиссия n=22	Рецидив n=20	Ремиссия n=24	Рецидив n=15	
F, мкмоль/сут	1,50±0,13 p _N <0,001	0,58±0,02 p<0,001 p _N <0,05	0,74±0,04 p _N >0,10	0,68±0,04 p>0,05 p _N >0,05	0,84±0,04 p _N >0,05	0,70±0,05 p>0,05 p _N >0,10	0,71±0,05
E, мкмоль/сут	1,36±0,11 p _N <0,001	0,80±0,07 p<0,001 p _N >0,05	1,35±0,12 p _N <0,01	1,15±0,10 p>0,05 p _N <0,05	0,56±0,04 p _N <0,001	1,03±0,09 p<0,001 p _N >0,05	0,82±0,06
THF, мкмоль/сут	3,76±0,35 p _N <0,05	0,66±0,07 p<0,001 p _N <0,001	2,87±0,30 p _N >0,10	3,46±0,45 p>0,05 p _N >0,05	3,08±0,26 p _N >0,10	1,12±0,10 p<0,001 p _N <0,001	2,77±0,18
THE, мкмоль/сут	4,70±0,46 p _N >0,05	1,48±0,12 p<0,001 p _N <0,001	4,88±0,46 p _N >0,05	6,35±0,61 p>0,05 p _N >0,05	6,16±0,34 p _N >0,10	1,73±0,21 p<0,001 p _N <0,001	5,52±0,50
THS, мкмоль/сут	1,50±0,23 p _N <0,01	1,88±0,17 p>0,05 p _N <0,05	0,68±0,06 p _N >0,10	1,36±0,11 p<0,001 p _N <0,001	1,12±0,11 p _N <0,01	1,09±0,08 p>0,10 p _N <0,01	0,63±0,06
17-ОКС сумма, мкмоль/сут	16,00±1,45 p _N >0,05	12,00±1,20 p>0,05 p _N >0,05	14,39±1,10 p _N >0,05	17,90±1,10 p<0,05 p _N >0,05	21,80±1,86 p _N <0,01	12,86±1,15 p<0,01 p _N >0,10	13,90±1,30
17-ОКС свободн., мкмоль/сут	0,87±0,06 p _N >0,10	2,18±0,16 p<0,001 p _N <0,001	0,93±0,08 p _N >0,10	3,00±0,26 p<0,01 p _N <0,01	1,40±0,11 p _N <0,05	2,57±0,26 p<0,01 p _N <0,01	0,99±0,09
17-ОКС свободн., % 17-ОКС сумма	5,44±0,42 p _N <0,05	18,06±1,92 p<0,001 p _N <0,01	6,40±0,48 p _N >0,10	17,10±1,40 p<0,001 p _N <0,001	6,37±0,71 p _N >0,10	19,90±2,10 p<0,001 p _N <0,01	7,00±0,62
THS/F	1,00±0,11 p _N >0,10	3,24±0,22 p<0,01 p _N <0,01	0,92±0,07 p _N >0,10	2,00±0,15 p<0,001 p _N <0,001	1,33±0,12 p _N <0,05	1,57±0,13 p>0,10 p _N <0,01	0,93±0,08
F+E+THF +THE+THS, % 17-ОКС сумма	80,00±6,30 p _N >0,10	45,00±3,80 p<0,01 p _N <0,01	73,00±5,00 p _N >0,05	65,00±6,40 p>0,10 p _N >0,05	53,50±4,90 p _N <0,01	41,70±3,50 p>0,05 p _N <0,001	80,00±7,10
F/THF	0,40±0,13 p _N <0,01	0,88±0,07 p<0,001 p _N <0,001	0,25±0,02 p _N >0,10	0,19±0,02 p>0,05 p _N >0,05	0,28±0,02 p _N >0,10	0,64±0,05 p<0,001 p _N <0,001	0,25±0,02

Примечание. p_N – достоверность различий с нормой; p – достоверность различий с результатами в группе с ремиссией.

Рецидивирование болезни в группе молодых сопровождалось двукратным повышением процентного содержания свободных 17-ОКС (от $0,87 \pm 0,06$ до $2,18 \pm 0,16$, $p < 0,001$), а также снижением доли истинных глюкокортикоидов в составе суммарных 17-ОКС почти в 2 раза (в среднем от $80,0 \pm 6,3$ до $45,00 \pm 3,8$, $p < 0,01$). В период рецидивирования РТМ в составе суммы 17-ОКС у молодых пациенток в большом количестве определялись неидентифицированные фракции стероидных гормонов, за счет которых сохранялась стабильность общих 17-ОКС.

У больных второй возрастной группы (свыше 35 до 45 лет) в состоянии ремиссии большинство фракций глюкокортикоидов находились в пределах колебаний нормальных величин. Лишь уровень E превышал норму ($1,35 \pm 0,12$ при норме $0,82 \pm 0,06$, $p < 0,001$), за счет чего и коэффициент его отношения с кортизо-

лом (E/F) был выше, чем у здоровых лиц ($1,82 \pm 0,16$ при норме $1,15 \pm 0,08$, $p < 0,01$).

При рецидивировании РТМ в этом возрастном периоде увеличивается уровень экскреции THS в среднем вдвое (от $0,68 \pm 0,06$ до $1,36 \pm 0,11$, $p < 0,001$), в такой же степени возрастает величина отношения THS к F (от $0,92 \pm 0,07$ до $2,00 \pm 0,15$, $p < 0,001$), в 3 раза повышается абсолютное количество свободных форм 17-ОКС (от $0,93 \pm 0,08$ до $3,00 \pm 0,26$, $p < 0,01$). Наблюдается также тенденция к уменьшению количества полноценных глюкокортикоидов в составе суммарных 17-ОКС в среднем до 65 % при норме 80 %.

В третьей возрастной группе больных (старше 60 лет) состояние кортикоидного статуса характеризовалось иными особенностями. В период ремиссии у больных этого возрастного периода отмечено не свойственное пациентам двух предыдущих групп превалирование F над E за счет статистически значи-

мого снижения ($p < 0,05$) уровня Е ($0,56 \pm 0,04$ при норме $0,82 \pm 0,06$, $p < 0,001$). У них в отличие от предыдущих возрастных групп в период ремиссии в полтора раза в сравнении с нормой повышено количество суммарных 17-ОКС ($21,80 \pm 1,86$ при норме $13,90 \pm 1,30$, $p < 0,01$), и в наибольшей мере в сравнении с предыдущими группами увеличено количество их свободных фракций ($1,40 \pm 0,11$, в первой возрастной группе – $0,87 \pm 0,06$, во второй – $0,93 \pm 0,08$). В составе суммарных 17-ОКС отмечено самое низкое содержание истинных глюкокортикоидных фракций (53,5 %, $p < 0,01$), в первой группе – 80, во второй – 73 %.

В период рецидивирования РТМ в этой возрастной группе происходит статистически достоверное повышение экскретируемого Е: от $0,56 \pm 0,04$ при ремиссии до $1,03 \pm 0,09$ при рецидиве на фоне значительного (в 3,0–3,5 раза) снижения количества ТНФ: от $3,08 \pm 0,26$ до $1,12 \pm 0,10$ ($p < 0,001$) и ТНЕ: от $6,16 \pm 0,34$ до $1,73 \pm 0,21$ ($p < 0,001$) и суммарных 17-ОКС: от $21,80 \pm 1,86$ до $12,86 \pm 1,15$ ($p < 0,01$) при почти двукратном увеличении их свободных форм (от $1,40 \pm 0,11$ до $2,57 \pm 0,26$, $p < 0,01$) и более чем трехкратном возрастании величины отношения свободных 17-ОКС к их сумме (от $6,37 \pm 0,71$ до $19,90 \pm 2,10$, $p < 0,001$). Одновременно за счет выраженного замедления метаболизма F повышается коэффициент отношения F к ТНФ в среднем более чем в 2 раза (от $0,28 \pm 0,02$ до $0,64 \pm 0,05$, $p < 0,001$).

Различия в уровне глюкокортикоидных гормонов и состоянии их метаболизма у больных РТМ при ремиссии и развитии рецидива наводят на мысль о целесообразности поиска среди них факторов прогноза течения болезни и возможного ее рецидивирования в отдаленные сроки после лечения. С этой целью проведен анализ определяемого спустя 2 недели после тотальной экстирпации матки с придатками уровня экскретируемого F и ТНС, а также соотношения между ними у больных РТМ молодого возраста в зависимости от продолжительности безрецидивного периода. При анализе особое внимание уделяли коэффициенту ТНС/F ввиду того, что он совокупно отражает не только обеспеченность организма основным глюкокортикоидным гормоном, но и особенности синтеза кортизола в данном случае при различных состояниях защитно-приспособительных реакций организма.

В результате проведенного анализа установлено, что у 20 пациентов, находившихся в ремиссии, продолжительность безрецидивного периода которых была более 5 лет, величина коэффициента ТНС/F составила в среднем $1,54 \pm 0,16$ при колебании от 0,8 до 2,0. У 15 пациентов, у которых возник рецидив заболевания в первые два года после лечения, средняя величина коэффициента ТНС/F равнялась $3,38 \pm 0,31$ (колебания – 2,30–4,66).

На основании полученных данных следует полагать, что данный коэффициент может быть использован в качестве прогностического показателя, свидетельствующего о дальнейшем течении болезни после лечения и позволяющего прогнозировать возможное возобновление злокачественного процесса в ближайшие годы.

Результаты исследования свидетельствуют, что состояние глюкокортикоидного статуса и особенно-

сти метаболизма глюкокортикоидов при РТМ в отдаленные сроки находятся в тесной связи с возрастной характеристикой больных и их клиническим состоянием. Развитие рецидива у молодых (до 35 лет) в сравнении с данными пациенток, находящихся в состоянии ремиссии, и результатами обследования практически здоровых женщин сопровождается статистически значимым снижением уровня экскреции F, ТНФ, ТНЕ на фоне одновременного повышения абсолютного и процентного содержания свободных форм 17-ОКС, смещения равновесия между F и ТНС в пользу ТНС, замедления инактивации F. Для рецидивирования РТМ в возрастной группе от 36 до 45 лет характерно лишь статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение абсолютного и относительного количества свободных 17-ОКС, повышение уровня ТНС и коэффициента отношения ТНС/F в сопоставлении с данными практически здоровых женщин и больных РТМ, находящихся в ремиссии. У больных старше 60 лет РТМ рецидивирует на фоне усиления экскреции Е, снижения уровня ТНФ, ТНЕ и суммарных 17-ОКС. Абсолютное количество ТНС, как и коэффициент ТНС/F, не отличаются от таковых у больных, находящихся в ремиссии, и превышают лишь соответствующие показатели контрольной группы здоровых женщин. У больных РТМ молодого возраста при увеличении коэффициента ТНС/F свыше 2, спустя 12–14 дней после тотальной экстирпации матки с придатками, следует прогнозировать возможное появление рецидива в ближайшие 2 года после лечения.

Литература

1. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб., 2000. 199 с.
2. Кисилев В.И., Муйжнек Е.Л. Роль метаболитов эстрогенов в канцерогенезе репродуктивных органов // Акушерство и гинекология. 2006. № 3. С. 55 – 59.
3. Коломиец Л.А. Метаболизм и рецепция эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия. Томск, 2007. 186 с.
4. Кисилев В.И. Молекулярные механизмы патогенеза гиперпластических и диспластических заболеваний репродуктивной системы и пути их фармакологической коррекции // Патология шейки матки и генитальные инфекции / под ред. В.Н. Прилепской. М., 2008. С. 53 – 86.
5. Самунджан Е.В. Кора надпочечников и опухолевый рост. Киев, 1973. 202 с.
6. Држевецкая И.А. Основы физиологии обмена веществ и эндокринной системы. М., 1994. 256 с.
7. Филаретов А.А., Подвигина Т.Т. Адаптация как функция гипоталамо-адrenalовой системы. СПб., 1994. 200 с.
8. Riecardi C. Glucocorticoid hormone and cell death // Hum. and Exp. Toxicol. 1995. Vol. 14, № 6. P. 524 – 527.
9. Moore T.O., Moore A.V., Carrasco D. // J. Surg. 2001. Vol. 5, № 4. P. 323 – 328.
10. Калый В.В. Нейроэндокринные аспекты клинического течения рака гортани. Ростов н/Д, 2008. 254 с.
11. Крехова М.Н. Определение 17,21-диокси-20-кетостероидов в моче с помощью метода Сильбера–Портера // Проблемы эндокринологии и гормонотерапии. 1960. № 2. С. 2 – 5.
12. Дружинина К.В. Хроматографическое разделение кортикостероидов в моче на тонком слое силикогеля КСК-2 // Вопр. мед. химии. 1965. Т. 11, № 4. С. 82 – 87.