

КОНЦЕНТРАЦІЯ ГОРМОНІВ АДЕНОГІПОФІЗУ ТА ЯЧНИКА В СИРОВАТЦІ КРОВІ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ПІСЛЯ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ НЕГІПОФІЗАРНИХ ПУХЛИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Н.В.Діденко

ДУ "Науковий центр радіаційної медицини АМН України"

Вступ

Регуляція і координація багатопланових функцій жіночої статеві системи здійснюється так званою "жіночою репродуктивною віссю", яка включає гіпоталамус, гіпофіз, яєчники і матку. Зміни, що відбуваються на різних рівнях цієї осі, визначають ступінь та швидкість гормональних порушень і репродуктивної функції. Як при старінні, так і за умов дії на організм несприятливих чинників зовнішнього середовища, зокрема, іонізувального випромінювання [1]. Якщо гіпоталамо-гіпофізарна вісь (ГГВ) підпадає під радіаційне поле, для пацієнта виникає ризик розвитку гіпопітuitarизму [2]. Ефект радіації визначається дозою та терміном, коли проходить лікування. Радіотерапія пухлин головного мозку може супроводжуватись тривалими порушеннями ендокринної функції гіпоталамо-гіпофізарної системи: дозозалежним дефіцитом гонадотропінів [3-7], гіперпролактинемією [1, 8], а також такими тяжкими ускладненнями як розвиток пізнього некрозу опромінених тканин [9-11], судинними розладами [12, 13].

Мету проведеного дослідження складало визначення особливостей змін концентрації гормонів гіпофізу та яєчника в сироватці крові жінок репродуктивного віку в залежності від величини сумарної дози рентгенівського опромінювання, отриманої в процесі променевої терапії негіпофізарних пухлин головного мозку.

Матеріал і методи дослідження

Клініко-лабораторні дослідження проведені впродовж 2006-2010 рр. у 56 жінок репродуктивного віку (27-40 років), які перебували на обстеженні та лікуванні в Київській обласній клінічній лікарні

з приводу пухлин головного мозку. Референтну групу склали 20 жінок того ж самого вікового періоду, донори. Променева терапія здійснювалася із застосуванням рентгенівського апарату "РУМ-17" (Росія), за стандартною схемою фракціонованого опромінювання - разова доза 2,0 Гр, сумарна доза визначалася індивідуально і складала відповідно 24 Гр у 12 пацієток (1 група), 30 Гр - у 22 (2 група), 40-45 - у 18 (3 група), 60-65 - у 6 (4 група).

Концентрацію фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), прогестерону та естрадіолу визначали радіоімунологічними методами з використанням наборів фірми "IMMUNOTECH" (Чехія). Для визначення отримували сироватку крові шляхом відстоювання пробірок з кров'ю та наступним центрифугуванням на медичній центрифугі (3000 об/хв). Принцип методу базується на формуванні імунологічних комплексів з гормонами та визначенні їх радіоактивності за радіоізотопом ¹²⁵I. Для вимірювання радіоактивності використовували багатопробний лічильник для радіоімунологічних досліджень "КомпьюГамма-1282" з використанням пакету програм для радіоімунологічного аналізу RIA. Дані обробляли загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Для перевірки статистичного значення отриманих даних використовували параметричний критерій t-критерію Стьюдента за допомогою пакету прикладних програм Statistica 5,0 (Statgraphics, USA) [14].

Отримані результати та їх обговорення

Дослідження проведені у пацієток з різною локалізацією та походженням злоякісних пухлин, серед яких діагностували астроцитому (10,7 %), невриному (12,5 %), гліобластому, менингіому (25%) тощо. Локалізація пухлин (мозочок, тім'яно-лобні та тім'яно-скроневі ділянки) виключала терапевтичне опромінювання гіпоталамо-гіпофізарної області. До групи обстежених не увійшли пацієнтки, котрі проходили хемотерапію. 47 пацієток з 56 обстежених (83,9%) отримали променеву терапію після оперативного втручання (субтотального або тотального вилучення пухлини).

Для оцінки функціональних змін в гіпофізарно-гонадній системі досліджували концентрацію ФСГ, ЛГ, прогестерону та естрадіолу в сироватці крові пацієток. ФСГ та ЛГ - глікопротеїни, що секретуються гонадотропними клітинами передньої

частки гіпофіза. ФСГ стимулює дозрівання фолікула, ЛГ стимулює овуляцію і утворення жовтого тіла. Визначення концентрації ФСГ та ЛГ використовується при дослідженні порушень статевого розвитку, безплідді і порушенні менструального циклу. Прогестерон у жінок продукується, в основному, жовтим тілом в лютеїновій фазі менструального циклу і плацентою. Визначення концентрації прогестерону в сироватці крові використовується для підтвердження овуляції і може бути індикатором лютеїнізації. Естрадіол - стероїд, що синтезується статевими залозами, у жінок відіграє важливу роль в регуляції менструального циклу та в ініціації овуляції. Визначення концентрації естрадіолу в сироватці крові використовується для спостереження за процесом індукованої овуляції, а також при порушеннях репродуктивної функції.

Отримані результати свідчать про суттєві порушення гормональної регуляції репродуктивної функції у всіх, без винятку, пацієнток після променевої терапії, що призвела до аменореї у 38 пацієнток (67,9%) та дисменореї у 18 (32,1%). Слід відзначити, що відновлення оваріально-менструальної функції відбувалося майже в однакові терміни - через (1 р. - 2 р. 4 міс.); (9 міс. - 2 р. 4 міс.) та (1 р. 9 міс. - 2 р. 9 міс.) у пацієнток 1, 2 та 3 груп (з сумарною дозою опромінення відповідно 24, 30 та 40 Гр). Після опромінення головного мозку в сумарній дозі 60-65 Гр спостерігається тривале порушення гормональної регуляції, що у 5 з 6 обстежених пацієнток зберігається у термін понад 3 роки.

Незважаючи на відновлення оваріально-менструальної функції, у обстежених пацієнток внаслідок гіпофізарної дисфункції (зміни співвідношення ЛГ та ФСГ) порушується й секретія прогестерону, - гіперсекретія у фолікулярній фазі проти дефіциту у секреторній, величина якого безпосередньо залежить від сумарної дози опромінення головного мозку (таблиця).

Відомо, що дефіцит усіх гормонів аденогіпофізу виникає, в основному, після інтенсивного опромінення в дозі більше 60 Гр, яка використовується для лікування назофарингеальної карциноми і пухлин основи черепа. Разом з цим, дефіцит гормонів передньої частки гіпофіза може виникати і після доз опромінення, менших 40 Гр, у тих хворих, у яких резерв ГВ знижений з самого початку розвитку пухлини і/або попередньої операції [15]. Дефіцити гор-

монів після фракціонованої радіотерапії в дозах 30-50 Гр у хворих з пухлинами гіпофізу і/або після операцій на гіпофізі еквівалентні дії інтенсивних схем опромінення (50-70 Гр) у хворих з негіпофізарними пухлинами мозку. Рання дисфункція переднього гіпофіза є менш імовірною після стереотактичної радіотерапії, проте довготривала (у віддалені терміни) кумулятивна частота дисфункції передньої частки гіпофіза відрізняється і може досягати 66 % [16,17].

Таблиця

Концентрація гормонів гіпофізу та яєчника в сироватці крові у жінок репродуктивного віку після променевої терапії пухлин головного мозку

Показники	Референтна група, n=20	Сумарна доза, Гр			
		24 n=12	30 n=22	40 n=18	60-65 n=6
ЛГ, МО/л	5,60±0,50 100%	5,80±0,60 104%	5,90±0,65 102%	5,80±0,70 116%	4,60±0,80 82%
ФСГ, МО/л	5,90±0,70 100%	6,60±0,80 112%	5,80±0,60 98%	5,00±0,60 85%	3,80±0,90 64%**
ЛГ/ФСГ	0,95±0,02 100%	0,89±0,05 94%	1,02±0,06 107%	1,16±0,07 122%*	1,21±0,08 127%**
Естрадіол, нмоль/л	0,52±0,05 100%	0,46±0,08 92%	0,45±0,05 92%	0,39±0,07 75%*	0,13±0,06 25%**
Прогестерон, нмоль/л	3,20±0,34 100%	3,61±0,45 120%*	3,52±0,41 110%	4,65±0,53 145%*	6,51±1,10 217%**

Примітка: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$, різниця достовірна відносно показників референтної групи.

Висновки

1. Променева терапія негіпофізарних пухлин головного мозку призводить до тривалих функціональних змін в гіпофізарно-гонадній системі жінок репродуктивного віку, що встановлено за вмістом ФСГ, ЛГ, прогестерону та естрадіолу в сироватці крові пацієнток.

2. Термін відновлення оваріально-менструального циклу становить 9 міс. - 2 роки 9 міс. за сумарної дози опромінення 24, 30 та 40 Гр. Опромінення в дозі 60-65 Гр спричиняє більш тривале (понад 3 роки) порушення гормональної регуляції.

3. Особливості розвитку змін в гіпофізарно-гонадній системі жінок репродуктивного віку після променевої терапії негіпофізарних пухлин головного мозку полягають у порушенні балансу як гіпофізарних гормонів (зростанні величини коефіцієнту ЛГ/ФСГ), так і естрадіолу та прогестерону, що відображує дискоординацію в системі регуляції репродуктивної функції.

Література

1. Toogood, A.A. Endocrine consequences of brain irradiation / A. A. Toogood // *Growth Horm. IGF Res.* - 2004. - Vol. 14, Suppl A. - P. 118-124.
2. Darzy, K. H. Radiation-induced hypopituitarism after cancer therapy: who, how and when to test / K. H. Darzy // *Endocrinol. Metab.* - 2009. - Vol. 5, № 2. - P. 88-99.
3. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment; results from the Childhood Cancer Survivor Study / D. M. Green [et al.] // *J. Clin. Oncol.* - 2009. - Vol. 27, № 14. - P. 2374-2381.
4. Treatment of pituitary adenomas by fractionated stereotactic radiotherapy: a prospective study of 110 patients / P. Colin [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2005. - Vol. 62. - P. 333-341.
5. A critical review of the clinical effects of therapeutic irradiation damage to the brain: the roots of controversy [Text] / C. L. Armstrong [et al.] // *Neuropsychol. Rev.* - 2004. - Vol. 14, № 1. - P. 65-86.
6. Irradiation to the immature brain attenuates neurogenesis and exacerbates subsequent hypoxic-ischemic brain injury in the adults / C. Zhu [et al.] // *J. Neurochem.* - 2009. - Vol. 111, № 6. - P. 1447-1458.
7. Merchant T. E. Brain tumors across the age spectrum: biology, therapy, and late effects / T.E.Merchant, I.F.Pollac, J.S.Loeffler // *Semin. Radiat. Oncol.* - 2010. - Vol. 20, № 1. - P. 58-66.
8. Mezosi, E. Treatment of pituitary adenomas / E. Mezosi, O. Nemes // *Orv. Hetil.* - 2009. - Vol. 150, № 5. - P. 1803-1810.
9. Yoshii Y. Pathological review of late cerebral radionecrosis / Y. Yoshii // *Brain Tumor Pathol.* - 2008. - Vol. 25, № 2. - P. 51-58.
10. Depletion of neural precursor cells after local brain irradiation is due to radiation dose to the parenchyma, not the vasculature / S. Otsuka [et al.] // *Radiat. Res.* - 2006. - Vol. 165, № 5. - P. 582-591.
11. Wo J. Y. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients / J. Y. Wo, A. N. Viswanathan // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2009. - Vol. 73, № 5. - P. 1304-1312.
12. Vasculare damage after fractionated whole-brain irradiation in rats [Text] / W. R. Brown [et al.] // *Radiat. Res.* - 2005. - Vol. 64, № 5. - P. 662-668.

13. Gamma-surgery in the treatment of nonsecretory pituitary macroadenoma / V. Mingione [et al.] // *J. Neurosurg.* - 2005. - Vol. 104. - P. 876-883.
14. Ланац С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Ланац, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - 2-е изд. - Киев : Моріон, 2001. - 408 с.
15. Darzy, K. H. Hypopituitarism following Radiotherapy / K. H. Darzy, S. M. Shalet // *Pituitary.* - 2009. - Vol. 12, № 1. - P. 40-50.
16. Treatment of pituitary adenomas by fractionated stereotactic radiotherapy: a prospective study of 110 patients / P. Colin [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* - 2005. - Vol. 62. - P. 333-341.
17. Gamma-surgery in the treatment of nonsecretory pituitary macroadenoma / V. Mingione [et al.] // *J. Neurosurg.* - 2005. - Vol. 104. - P. 876-883.

Резюме

Діденко Н.В. Концентрація гормонів аденогіпофізу та яєчника в сироватці крові у жінок репродуктивного віку після променевої терапії негіпофізарних пухлин головного мозку.

Визначені особливості змін концентрації гормонів аденогіпофізу та яєчника в сироватці крові жінок репродуктивного віку в залежності від величини сумарної дози рентгенівського опромінення (24, 30, 40 та 60-65 Гр), отриманої в процесі променевої терапії негіпофізарних пухлин головного мозку.

Ключові слова: іонізувальне випромінювання, аденогіпофіз, яєчник.

Резюме

Діденко Н.В. Концентрация гормонов аденогипофиза и яичника в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста после лучевой терапии негипофизарных опухолей головного мозга.

Определены особенности изменений концентрации гормонов аденогипофиза и яичника в сыворотке крови женщины репродуктивного возраста в зависимости от величины суммарной дозы рентгеновского облучения (24, 30, 40 та 60-65 Гр), полученного в процессе лучевой терапии негипофизарных опухолей головного мозга.

Ключевые слова: ионизирующее излучение, аденогипофиз, яичник.

Summary

Dydenko N.V. Adenohypophysis and ovary hormone serum blood concentration at fertile age female after radiotherapy of non-pituitary brain tumors.

There were estimated peculiarities of adenohypophysis and ovary hormone serum blood concentration changes in fertile age female in connection with X-ray dose range (24, 30, 40 and 60-65 Gy) irradiation got in process of radiotherapy of non-pituitary brain tumors.

Key words: ionizing radiation, adenohypophysis, ovary.

Рецензент: д.біол.н., проф. С.М. Федченко