

УДК 616.33-006.6-089:616.366-033.7

## МЕХАНИЗМЫ ЭНДОКРИННЫХ ДИСФУНКЦИЙ У МУЖЧИН, СТРАДАЮЩИХ РАКОМ ЖЕЛУДКА, ДО И ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОЙ ГАСТРЭКТОМИИ

Н.Г. Ломтев

Исследована базальная и стимулированная ЛГ-РГ секреция гипофизарных гонадотропинов, пролактина, половых стероидов у мужчин, больных раком желудка, до и после гастрэктомии. Отмечены гипогонадизм, гиперпролактинемия и рефрактерность гонад к ЛГ как исходный паттерн эндокринных изменений до операции, ассоциирующиеся с половыми дисфункциями у мужчин репродуктивного возраста в отдаленные сроки после гастрэктомии.

*Ключевые слова:* рак желудка; гастрэктомия; половые дисфункции; гипогонадизм; гиперпролактинемия; ЛГ; ФСГ; пролактин; тестостерон; эстрадиол; стимуляция ЛГ-РГ.

---

## MECHANISM OF ENDOCRINE DYSFUNCTIONS IN MEN WITH GASTRIC CANCER BEFORE AND AFTER TOTAL GASTRECTOMY

N.G. Lomtev

Basal and stimulated by LH-RH secretion of pituitary gonadotropins, sex steroids and prolactin in gastric cancer male patients before and after total gastrectomy is studied in the article. Hypogonadism, hyperprolactinemia and gonads refractoriness to LH as primary pattern of endocrine changes before surgery are noted there. These endocrine changes are associated with sexual dysfunctions of men of reproductive age after gastrectomy.

*Key words:* gastric cancer; total gastrectomy; hypogonadism; hyperprolactinemia; sex dysfunctions; LH; FSH; prolactin; testosterone; estradiol; LH-RH stimulation.

Рак желудка – одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний в СНГ и мире [1], для которого хирургический метод остается пока единственным радикальным способом лечения. Стандартными и наиболее распространенными оперативными вмешательствами являются различные варианты гастрэктомии. Удельный вес гастрэктомии колеблется в пределах 60–70 %, резекции проксимального и дистального отделов желудка выполняются реже [2, 3]. Удаление желудка становится причиной появления различных постгастрорезекционных расстройств, в том числе и половых дисфункций. Снижение либидо и потеря потенции наблюдаются более чем у 50 % мужчин репродуктивного возраста, перенесших гастрэктомию [4, 5]. Возникновение этих расстройств может быть обусловлено изменениями в репродуктивной гормональной системе, которые у данной категории онкологических больных не нашли должного освещения в литературе.

Цель исследования заключалась в изучении состояния функций системы гипоталамус – гипофиз – гонады у мужчин, больных раком желудка, до и после удаления желудка

**Материал и методы исследования.** Исследование половых гормонов у мужчин, страдающих раком желудка, было проведено до операции и спустя 2–60 месяцев и более после гастрэктомии. Всего обследовано 129 больных раком желудка репродуктивного возраста до 60 лет (средний возраст  $53,1 \pm 1,7$  года). До операции обследовано 69 больных, после гастрэктомии – 70 больных. 10 пациентов обследованы до и после оперативного вмешательства. Контрольную группу составили 37 мужчин того же возрастного диапазона, что и в группе больных. Средний возраст в контрольной группе составил  $49,2 \pm 1,9$  года. В крови был исследован базальный уровень ЛГ, ФСГ, пролактин, тестостерона и эстрадиола. Функциональные гипоталамо-гипофизарно-тестикулярные взаимоотношения в репродуктивной гормональной системе исследовались и в условиях пробы с внутривенным введением 100 мкг гипоталамического ЛГ-рилизинг гормона – ЛГ-РГ (препарат “Relefact LH-RH” от “Hoechst”, ФРГ). Проба была проведена у 12 больных до операции, у 12 больных в отдаленные сроки после гастрэктомии, а также у 11 лиц контрольной

Таблица 1 – Уровень ЛГ, пролактина, тестостерона и эстрадиола до и в различные сроки после гастрэктомии (M ± m)

Группы	ЛГ		ФСГ		Пролактин		Тестостерон		Эстрадиол	
	n	мед/л	n	мед/л	n	мкг/л	n	нмоль/л	n	пмоль/л
Контрольная	20	6,3 ± 0,7	22	6,1 ± 0,3	28	5,4 ± 0,4	37	32,1 ± 1,4	27	118,2 ± 6,6
До операции (II–III ст.)	33	9,2 ± 0,6 p < 0,01	33	8,1 ± 0,7 p < 0,01	33	12,9 ± 1,5 p < 0,001	16	11,2 ± 1,4 p < 0,001	16	157,0 ± 41,1 p > 0,05
14–30 суток	23	7,9 ± 0,4 p > 0,05 p <sub>1</sub> > 0,05	23	8,0 ± 0,7 p < 0,05 p <sub>1</sub> < 0,05	23	5,9 ± 0,5 p > 0,05 p <sub>1</sub> < 0,001	12	9,4 ± 1,0 p < 0,001 p <sub>1</sub> > 0,05	12	143,1 ± 39,3 P > 0,05 p <sub>1</sub> > 0,05
2–12 месяцев	14	7,4 ± 0,8 p > 0,05 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	14	8,7 ± 0,7 p < 0,01 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	22	9,6 ± 1,6 p < 0,05 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> < 0,05	12	15,4 ± 2,4 p < 0,001 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> < 0,05	12	112,7 ± 25,3 p > 0,05 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05
1–5 лет	18	8,0 ± 0,7 p > 0,05 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	18	8,7 ± 1,0 p < 0,05 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	26	9,6 ± 1,2 p < 0,01 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	12	22,7 ± 2,4 p < 0,01 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> < 0,05	12	140,6 ± 17,2 p > 0,05 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05
Свыше 5 лет после гастрэктомии	11	14,8 ± 1,8 p < 0,01 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> < 0,05	11	9,4 ± 1,2 p < 0,01 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	11	9,1 ± 1,5 p < 0,05 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05	10	23,4 ± 2,8 p < 0,01 p <sub>1</sub> < 0,01 p <sub>2</sub> > 0,05	10	92,9 ± 20,6 p > 0,05 p <sub>1</sub> > 0,05 p <sub>2</sub> > 0,05

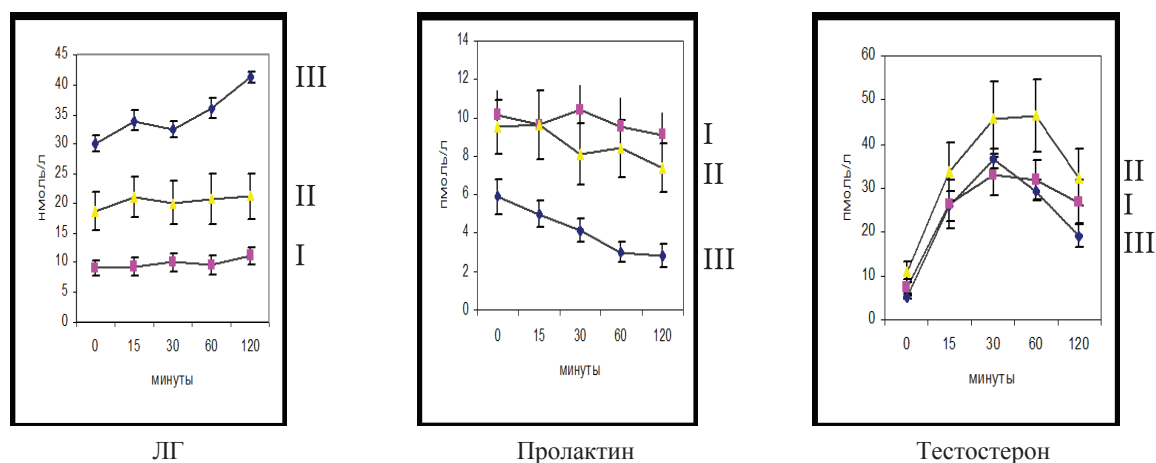
Примечание: p – в сравнении с контрольной группой; p<sub>1</sub> – в сравнении с группой до операции; p<sub>2</sub> – в сравнении с предыдущей группой.

группы. Образцы крови для исследования получали пункцией локтевой вены. Максимальный срок хранения сыворотки до проведения анализа не превышал трех месяцев. При выполнении радиоиммуннохимического тестирования использовали коммерческие наборы LHK-PR, FSHK-PR, PROLK-PR, DIRIA-TESTOK, DIRIA-ESTRK (CIS, Франция) для определения ЛГ, ФСГ, пролактина, тестостерона и эстрадиола. Радиометрию проводили на автоматическом γ-счетчике “CliniGamma-1272” (LKB-Wallac, Швеция). В процессе тестирования выполняли необходимые требования контроля качества.

**Результаты исследования.** Результаты определения базальной концентрации гормонов системы гипофиз-гонады представлены в таблице 1, из которой следует, что у мужчин, страдающих раком желудка, повышалось содержание ЛГ, ФСГ, а еще в большей степени пролактина, тогда как уровень тестостерона оказался почти в 3 раза ниже нормы. Концентрация гипофизарных гормонов и тестостерона не обнаруживала зависимости от стадии заболевания, локализации опухоли и ее гистологического строения. У 42 из 69 пациентов уровень пролактина был выше 9,7 нг/л верхней границы нормы (M + 2σ). При этом в выборку для подсчета среднего уровня пролактина не были включены 3 наблюдения с подозрением на пролактиному, когда у больных определялся очень высокий уровень пролактина 44,2 – 78,5 – 132,0 мкг/л.

В пробе с внутривенным введением ЛГ-РГ были обследованы 12 больных раком желудка в II–III стадии заболевания, подвергшихся затем радикальной операции. Как следует из рисунка 1, физиологический ответ гипофиза на нагрузку ЛГ-РГ был сохранен, о чем свидетельствует отсутствие достоверного различия кривых концентраций ЛГ и ФСГ на временных отрезках теста у больных и лиц контрольной группы. Однако обнаруживалось достоверное отличие в реакции гонад на стимуляцию их гормонопозитивской функции эндогенным ЛГ. Если у здоровых мужчин отмечено достоверное увеличение концентрации тестостерона, то у больных этого не наблюдалось, у них же не наблюдалось и торможения секреции пролактина. Его уровень на протяжении всего теста оставался высоким, тогда как в контрольной группе уже через 60 минут концентрация пролактина снижалась почти вдвое (p < 0,01).

В ранние сроки после операции уровень пролактина снижался до уровня здоровых лиц. Но в отдаленные сроки базальная секреция пролактина вновь увеличивалась. Концентрация ФСГ и ЛГ не отличалась от дооперационной, оставаясь на этом уровне до 5 лет после гастрэктомии. Концентрация тестостерона на протяжении первого года после операции оставалась низкой, но затем она увеличивалась, не достигая, однако, уровня здоровых лиц.



Обозначения: I – до операции; II – после гастрэктомии; III – контроль

Рисунок 1 – Изменения концентрации ЛГ (ед/л), пролактина (нг/л) и тестостерона (нмоль/л) после в/в нагрузки 100 мг ЛГ-РГ на протяжении 120 мин в контроле, до и после гастрэктомии ( $M \pm m$ )

В группе больных, обследованных в сроки спустя 2 месяца и более после операции, было изучено соотношение уровней пролактина и тестостерона. Для этого были выделены две группы больных с нормо- и гиперпролактинемией, соответственно из 21 и 13 пациентов. Концентрация пролактина в первой группе составила  $6,5 \pm 0,4$  мкг/л. Во вторую группу были включены больные, у которых содержание пролактина в сыворотке крови было выше  $9,7$  мкг/л, т. е. выше верхней границы доверительного интервала для здоровых мужчин при  $p < 0,05$ , средний уровень гормона во второй группе –  $13,3 \pm 0,8$  мкг/л. Концентрация тестостерона у больных с нормопрولاктинемией составила  $24,6 \pm 1,3$  нмоль/л. Это меньше, чем у здоровых лиц ( $p < 0,01$ ), но значительно выше, чем у больных с гиперпролактинемией ( $p < 0,001$ ), для которых содержание тестостерона в сыворотке крови составило  $13,4 \pm 0,9$  нмоль/л. Концентрация гонадотропинов ЛГ и ФСГ при гиперпролактинемии была выше и составила соответственно  $10,7 \pm 0,8$  и  $11,6 \pm 0,8$  ед/л, против  $6,7 \pm 0,9$  и  $7,1 \pm 0,7$  ед/л у больных с нормопрولاктинемией ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, имелась очевидная связь между гиперпролактинемией и нарушением стероидогенеза в гонадах у больных, перенесших гастрэктомию. Вместе со снижением гормонопоэтической функции яичек наблюдалось реципрокное увеличение секреции гипофизарных гонадотропинов по механизму “обратной связи”.

У 12 больных в отдаленные сроки после гастрэктомии (свыше 2 месяцев до 5 и более лет), предъявлявших жалобы на снижение либидо, импотенцию, была проведена проба с ЛГ-РГ. Секреция го-

надотропинов (см. рисунок 1) в ответ на введение препарата укладывалась в диапазон контрольной группы и больных до операции. Но, как и до операции, у больных после гастрэктомии в отличие от здоровых мужчин не отмечалось торможения секреции пролактина и стимуляции выброса тестостерона эндогенным ЛГ.

Таким образом, результаты теста с ЛГ-РГ у мужчин с половой дисфункцией свидетельствовали о том, что реактивность гонадотрофов гипофиза к экзогенному ЛГ-РГ оставалась интактной. Доминирующими эндокринными нарушениями в репродуктивной гормональной системе у мужчин до и после гастрэктомии были гиперпролактинемия и гипогонадизм, рефрактерность пролактин-секретирующих клеток гипофиза к ЛГ-РГ и Лейдиговских клеток гонад к ЛГ.

**Обсуждение полученных результатов.** При анализе изменений половых гормонов в дооперационном периоде обращали на себя внимание гипогонадизм и статистически достоверное повышение уровня гипофизарных гонадотропинов. Такая реакция согласуется с представлениями реципрокной связи между яичками и гипофизом: в ответ на гипофункцию гонад возрастала секреция гонадотропинов гипофиза. Однако повышение уровня гонадотропинов было сравнительно невелико и не соответствовало почти троекратному снижению содержания тестостерона в крови. Неадекватную реакцию гипофиза следует, по-видимому, отнести на счет гипоталамических нарушений, приводящих к снижению чувствительности гипоталамуса к тестостерону на фоне не отклоняющегося от нормы уровня эстрадиола и гиперпролактинемии.

Феномен гиперпролактинемии у 70 % обследованных мужчин, больных раком желудка, вызывает особый интерес. В отличие от гонадотропинов, секреция пролактина находится преимущественно под ингибирующим влиянием гипоталамуса. Торможение секреции пролактина происходит, главным образом, под воздействием дофамина, выделяемого терминалями аксонов нервных клеток туберо-инфундибулярной зоны гипоталамуса в портальный кровоток гипофиза. Полагают, что примерно 70 % функциональной активности лактотрофов гипофиза находится под дофаминергическим контролем гипоталамуса [6]. В ряде исследований показана связь между явлениями недостаточности половых функций у мужчин и повышением уровня пролактина в крови. Примерно 10 % всех форм импотенции у мужчин ассоциируется с гиперпролактинемией, т. е. концентрацией пролактина выше 10 нг/мл [7, 8]. Показано, что высокие концентрации пролактина снижают чувствительность Лейдиговских клеток к ЛГ и одновременно тормозят секрецию гонадотропинов гипофизом. Нами были проведены исследования не только базального уровня половых гормонов, но и их секреции в условиях нагрузки ЛГ-РГ. При этом мы не ограничились динамическим измерением концентрации гипофизарных гонадотропинов, подобно общепринятому тесту, а наряду с ними изучили секрецию пролактина и тестостерона. Известно, что ЛГ-РГ оказывает специфическое освобождающее действие на секрецию ЛГ и в меньшей степени ФСГ [9]. Судя по результатам нагрузки ЛГ-РГ, секреция ЛГ и ФСГ у больных раком желудка была примерно одинаковой. Такая реакция свидетельствует об интактности гонадотрофов гипофиза. Однако в ответ на введение ЛГ-РГ отсутствовала реакция со стороны лактотрофов: в отличие от здоровых мужчин той же возрастной группы концентрация пролактина у больных оставалась высокой и во всех точках существенно не отличалась от исходной (в контроле уровень пролактина снижался вдвое, против исходного). В параллельных определениях отсутствовала реакция яичек на пик эндогенного ЛГ, достоверно проявлявшаяся у здоровых мужчин к 120-й минуте. Последнее, по всей вероятности, обусловлено прямым ингибирующим влиянием высокой концентрации пролактина на гормонопозитивную функцию яичек [10–12]. Мы наблюдали 3 случая очень высокого базального содержания пролактина в крови (от 44 до 132 нг/л), обусловленного, вероятно, лактотрофной аденомой гипофиза. Но в большинстве наблюдений гиперпролактинемия можно считать следствием гипоталамических нарушений и, в частности, есть основания

предполагать, что нарушения обмена дофамина в гипоталамусе, которые часто являются следствием системных заболеваний, проявляются дефицитом дофамина и гиперпролактинемией [13].

Итак, к характерным изменениям в репродуктивной гормональной системе можно причислить гиперпролактинемия, гипофункцию гонад, рефрактерность Лейдиговских клеток к ЛГ, нарушение координации секреции пролактина и гонадотропинов при имитации повышения гонадотропной активности гипоталамуса системным введением ЛГ-РГ и отсутствие подавления секреции пролактина ЛГ-рилизинг-гормоном. Принимая во внимание физиологическое действие гормонов, следует ожидать, что гиперпролактинемия и гипогонадизм могут способствовать усугублению метаболических нарушений у мужчин, больных раком желудка до и после удаления желудка.

#### Литература

1. Давыдов М.И. Рак проксимального отдела желудка: современная классификация, тактика хирургического лечения, факторы прогноза / М.И. Давыдов, М.Д. Тер-Ованесов // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16. № 13. С. 914–921.
2. Давыдов М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20. № 3 (77), прил. 1. С. 52–53.
3. Ott K., Lordick F., Blank S., Büchler M. Gastric cancer: surgery in 2011 // Langenbecks Arch Surg. 2011. V. 396 (6). P. 743–758.
4. Панцирев Ю.М. Патологические синдромы после резекции желудка и гастрэктомии / Ю.М. Панцирев. М.: Медицина, 1973. 175 с.
5. Комаров Ф.И. Руководство по гастроэнтерологии / Ф.И. Комаров, А.Л. Гребенев, А.А. Шептулин и др.: в 3 т.; под ред. Ф.И. Комарова и А.Л. Гребенева. Т. 1. Болезни пищевода и желудка. М.: Медицина, 1995. 672 с.
6. Nell J.D. Recent advances in neuroendocrinology // Clinical replacement of pituitary disorders. Eds. Tindall G.T., Gollins W.F. Raven Press, N.Y., 1979. P. 75–91.
7. Балаболкин М.И. Гиперпролактинемический синдром у мужчин: патогенез, диагностика и лечение / М.И. Балаболкин, Г.А. Герасимов // Советская медицина. 1983. № 7. С. 50–54.
8. Batrinos M., Panitsa-Falia C., Anaplioton J.L. Prolactin in impotent men // Psychoneuroendocrinology. 1981. V. 6. N 4. P. 341–345.
9. Franchimont P. Regulation of gonadal androgen secretion // Hormone research. 1983. V. 18. N 1–3. P. 7–17.

10. *Foster R. S., Mulcahy J.J., Callaghan J.T., Crabtree R., Brashear D.* Role of serum prolactin determination in evaluation of impotent patient // *Urology*. 1990. V. 36 (1). P. 499–501
11. *Korner F.* Treatment with Cabergoline Is Associated with Weight Loss in Patients with Hyperprolactinemia // *Obesity Research*. 2003. V. 11 (2). P. 311–312.
12. *De Rosa M., Zarrilli S., Di Sarno A., Milano N., Gaccione M., Boggia B., Lombardi G., Colao A.* Hyperprolactinemia in men: clinical and biochemical features and response to treatment // *Endocrinology*. 2003. V. 20 (1–2). P. 75–82.
13. *De Kester. D.M.* Влияние системного заболевания на функцию мужских половых желез // *Эндокринные проявления системных заболеваний*; пер. с англ.; под ред. Д. Федермана. М.: Медицина, 1982. С. 72–87.