

## ОСОБЕННОСТИ ДИНАМИКИ ЭНДОКРИННОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН, ПОДВЕРГАВШИХСЯ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ

Авторами исследовано влияние комплекса факторов аварии на Чернобыльской АЭС на эндокринную систему 37 женщин-ликвидаторов ее последствий в отдаленном периоде наблюдения. Через 4-6 лет после работ в 30-км зоне радиационной аварии у большинства женщин развился гиперменструальный синдром, на фоне которого при дальнейшем наблюдении были выявлены гиперпластические процессы органов-мишеней репродуктивной системы (матка, яичники, молочные железы). У меньшего числа ликвидаторов отмечали гипоменструальный синдром, гиперпролактинемия. В группе пациенток перименопаузального возраста наблюдали раннее развитие климактерического синдрома и относительно раннее наступление менопаузы.

Воздействие комплекса факторов радиационной аварии на специфические функции организма человека - актуальная проблема современной медицины [1, 2, 3]. Особый интерес представляет изучение влияния данного комплекса на специфические функции женского организма, как фактора, обуславливающего само существование человечества. Крупнейшей радиационной аварией в истории человечества стала авария на Чернобыльской АЭС (ЧАЭС), которая имеет глобальное значение в связи с тяжестью и территориальной распространенностью радионуклидного загрязнения, сопряженными с нею жертвами и заболеваниями.

Радиоактивно загрязненные вследствие аварии территории подразделяются на следующие зоны: зона отчуждения (именовавшаяся в 1986-1987 годах 30-километровой зоной, а с 1988 до 1991 года - зоной отселения), зона отселения, зона проживания с правом на отселение, зона проживания с льготным социально-экономическим статусом. Ряд научных исследований, основывающихся на материалах аварии на ЧАЭС, затрагивает в основном изменения в организме женщин, проживающих в 3-й и 4-й радиоактивно загрязненных зонах. В то же время нет работ, посвященных изменению состояния здоровья женщин, непосредственно принимавших участие в ликвидации последствий аварии на ЧАЭС, т.е. работавших на территориях вокруг ЧАЭС, из которых в соответствии с Нормами радиационной безопасности в 1986 году и в последующие годы население было эвакуировано либо отселено [4, 5, 6]. Недостаточно нашли отражение вопросы влияния факторов аварии на эндокринную систему женщины в целом и нейроэндокринную регуляцию репродуктивной функции, в

частности, воздействие на специфические функции женского организма и гинекологическую заболеваемость (непосредственно после аварии и в динамике длительного наблюдения), на формирование отдаленных последствий нарушений репродуктивного здоровья женщин.

### Материал и методы

В рамках затронутой проблемы нами обследовано 37 женщин - ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС. Обследованные были разделены на две группы: 1-ю группу составила 31 женщина репродуктивного возраста на момент аварии, от 26 до 48 лет ( $30,5 \pm 2,1$  года). К моменту обследования (1994 - 1995 гг.) у 12 из них наступила постменопауза. 6 женщин вступили в период постменопаузы до аварии. Таким образом, 2-я группа - женщины постменопаузального периода - составила на момент обследования 18 человек. Специфический компонент обследования включал анамнестический и клинический скрининг, инструментальные методы обследования (УЗИ, биопсию эндометрия), изучение тестов функциональной диагностики (ТФД) яичников и иммуноферментное определение в сыворотке крови гонадотропных (ЛГ, ФСГ, пролактин) и половых стероидных гормонов (эстрадиола, прогестерона), а также тестостерона, кортизола, тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина ( $T_3$ ), тироксина ( $T_4$ ). С целью исключения вариабельности получаемых результатов в течение менструального цикла гормональные исследования проводились в позднюю фолликулиновую (на 9 - 11-й дни менструального цикла) и лютеиновую фазы (на 24 - 26-й дни). Определение уровня гормонов произведено у 32 ликвидаторов и у 48 здоровых женщин контрольной группы, рондомизиро-

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ (поздняя лютеиновая фаза)	ОБСЛЕДОВАННЫЕ ГРУППЫ	
	контроль (n= 28)	ликвидаторы (n=6)
ЛГ, МЕ/л	14,21 ± 2,08	8,5 ± 1,58
ФСГ, МЕ/л	10,2 ± 0,8	6,33 ± 1,67
Пролактин, нг/мл	8,0 ± 2,4	31,3 ± 5,5**
Эстрадиол, пмоль/л	212,9 ± 30,0	280,7 ± 43,1
Прогестерон, нмоль/л	17,31 ± 3,76	9,66 ± 5,89
Эстрадиол/Прогестерон (Э/П)	12,3	29,05
Кортизол, нмоль/л	348,6 ± 46,3	196,6 ± 32,6*
T <sub>3</sub> , нмоль/л	1,47 ± 0,2	0,51 ± 0,3
T <sub>4</sub> , нмоль/л	69,9 ± 8,7	28,5 ± 1,8***
ТТГ, мМЕ/л	1,56 ± 0,3	1,18 ± 0,4*

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

ванных по возрасту.

### Результаты исследования

Исследованием установлено, что в 1-й группе обследованных до аварии нормальный менструальный цикл отмечали 30 (96,7%) женщин из 31. Вместе с тем при сохраненном цикле у 10 человек (32,2%) наблюдался болевой синдром (по типу овуляционного, синдрома предменструального напряжения, альгоменореи).

К моменту обследования у большинства женщин развились различные варианты нарушения менструальной функции. При этом изменение объема менструальной кровопотери при сохраненном цикле выявлено у 17 женщин (54,8%), при нарушенном - у 10 (32,2%). Достоверно возросло число лиц с болевым синдромом - до 24 (77,4%;  $p < 0,01$ ). Общее число женщин с сохраненным циклом к моменту обследования снизилось с 30 до 7.

Обращает внимание отсроченный характер появления клинически выраженных нарушений менструального цикла, в среднем через  $5,25 \pm 1,1$  года после работ в 30-километровой зоне. Даже учитывая при этом естественные возрастные изменения в организме женщины (средний возраст к моменту обследования  $44,3 \pm 0,91$  года), полученные цифры значительно превышают среднестати-

стические данные.

Среди вариантов нарушения менструальной функции преобладал гиперменструальный синдром - у 26 женщин (83,9%), свидетельствующий о возможной относительной или абсолютной гиперэстрогении. Формирование последней клинически подтверждалось развитием спустя 2 - 4 года после аварии таких гиперпластических процессов, как фибромиома матки - у 13 (41,2%), фиброаденоматоз молочных желез - у 6 (19,3%), эндометриоз - у 1 (3,2%), гиперпластические процессы эндометрия - у 4 (12,9%). В целом степень нарушения овариально-менструальной функции в обследованной группе следует рассматривать в рамках динамики патологического процесса как более легкую стадию, чем гипоменструальный синдром. Последний встретился в 1-й группе у 5 женщин (16,1%), в том числе: гипоменорея - у 2, олигоопсоменорея - у 3 женщин. Случаев патологической гипергонадотропной аменореи выявлено не было, физиологическая аменорея наступила у 12 ликвидаторов.

Анализ результатов гормонального тестирования, проведенный у 19 женщин 1-й группы, позволил выделить ряд больных со вторичным характером поражения репродуктивной системы: тиреоидного генеза - 2 (ТТГ - 6,4 и 3,5 мМЕ/л, в контроле -  $1,56 \pm 0,3$  мМЕ/л, в

норме  $0,2 - 3,2$  мМЕ/л), надпочечникового генеза - 2 (кортизол - 780 и 680 нмоль/л, в контроле -  $348,6 \pm 46,3$  нмоль/л, в норме до 570 нмоль/л).

Среди оставшихся выявлены 6 больных с повышенным ( $>15$  нг/мл) содержанием пролактина сыворотки крови (от 15,8 до 81,9 нг/мл) при сохранении нормального базального уровня секреции ЛГ и ФСГ (табл. 1). Полученные данные свидетельствуют о формировании гиперпролактинемической недостаточности яичников (центрального, гипоталамического генеза). Резко повышенный уровень пролактина ( $>23$  нг/мл) у 3 больных не исключает формирования у них пролактинсекретирующей микроопухоли гипофиза. Галакторея 1 - 3-й степени присутствовала у 2/3 больных данной группы. Несмотря на значительное повышение уровня пролактина, в целом по группе сохранялся регулярный менструальный цикл с явлениями болевого синдрома во 2-й фазе. ТФД яичников свидетельствовали о наличии недостаточности 2-й фазы, что подтверждалось значительным снижением уровня прогестерона в крови -  $9,7 \pm 5,8$  нмоль/л (в контроле  $17,3 \pm 3,8$  нмоль/л,  $p > 0,05$ ). Несмотря на то что средний уровень эстрадиола в данной группе достоверно не превышал показатели в контроле ( $E_2 = 280,7 \pm 43,1$  пмоль/л,

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ (поздняя лютеиновая фаза)	ОБСЛЕДОВАННЫЕ ГРУППЫ	
	контроль (n=28)	ликвидаторы (n=9)
ЛГ, МЕ/л	14,21 ± 2,08	15,15 ± 2,41
ФСГ, МЕ/л	10,2 ± 0,8	14,76 ± 2,1
Пролактин, нг/мл	8,0 ± 2,4	5,56 ± 1,4
Эстрадиол, пмоль/л	212,9 ± 30,0	191,5 ± 13,2
Прогестерон, нмоль/л	17,31 ± 3,76	10,1 ± 5,8
Эстрадиол/Прогестерон (Э/П)	12,3	19,0
Кортизол, нмоль/л	348,6 ± 46,3	106,1 ± 56,1**
T <sub>3</sub> , нмоль/л	1,47 ± 0,2	0,57 ± 0,2**
T <sub>4</sub> , нмоль/л	69,9 ± 8,7	38,2 ± 1,2**
ТТГ, мМЕ/л	1,56 ± 0,3	0,96 ± 0,2

\*\* -  $p < 0,01$

в контроле -  $212,9 \pm 30,0$  пмоль/л,  $p > 0,05$ ), коэффициент эстрадиол/прогестерон (Э/П) ( $29,05$  - в группе ликвидаторов с гиперпролактинемией и  $12,3$  - в контроле) свидетельствовал о развитии относительной гиперэстрогении на фоне сохраненного менструального цикла, которая явилась основой для развития гиперпластического процесса органов-мишеней у 5 из 6 женщин данной группы.

У 9 женщин 1-й группы уровень пролактина крови (табл. 2) находился в пределах физиологических колебаний ( $5,56 \pm 1,4$  нг/мл). Регулярный цикл отмечен у 7, олигоменорея - у 2. У 5 женщин после аварии сохранялась репродуктивная функция. ТФД яичников свидетельствовали о наличии двухфазного цикла у 7 женщин, недостаточности обеих фаз цикла - у 1 и ановуляции - у 1 обследованной. Болевой синдром развился у 6, гиперменструальный синдром - у 4 женщин. С учетом особенностей клинической картины наблюдались колебания уровня прогестерона в сыворотке крови от  $14$  до  $16$  нмоль/л - при сохраненном цикле, до  $1,0$  нмоль/л - при ановуляции. Цифры уровня E<sub>2</sub> крови ( $191,5 \pm 13,2$  пмоль/л) были несколько ниже, чем в группе женщин с гиперпролактинемической недостаточностью яичников ( $280,7 \pm 43,1$  пмоль/л) и достоверно отличались

от показателей в контроле ( $212,9 \pm 30,0$  пмоль/л,  $p < 0,05$ ). Коэффициент Э/П составил  $19$ . Сходная клиническая картина в обеих группах - доминирование гиперпластических процессов в органах-мишенях (у 7 женщин) - подтверждает наличие относительной гиперэстрогении у большинства женщин-ликвидаторов в группе с нормопролактинемией.

В группе женщин, вступивших в период постменопаузы после аварии, обращало внимание относительно раннее ее начало -  $46,1 \pm 0,9$  года. Продолжительность постменопаузы к моменту обследования составила  $3,0 \pm 0,7$  года; средний возраст обследованных  $51,3 \pm 1,2$  года. Важнейшей особенностью переходного периода явилось развитие климактерического синдрома (КС) у 9 из 12 женщин (75%), преимущественно средней или легкой степени тяжести. Так, нейровегетативные нарушения (повышение АД, головная боль, вестибулопатия, приступы тахикардии, зябкость, озноб, чувство онемения, "приливы" жара) выявлены у 8 женщин (88,8%), причем число "приливов" жара не превышало 10 в сутки, что соответствует легкой форме КС. Обменно-эндокринные нарушения (ожирение, сахарный диабет, атрофические изменения со стороны половых органов) выявлены у 2 па-

циенток (22,2%); психоэмоциональные нарушения (снижение работоспособности, утомляемость, рассеянность, ухудшение памяти, раздражительность, плаксивость, расстройства аппетита, преобладание плохого настроения, нарушение полового влечения) у всех 9 женщин (100%).

При проведении ТФД выявлено, что базальная температура в исследуемой группе отличалась стойким монофазным характером. При цитологическом исследовании у пациенток с наличием или отсутствием КС в цитологической картине преобладали базальные и парабазальные клетки (индекс созревания =  $80/20/0$ ). При биопсии эндометрия, произведенной у 4 пациенток, у 3 отмечалась картина атрофического эндометрия, в одном случае материал получен не был.

Гормональный профиль постменопаузальных женщин в целом не отличался от соответствующих показателей контрольной группы (табл. 3).

Результаты обследования свидетельствовали о значительной частоте ( $43,7\%$  - 7 женщин) снижения функциональной активности щитовидной железы у женщин данной группы, стойком характере этого поражения с учетом отдаленных сроков обследования (8-10 лет после аварии), а также высоком уровне скрытых форм ги-

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ	ОБСЛЕДОВАННЫЕ ГРУППЫ	
	контроль (n= 22)	ликвидаторы (n=12)
ЛГ, МЕ/л	34,7 ± 5,15	25,2 ± 2,1
ФСГ, МЕ/л	31,40 ± 4,34	74,4 ± 8,1***
Пролактин, мкг/л	4,9 ± 0,5	5,79 ± 1,4
Эстрадиол, пмоль/л	33,0 ± 2,9	14,9 ± 1,1***
Прогестерон, нмоль/л	9,40 ± 2,27	2,96 ± 0,9*
Эстрадиол/Прогестерон (Э/П)	3,51	5,03
Тестостерон, нмоль/л	0,46 ± 0,06	5,12 ± 1,2**
Кортизол, нмоль/л	348,6 ± 46,3	428,6 ± 46,6
T <sub>3</sub> , нмоль/л	1,47 ± 0,2	1,33 ± 0,1
T <sub>4</sub> , нмоль/л	69,9 ± 8,7	89,2 ± 8,2
ТТГ, МЕ/л	1,56 ± 0,3	3,10 ± 0,4**

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

пофункции щитовидной железы - 18,7% (3 человека). Данных за гиперфункцию не было выявлено ни у одной больной. Определение уровня кортизола выявило повышение его в крови 2 женщин в постменопаузе (600 и 764,6 нмоль/л).

## Выводы

Резюмируя изложенное, следует подчеркнуть, что под влиянием комплекса факторов радиационной аварии у женщин-ликвидаторов отмечается достоверное увеличение частоты гинекологических расстройств: синдрома тазовых болей при сохраненном цикле, гиперпластических процессов органов-мишеней половой системы, климактерического синдрома в перименопаузальном периоде. Появление указанных расстройств носило отсроченный характер (от 2 до 5 лет после аварии). Результаты обследования свидетельствуют о значительной частоте нарушений овариально-менструальной функции вторичного, преимущественно тиреоидного или надпочечникового генеза. При этом необходимо отметить значительный процент скрытых форм поражения эндокринных органов. Выявление значительно числа ликвидаторов с центральным (гипоталамическим) уровнем поражения (гиперпролактинемичес-

кая недостаточность яичников), при отсутствии данных о прямом повреждающем действии ионизирующей радиации в малых дозах и интенсивностях на яичниковую ткань (гипергонадотропная аменорея), высокий процент гиперпластических процессов половой сферы на фоне относительной гиперэстрогении нацеливает на преимущественно регуляторный характер выявленных нарушений половой системы. Преобладание в клинической картине гинекологических расстройств гиперпластических процессов в органах-мишенях на фоне формирующейся относительной гиперэстрогении требует определения женщин-ликвидаторов в группу риска по развитию онкологической патологии половой сферы и молочных желез.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Булдаков Л.А., Филюшкин И.В., Эйбус Л.Х., Ярмоненко С.П. Чернобыль. Вчера, сегодня, завтра. - М.: Изд.АТ, 1994. - 120 с.
2. Гладышева О.В., Ижевский П.В. Неблагоприятные исходы беременности как возможные стохастические эффекты аварии на Чернобыльской АЭС в популяциях, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения //

Радиобиологический съезд. - Ч. 1. - Киев; Пушино, 1993. - С. 230 - 231.

3. Гофман Д. Чернобыльская авария: радиационные последствия для настоящего и будущего поколений. - Минск: Вышэйшая шк., 1994. - 573 с.

4. Кира Е.Ф., Беженарь В.Ф., Бескровный С.В., Цвелев Ю.В. Характер патологии эндокринной системы у женщин в условиях влияния радиационного фактора // Материалы науч.-практич. конф. "Актуальные вопросы гинекологической эндокринологии". - М., ГВМУ, 1999. - С. 31-38.

5. Кира Е.Ф., Цвелев Ю.В., Никифоров А.М., Беженарь В.Ф., Бескровный С.В. Особенности эндокринной системы у женщин-ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Вестник Российской ассоциации акушеров и гинекологов. - 1996. - № 2. - С. 60-62.

6. Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф., Никифоров А.М., Беженарь В.Ф. и др. Методологические особенности изучения специфических функций женского организма при воздействии радиационного фактора // Труды Военно-медицинской академии. Военная гинекология. Состояние и перспективы. - 1996. - Т. 242. - С. 57-72.