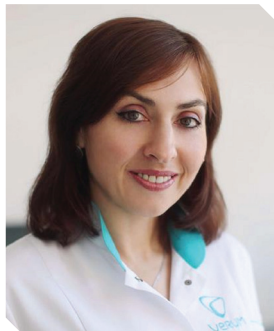


МІСЦЕ ЕНДОКРИННО-ОБМІННИХ ПОРУШЕНЬ У ГЕНЕЗІ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЇ ЕНДОМЕТРІЯ В ЖІНОК У КЛІМАКТЕРІЇ



Н.В. КОСЕЙ

д. мед. н., професор, провідний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я Державної наукової установи «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-3085-3285

О.В. ЗАНЬКО

к. мед. н., молодший науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-1393-4115

С.І. РЕГЕДА

к. мед. н., старший науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-4960-7175

О.О. ЄФІМЕНКО

к. мед. н., старший науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-1228-0911

Контакти:

Занько Олена Василівна
ДНУ «ЦІМТ НАН України», відділ репродуктивного здоров'я
02000, Україна, Київ
Вознесенський узвіз 22
тел.: +38 (044) 272 10 72
email: ipag.gyn@gmail.com

ВСТУП

Достатня поширеність гіперпроліферативних захворювань ендометрія (ГЗЕ) у жінок різних вікових груп та їхня роль у розвитку раку ендометрія обумовлюють актуальність даної проблеми. Результати значної кількості вітчизняних і зарубіжних досліджень свідчать, що частота злоякісної трансформації гіперплазованого ендометрія з віком значно підвищується [1, 7–9, 12, 13, 17]. За даними Національного канцер-реєстру України, суттєве зростання показників захворюваності на рак ендометрія спостерігається у віці 50–69 років. Його поширеність в цьому віковому періоді сягає від 50 до 100 випадків на рік, з яких 80% випадків припадає на жінок у постменопаузі [7, 11, 18, 19]. Однак, незважаючи на це, увага до проблеми ГЗЕ в даній категорії жінок на сьогодні є недостатньою.

Важливим у прогнозуванні ймовірності виникнення ГЗЕ в постменопаузі є чітке розуміння причинних факторів, що сприяють патологічній проліферації ендометрія в періоді фізіологічного спаду гормональної активності. Можливими епігенетичними чинниками є вплив певних ендокринно-обмінних порушень і соматичних захворювань, частота яких зростає з віком [7, 16, 24, 26, 27]. Тому визначення рівня екстрагенітальної захворюваності, виявлення порушень гормонального гомеостазу в жінок із ГЗЕ в постменопаузі може бути важливою складовою в розробці оптимальних лікувально-профілактичних заходів у даній категорії жінок.

Мета роботи – дослідити частоту і структуру соматичної захворюваності в жінок із ГЗЕ в постменопаузі та визначити місце ендокринно-обмінних порушень в генезі розвитку гіперпроліферативної патології ендометрія в даній категорії жінок.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 98 пацієнток у постменопаузі з гістологічно підтвердженими ГЗЕ. Розподіл на групи було здійснено на підставі морфологічного варіанту патології: в I групу ввійшли 83 пацієнтки з поліпом ендометрія, в II групу – 8 жінок з гіперплазією ендометрія без атипії, в III групу – 7 жінок із гіперплазією ендометрія з атипією. IV (контрольну) групу склали 30 жі-

нок постменопаузального віку без патології ендометрія.

Стан соматичного здоров'я обстежених було вивчено ретроспективно за даними анамнезу, а також за результатами комплексної оцінки клінічних і лабораторних досліджень. Крім того, проводили об'єктивний огляд пацієнток, визначали антропометричні дані: зріст, масу тіла, вираховували індекс маси тіла (ІМТ). Гормональний гомеостаз було оцінено за результатами рівнів естрогену, пролактину, глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ). Тиреоїдний гомеостаз визначали за вмістом тиреотропного гормону (ТТГ) і тироксину.

Для оцінки стану карбогидратного метаболізму був визначений індекс інсулінорезистентності НОМА, для оцінки стану секреторної активності жирової тканини – рівень лептину. Стан ліпідного обміну оцінювали шляхом визначення рівнів загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїдів високої щільності, тригліцеридів.

Статистичну обробку отриманих даних було виконано з допомогою програми Statistica for Windows версії 13.0 (Stat Soft Inc, США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Найпоширенішим екстрагенітальним захворюванням серед обстежених жінок була артеріальна гіпертензія (АГ), частота якої в когорті жінок з гіперпроліферативною патологією сягала 40,81%, що значно перевищувало відповідний показник у групі контролю ($p < 0,05$) (рис. 1).

Достовірно частіше АГ діагностувалась у жінок із гіперплазією ендометрія без атипії та з атипією порівняно з пацієнтками з поліпом ендометрія та контрольної групи. АГ виявляли в II та III групах відповідно у 87,5 та 85,7% жінок, у I групі – у 32,5%, в IV – у 26,6% ($p_{1-3, 1-4, 2-3, 2-4} < 0,05$) (табл.).

З боку ендокринної патології в пацієнток із ГЗЕ найчастішими захворюваннями були гіпотиреоз та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. Слід зазначити, що частота виявлення гіпотиреозу в цих пацієнток склала 34,69%. Останній було діагностовано у 32,53% пацієнток I групи, 57,1% – II групи та 50% – III групи, тоді як у IV групі його частота склала 10% ($p_{1-4, 2-4, 3-4} < 0,05$) (рис. 1, табл.).

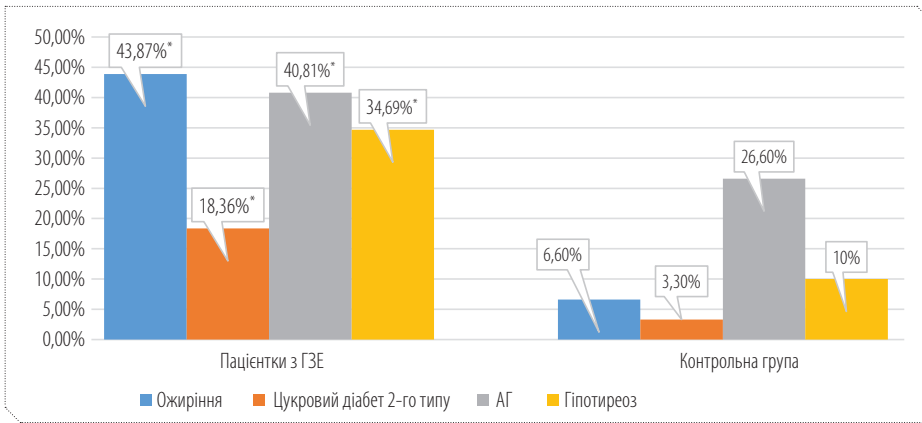


Рисунок 1. Частота основних екстрагенітальних захворювань у жінок із ГЗЕ
* різниця достовірна відносно відповідного показника в контрольній групі, $p < 0,05$

Таблиця. Екстрагенітальна захворюваність в обстежених жінок

Група	АГ		ЦД 2-го типу		Гіпотиреоз	
	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
I (n = 83)	27	32,5 ^{b,c}	11	13,25 ^c	27	32,53
II (n = 8)	7	87,5	3	42,8	4	50
III (n = 7)	6	85,7	4	57,1	4	57,1
IV (n = 30)	8	26,6 ^{b,c}	1	3,3 ^{b,c}	3	10 ^{a,b,c}

^a різниця достовірна відносно відповідного показника в I групі, $p < 0,05$;
^b різниця достовірна відносно відповідного показника в II групі, $p < 0,05$;
^c різниця достовірна відносно відповідного показника в III групі, $p < 0,05$

В I групі середні значення ТТГ становили $6,42 \pm 1,14$ ммоль/л, в II – $6,91 \pm 0,21$ ммоль/л, в III – $6,71 \pm 0,16$ ммоль/л, що було достовірно більше порівняно з відповідним показником у IV групі – $1,41 \pm 0,19$ ммоль/л ($p_{1-4, 2-4, 3-4} < 0,05$). Рівень вільного тироксину в I групі становив $0,72 \pm 0,017$ нг/дл, у II – $0,56 \pm 0,015$ нг/дл, у III – $0,58 \pm 0,019$ нг/дл, тоді як в IV групі його середнє значення складало $1,42 \pm 0,11$ нг/дл ($p_{1-4, 2-4, 3-4} < 0,05$).

ЦД 2-го типу було виявлено в пацієнток усіх досліджуваних груп. Його частота в II групі складала 42,8%, в III – 57,1%, тоді як в I – лише 13,25% та в IV – 3,3% ($p_{1-4, 2-4, 2-3} < 0,05$) (табл.). Частота даного захворювання в пацієнток із ГЗЕ становила 18,36%, що було достовірно більше порівняно з показником у групі контролю (рис. 1).

Середній показник індексу НОМА в I групі склав $4,92 \pm 0,35$, у II – $5,24 \pm 0,65$, в III – $5,67 \pm 0,74$ і суттєво не відрізнявся між цими групами, однак значно перевищував відповідний показник у жінок без патології ендометрія – у IV групі він відповідав нормі і склав $2,21 \pm 0,29$ ($p_{1-4, 2-4, 3-4} < 0,05$).

Згідно з отриманими результатами антропометричного обстеження встановлено, що кількість жінок із надмір-

ною масою тіла була досить значною в усіх групах дослідження, середнє значення ІМТ складало $28,3 \pm 0,5$ кг/м². Однак характеристики в групах дослідження мали достовірну відмінність: у жінок I групи середнє значення ІМТ становило $29,8 \pm 0,2$ кг/м², II – $32,7 \pm 0,2$ кг/м², III – $35,8 \pm 0,9$ кг/м², IV – $26,5 \pm 1,2$ кг/м² ($p_{1-4, 2-4, 3-4} < 0,05$). Слід зазначити, що порівняно з II та III групами у пацієнток I групи середнє значення ІМТ було достовірно нижчим.

Відмінності щодо ІМТ знайшли своє відображення в подальшому розподілі за ступенем ожиріння. ІМТ менше 25 кг/м², що відповідає нормальній масі тіла, мав місце у 15 (18,1%) жінок I групи, що статистично не відрізнялось від показника контрольної групи – 36,7%. У II та III групах пацієнтки з нормальною масою тіла були взагалі відсутні.

Ожиріння виявлено у 38,5% пацієнток I групи, і цей показник був більшим порівняно з IV групою (6,6%). В II групі частота ожиріння сягала 75%, в III – 71,4%, що значно перевищувало питому вагу таких жінок у IV групі (рис. 2).

Звертає на себе увагу той факт, що в жінок IV групи виявлено лише ожиріння 1 ступеня, тоді як у I, II та III групах, крім ожиріння 1 ступеня, частка якого сягала відповідно 33,7%, 25% і 14,3%, також діагностували ожиріння 2 ступеня (3,6%, 50% і 42,8% відповідно). Слід зазначити, що у II та III групах частота ожиріння 2 ступеня була вищою порівняно з показником у I групі ($p_{4-5, 4-6} < 0,05$). Ожиріння 3 ступеня було діагностовано у III та I групах – відповідно у 14,3% та 1,2% обстежуваних.

Оцінка ліпідного спектру крові продемонструвала досить високий рівень дисліпідемії. В когорті пацієнток із ГЗЕ її частота складала 64,28%, причому в I групі – 43,3%, в II групі – 75% та в III – 71,4%, що було достовірно більше порівняно з даними IV групи (20%) ($p_{1-5, 2-5, 3-5, 4-5} < 0,05$).

Аналіз результатів рівня естрогену в групах дослідження показав, що найвищим він був у жінок I, II та III груп, в

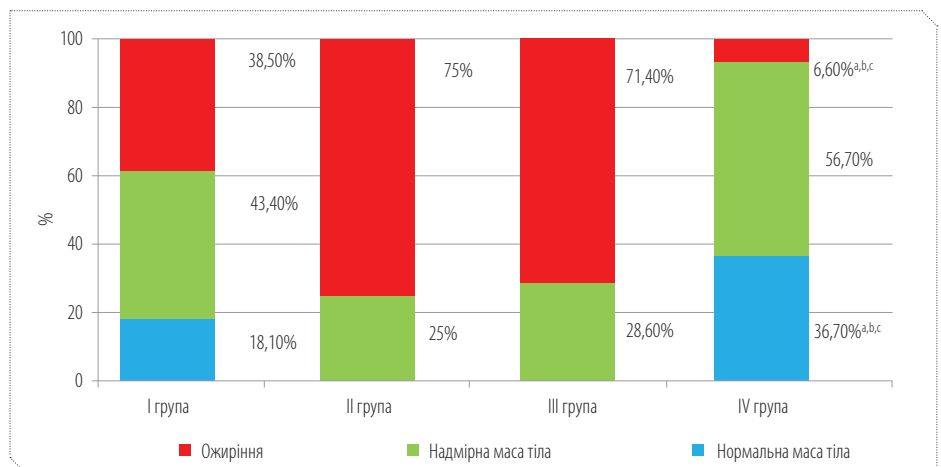


Рисунок 2. Частота надмірної маси тіла та ожиріння в досліджуваних групах

^a різниця достовірна відносно відповідного показника I групи, $p < 0,05$;
^b різниця достовірна відносно відповідного показника II групи, $p < 0,05$;
^c різниця достовірна відносно відповідного показника III групи, $p < 0,05$

яких середнє значення даного показника становило відповідно $114,12 \pm 1,14$, $115,13 \pm 2,13$ і $116,11 \pm 1,25$ пг/мл та було вищим порівняно з нормою і середнім значенням у IV групі – $97,11 \pm 1,85$ пг/мл ($p_{1-4, 2-4, 3-4} < 0,05$).

При оцінці рівня ГЗСГ було виявлено, що його низька концентрація мала місце у пацієток із ГЗЕ. Середнє значення в пацієток I групи склало $48,81 \pm 2,43$ нмоль/л, II групи – $44,21 \pm 1,76$ нмоль/л, що було вище його середніх значень у III групі ($32,22 \pm 1,14$ нмоль/л), однак менше порівняно з таким показником в IV групі – $66,21 \pm 1,76$ нмоль/л ($p_{1-3, 2-3, 1-4, 2-4, 3-4} < 0,05$).

Середній рівень лептину також відрізнявся в досліджуваних групах: менші його значення були виявлені в контрольній групі, а вищі – у групах з поліпом та гіперплазією ендометрія. В I групі середнє значення лептину склало $12,12 \pm 0,53$ нг/мл, в II – $13,17 \pm 1,97$ нг/мл, в III – $14,25 \pm 1,87$ нг/мл, тоді як у IV групі лише $6,18 \pm 2,87$ нг/мл ($p_{1-4, 2-4, 3-4} < 0,05$).

Результати аналізу середнього рівня пролактину в досліджуваних групах статистично значущої різниці не виявили. Середнє значення для кожної з груп не виходило за межі норми, склавши в I групі $9,21 \pm 1,32$ нг/мл, у II – $11,31 \pm 2,15$ нг/мл, у III – $13,82 \pm 1,63$ нг/мл та не відрізняючись від середніх значень IV групі – $7,34 \pm 1,74$ нг/мл ($p > 0,05$).

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз структури екстрагенітальної захворюваності в жінок із ГЗЕ в постменопаузі виявив підвищений рівень ожиріння, ЦД 2-го типу, АГ і гіпотиреозу. Найпоширенішим метаболічним порушенням було ожиріння, що збігається з думкою інших дослідників, які визначають ожиріння тригером розвитку доброякісних і злоякісних ГЗЕ в жінок різних вікових категорій [2, 4, 5, 10, 14, 20, 23]. Жирова тканина вважається активним ендокринним органом, в якому відбувається синтез біологічно активних пептидів – лептину й адипонектину, а також позагональний синтез естрогенів у постменопаузі. Встановлено, що лептин сприяє підвищенню мітотичної та антиапоптозної активності, підвищує резистентність периферичних клітин до інсуліну, сприяє розвитку інсулінорезистентності та зниженню процесів глікогеногенезу в печінці. Підвищений рівень лептину виявляють у пацієнтів із колоректальним раком, мієлоїдним лейкозом, раком молочної і передміхурової залози [2, 6, 21]. У пацієток нашого дослідження також було виявлено підвищення рівня лептину, що свідчить про його роль у розвитку гіперпроліферативної патології ендометрія в постменопаузі.

Адипонектин здійснює протилежний лептину ефект, чинить протизапальний, антиангіогенний, проапоптозний вплив і підвищує чутливість периферичних клітин до інсуліну. При ожирінні гіпертрофія, некроз і гіпоксія адипоцитів є пусковими елементами в розвитку порушення співвідношення лептин/адипонектин у бік переважання лептину.

В умовах гіпоксії адипоцитів також виникає вивільнення прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6, фактору некрозу пухлин- α та інгібітора активації плазміногена-1), зростає утворення вільних радикалів, що призводить до формування субклінічного запалення в організмі.

Ще одним негативним наслідком гіпоксії адипоцитів є активація експресії фактора, індукованого гіпоксією-1 α . Він стимулює неангіогенез та індукує експресію гена трансскрипції NF- κ B, що сприяє появі явищ канцерогенезу і метастазування.

У групі жінок із ГЗЕ виявлено підвищення рівня інсулінорезистентності. Ймовірні механізми впливу гіперінсулінемії на розвиток гіперпластичних процесів полягають у здатності інсуліну зв'язуватися в ендометрії з рецепторами інсуліноподібного й ендотеліального факторів росту. Це призводить до зростання клітинної проліферації, неангіогенезу, а також інгібування апоптозу в ендометрії [7, 26]. Гіперінсулінемія підвищує експресію естрогенових рецепторів в ендометрії і сприяє позагональному синтезу естрогенів у жировій тканині, що також сприяє розвитку гіперпластичних процесів в ендометрії [7, 16, 19, 22, 26].

За результатами оцінки стану гормонального гомеостазу виявлено підвищення рівня естрогену в пацієток із ГЗЕ. Синтез естрогену в жировій тканині здійснюється за участю двох видів ферментних систем – ароматази та стероїдсульфатази, активність яких є вищою при абдомінальному ожирінні порівняно з гінекоїдним (сіднично-стегновим) типом ожиріння [2, 7, 22, 29].

Згідно з отриманими нами результатами, в жінок із ГЗЕ був нижчим середній рівень ГЗСГ, що можна пояснити підвищеним рівнем ожиріння та інсулінорезистентності. Рівень ГЗСГ пов'язаний із функціональним станом щитоподібної залози завдяки впливу трийодтироніну і тироксину на експресію гена ГЗСГ в печінці [3, 15, 28]. Результати нашого дослідження демонструють підвищення захворюваності на гіпотиреоз серед пацієток із гіперпроліферативною патологією ендометрія, що може сприяти розвитку ГЗЕ в постменопаузі.

ВИСНОВКИ

1. Для жінок із ГЗЕ в постменопаузі характерним є підвищення рівня екстрагенітальної захворюваності, в структурі якої переважають АГ, ЦД 2-го типу і гіпотиреоз, а також ожиріння та надмірна маса тіла.

2. Даній категорії жінок притаманні інсуліно- та лептино-резистентність, дисліпідемія, вищі рівні естрогену і знижений рівень ГЗСГ.

3. У пацієток із гіперплазією ендометрія з/без атипії метаболічні зміни є більш вираженими порівняно з жінками з поліпом ендометрія.

4. Своєчасне виявлення і лікування ендокринно-обмінних порушень у постменопаузі, нормалізація ваги, корекція інсулінорезистентності, усунення гіпотиреозу і дисліпідемії може сприяти профілактиці ГЗЕ в жінок у постменопаузі.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці оптимальної лікувальної тактики та впровадженні профілактичних заходів щодо ГЗЕ в жінок у постменопаузі з урахуванням важливості корекції наявних метаболічних порушень та ендокринно-обмінних захворювань.

Автори статті заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

