М.Є. Яроцький, Л.В. Дем'яненко

НОВІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ДОБРОЯКІСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

ВСТУП

Збереження репродуктивної функції у жінок фертильного віку наразі є однією з основних задач гінекології. У структурі гінекологічної патології доброякісні захворювання матки посідають одне з провідних місць. Зокрема, частота лейоміоми матки складає 35-45% серед жінок віком понад 35 років, внутрішнього ендометріозу – 8-10%, гіперпластичних станів ендометрію – 10% [1, 3, 7].

Основними патогенетичними ланками розвитку доброякісних захворювань матки є порушення балансу у гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі, включаючи ФСГ, ЛГ, пролактин, прогестерон, естрогени та андрогени, а також особливості рецепторного апарату до стероїдних гормонів і формування локальних автономних механізмів підтримки росту (локальна продукція естрогенів з андрогенів) [5, 9].

Досить частою ендокринологічною проблемою є метаболічний синдром. Частота метаболічного синдрому серед жінок є вдвічі більшою, ніж серед чоловіків, а його розповсюдженість серед населення розвинутих країн становить 25% [4, 6]. Нині під метаболічним синдромом розуміють поєднання цілої низки патологічних станів, до яких належать насамперед порушення толерантності до вуглеводів або цукровий діабет 2-го типу, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія та ожиріння абдомінального типу. Більшість дослідників вважають, що в основі патогенезу метаболічного синдрому лежить інсулінорезистентність. Слід зазначити, що однією з причин гіперестрогенемії – одного з патогенетичних чинників розвитку доброякісних захворювань матки, є також інсулінорезистентність [2, 8, 10].

Мета дослідження – вдосконалення методів діагностики та лікування доброякісних захворювань матки у жінок репродуктивного віку з метаболічним синдромом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Комплексне загально-клінічне обстеження жінок проводили із застосуванням клініко-лабораторних та ультразвукових методів на базі Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, а також у гінекологічному відділенні Київської міської клінічної лікарні № 18.

Обстежено 120 жінок, яких розподілили на 3 групи: I – жінки репродуктивного віку з метаболічним синдромом (МС) і доброякісними захворюваннями матки (50 осіб), II – жінки репродуктивного віку з доброякісними захворюваннями матки без МС (50 осіб). Контрольну групу (III) склали 20 практично здорових жінок. Дослідні групи, у свою чергу, розділили залежно від віку пацієнтів на підгрупи: Ia, IIa – жінки віком до 35 років, Ib, IIb – особи віком понад 35 років.

Вивчали скарги, анамнез захворювання (час виникнення, перебіг, лікування та його ефективність), анамнез життя, спадковість, умови праці, алергічні реакції, екстрагенітальну патологію. Оцінювали менструальну функцію – встановлення менархе, характер менструальних кровотеч, порушення менструальної функції, а також з'ясовували кількість пологів, абортів, їх перебіг та ускладнення, наявність неплідності тощо.

Проводили загальних огляд, під час якого оцінювали характер статури, наявність ожиріння, ступінь розвитку молочних залоз, стан серцево-судинної системи, особливу увагу приділяли вивченню артеріального тиску (АТ), стану органів дихання, шлунково-кишкового тракту, нервової системи та оцінювали психоемоційний стан пацієнток, функцію сечовидільної системи. Артеріальну гіпертензію діагностували у разі систолічного артеріального тиску (САТ), що дорівнював або перевищував 140 мм рт. ст., і/або діастолічного артеріального тиску (ДАТ), що дорівнював або перевищував 90 мм рт. ст. (рис. 1).

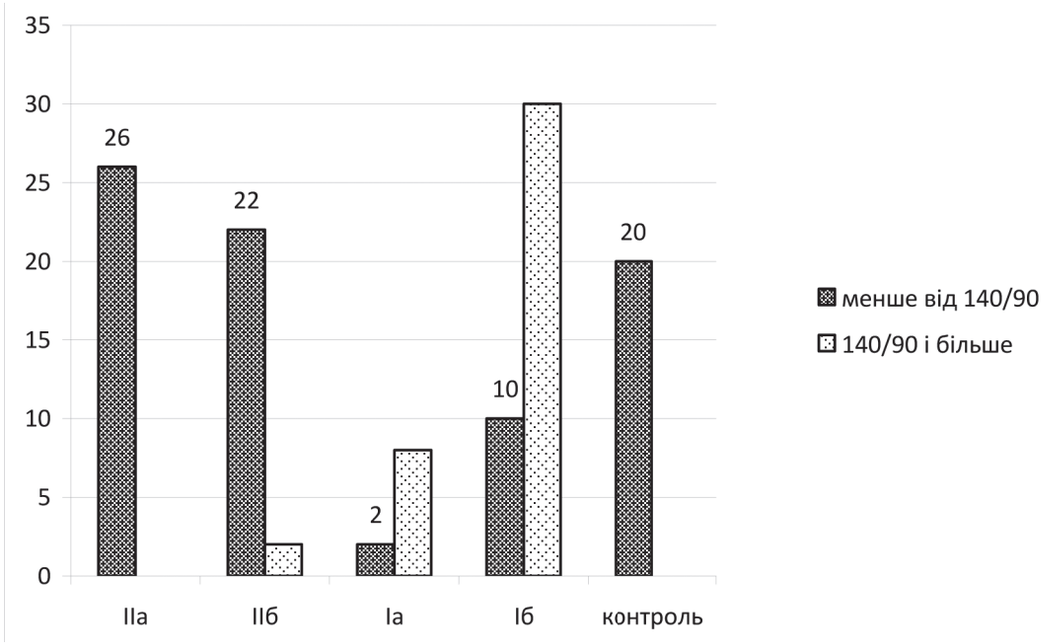

Рис. 1. *Рівень артеріального тиску в обстежених.*

Ступінь ожиріння оцінювали за індексом маси тіла (ІМТ) – відношення маси тіла до квадрату зросту та співвідношенням окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС). У нормі ІМТ становить від 18,5 кг/м^2 до 24,9 кг/м^2. Критеріями діагностики надмірної маси тіла або ожиріння є значення ІМТ 25,0-29,9 і понад 30 кг/м^2 відповідно [3]. Абдомінальне ожиріння у жінок діагностують у разі ОТ/ОС понад 0,85 (рис. 2).

Загальне лабораторне обстеження включало: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, визначення біохімічних параметрів крові (загального білка, K, Na, білірубіну, АлТ, АсТ, сечовини), коагулограму, ліпідограму (холестерин, ЛПВЩ, ЛПНЩ, тригліцериди), рівнів глюкози та глікованого гемоглобіну в крові.

Стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи вивчали шляхом визначення рівня гонадотропних гормонів: фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ), пролактину (Пр) і статевих стероїдних гормонів: естрадіолу (Е), прогестерону (П), тестостерону загального (Тс.з.), дегідроепіанд-

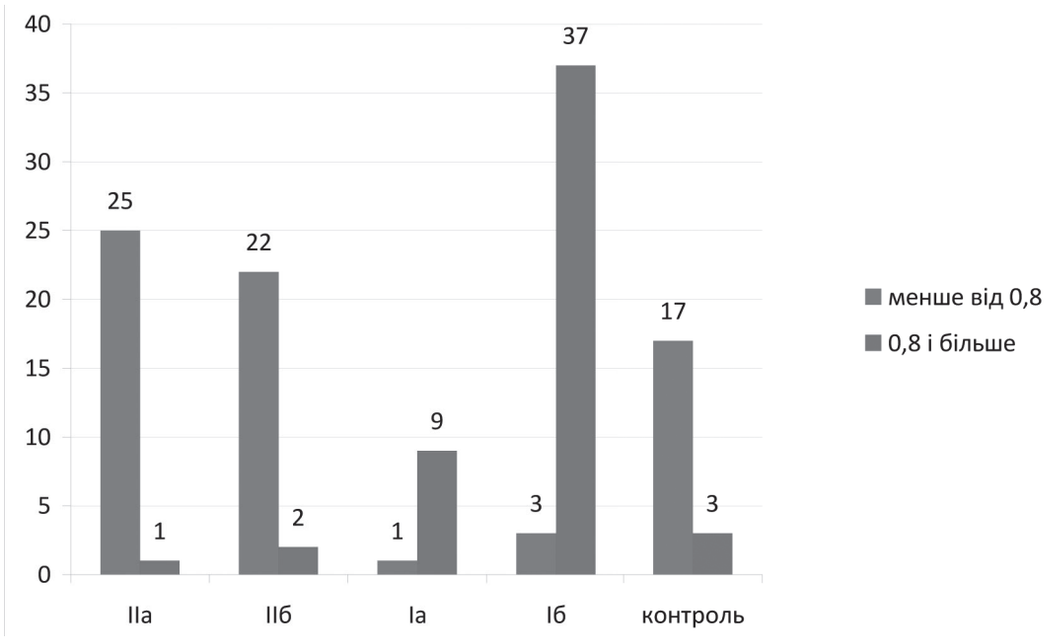

Рис. 2. *Співвідношення окружності талії до окружності стегон в обстежених.*

ростерону сульфату (ДГЕА-С) під час обстеження на 5-7-й день менструального циклу та прогестерону на 19-21-й день менструального циклу. Визначення даних гормонів проводили радіоімунним методом за допомогою стандартних наборів на базі лабораторії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України.

Оперативне лікування з приводу доброякісних захворювань матки проводили методами лапаротомії та ендоскопії з подальшим морфологічним та імуногістохімічним дослідженням видаленого матеріалу.

Всі анамнестичні, клінічні, лабораторні та інструментальні дані ретельно аналізували. Отримані цифрові результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням прикладних статистичних програм Microsoft Excel 7.0, а також спеціальних програм. Для визначення вірогідності різниці величин застосовували критерій Стьюдента (t). Вірогідною вважали різницю середніх величин за $p<0,05$. Для визначення оцінки різниці часток (відсотків) використовували метод кутового перетворення Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За результатами аналізу клініко-параклінічних даних про жінок із доброякісними захворюваннями матки у поєднанні з МС або без нього, а також практично здорових жінок можна зазначити, що за професійною зайнятістю жінки значно не різнились і належали в основному до службовців, що пов'язано з високим психоемоційним навантаженням і постійним стресовим станом, який маже бути тлом для виникнення гормонального дисбалансу в гіпоталамо-гіпофізарній системі. В усіх групах жінок із доброякісними захворюваннями матки виявлено обтяжену гінекологічну спадковість, тобто наявність доброякісних захворювань матки у матерів і сестер пацієнток. Звертає на себе увагу несприятливе преморбідне тло у хворих групи І – із доброякісними захворюваннями матки та МС. Проведений аналіз дозволив виявити, що у багатьох хворих вже на ранніх стадіях менструальної функції мали місце ті або інші відхилення, надто у жінок із метаболічним синдромом: ранні або пізні менархе, гіперменструальний синдром, ациклічні кровотечі тощо.

Результати дослідження репродуктивної системи свідчать про обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез. Так, серед жінок із доброякісними захворюваннями матки та МС 15 (30,0%) мали первинну та 12 (24,0%) вторинну неплідність, у 10 (20,0%) були мимовільні викидні. Відзначено також високу гінекологічну захворюваність в анамнезі обстежених: запальні захворювання мали 66 (55,0%) жінок, патологію шийки матки – 71 (59,2%), дисгормональні захво-

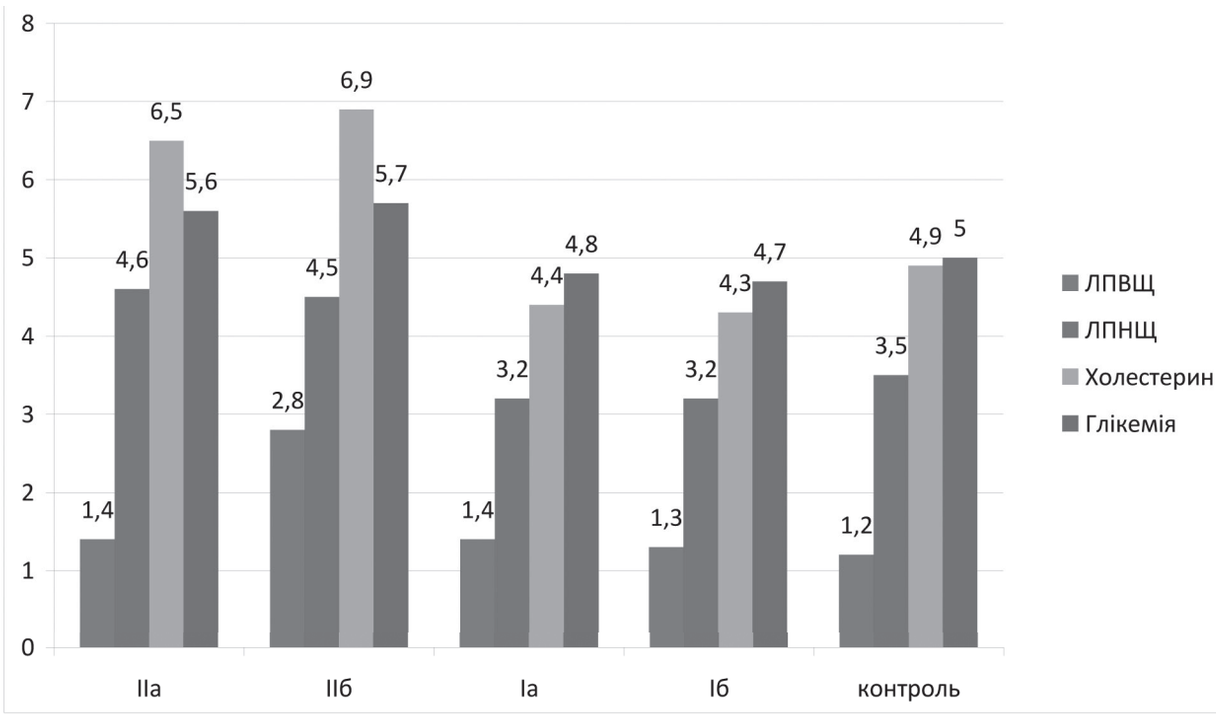

Рис. 3. *Біохімічні маркери метаболічного синдрому в обстежених.*

рювання (СПКЯ, ДФКМ) – 51 (42,5%), хірургічні втручання перенесли 21 (17,5%).

В аналізі соматичного статусу пацієнток особливу увагу звертали на маркери МС (рівень

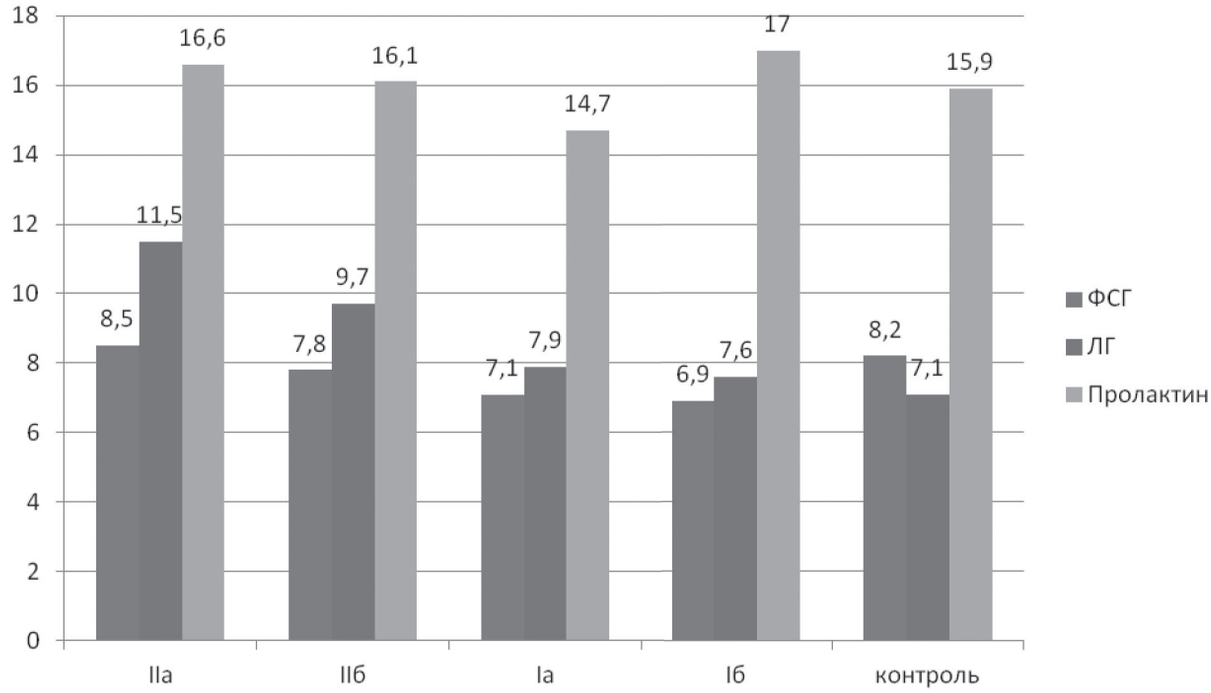

Рис. 4. *Рівні гонадотропних гормонів в обстежених.*

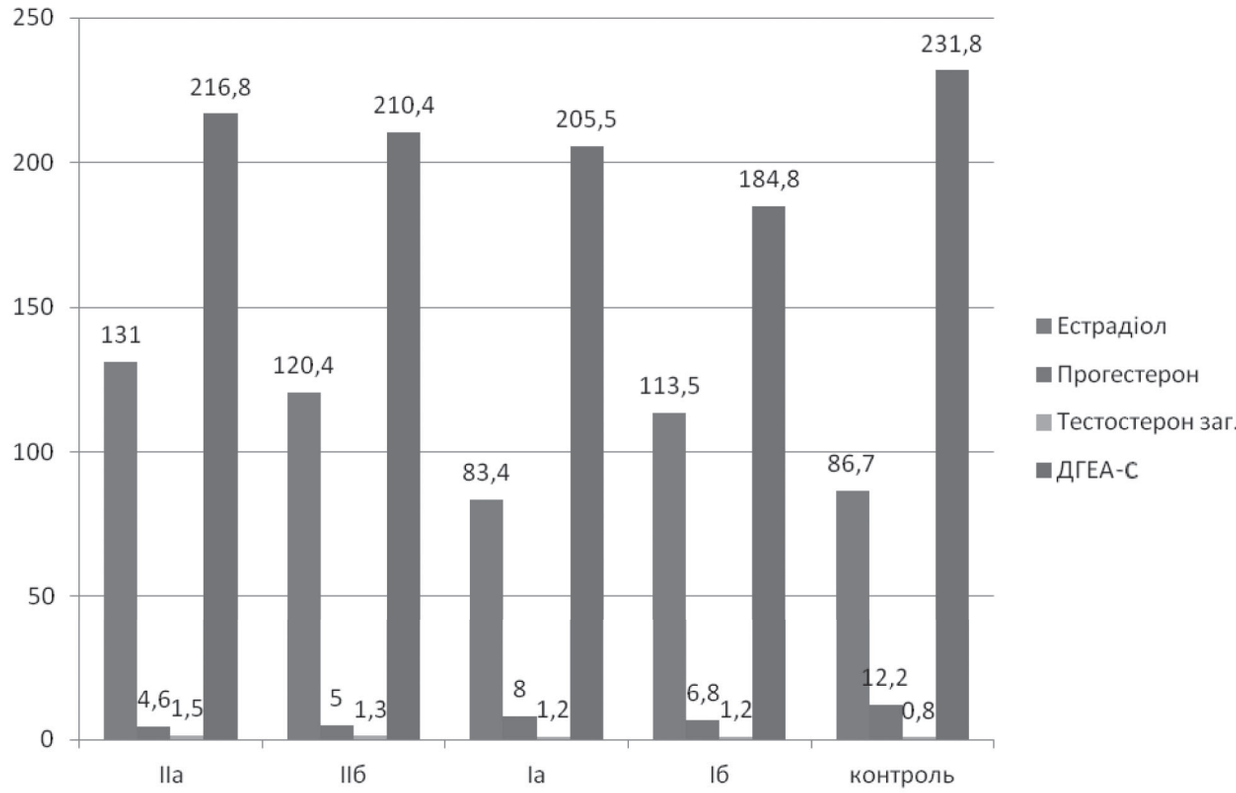

Рис. 5. *Рівні стероїдних гормонів в обстежених.*

артеріального тиску, співвідношення ОТ/ОС, ІМТ, ліпідний спектр крові та глікемія). Для артеріального тиску виявлено превалювання підвищених його рівнів саме у жінок із доброякісними захворюваннями матки та МС (інакше це не був би МС – без підвищення АТ). За співвідношенням ОТ/ОС виявлено абдомінальне ожиріння у 45 (90,0%) жінок із доброякісними захворюваннями матки та МС та у 5 (10,0%) жінок із доброякісними захворюваннями матки без МС.

За результатами аналізу біохімічних маркерів МС виявлено гіперхолестеринемію, зсуви у ліпідному спектрі та порушення толерантності до глюкози у жінок із доброякісними захворюваннями матки та МС, тоді як у групі жінок із доброякісними захворюваннями матки без МС та у контрольній групі цих змін не виявлено (рис. 3).

Щодо гонадотропної функції виявлено, що у жінок із доброякісними захворюваннями матки та МС показники ФСГ і ЛГ були більшими за такі у жінок із доброякісними захворюваннями матки без МС і осіб контрольної групи. Рівень пролактину був нормальним в усіх групах (рис. 4).

Рівні стероїдних гормонів у хворих із доброякісними захворюваннями матки засвідчили гіперестрогенну функцію яєчників і прогестеронову недостатність, які були найбільш вираженими у жінок із МС. Крім того, звертає на себе увагу підвищення рівня андрогенів у жінок із доброякісними захворюваннями матки та МС порівняно з показниками пацієнтів інших груп пацієнтів (рис. 5).

За результатами морфологічного та імуногістохімічного досліджень виявлено, що наявність МС у хворих із лейоміомами тіла матки супроводжується розвитком гіперпластичних процесів в ендометрії, які проявляються гіперплазією як залозистого, так і стромального компонентів та утворенням поліпозних структур. Лейоміоми тіла матки експресують рецептори стероїдних гормонів, надто прогестерону. За наявності МС у клітинах лейоміоми, зокрема гладеньком'язових клітинах стінок судин, спостерігали позитивну реакцію на андрогенові рецептори. У цілому чутливість до стероїдних гормонів була більш вираженою в клітинних і субмукозних лейоміомах, ділянках проліферації пухлини та знижувалася у зонах фіброзу та гіалінозу.

ВИСНОВКИ

1. У жінок репродуктивного віку з доброякісними захворюваннями матки та метаболічним синдромом, на відміну від жінок без метаболічного синдрому, відбуваються порушення у синтезі як естрогенів і прогестерону, так і андрогенів.
2. Виявлення андрогенових рецепторів у тканинах міоматозних вузлів та ендометрії дає можливість застосовувати антиандрогени та інгібітори ароматаз у лікуванні жінок із цією патологією з метою збереження репродуктивної функції.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Глухов Н.В.* Заболевания, ассоциированные с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом / Н.В. Глухов, С.Ю. Чубриева, Н.А. Беляков // Эфферентная терапия. – 2007. – № 1. – С. 17-19.
2. *Miller W.R.* Aromatase inhibitors: prediction of response and nature of resistance / W.R. Miller // Expert Opin. Pharmacother. – 2010. – Vol. 11, № 11. – P. 1873-1887.
3. Ожирение и репродуктивная система женщины: пособ. для врачей / под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2010. – 66 с.
4. *Прилепская В.Н.* Ожирение: клиника, диагностика, лечение: руководство для акушера-гинеколога / В.Н. Прилепская, Е.В. Цаллагова. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 61 с.
5. Состояние гормонов энергетического баланса у больных пролиферативными процессами эндометрия на фоне метаболического синдрома / Е.Б. Кравец, А.Л. Чернышева, Л.А. Коломиец, А.А. Буланова // Сиб. онкол. журнал. – 2007. – № 1. – С. 139-140.
6. *Чернуха Г.Е.* Ожирение как фактор риска нарушений репродуктивной системы у женщин // Consilium Medicum. – 2007. – № 6. – С. 115-118.
7. Uterine leiomyoma / E. Csatlós, J.Jr. Rigó, I. Szabó [et al.] // Orv. Hetil. – 2010. – Vol. 151, № 42. – P. 1734-1741.
8. *Shozu M.* Aromatase and leiomyoma of the uterus / M. Shozu, K. Murakami, M. Inoue // Semin. Reprod. Med. – 2004. – Vol. 22, № 1. – P. 51-60.
9. *Walker C.L.* Role of hormonal and reproductive factors in the etiology and treatment of uterine leiomyoma / C.L. Walker // Recent. Prog. Horm. Res. – 2002. – Vol. 57. – P. 277-294.
10. *Zhao Y.* The expression of estrogen receptor isoforms alpha, beta and insulin-like growth factor-I in uterine leiomyoma / Y. Zhao, W. Zhang, S. Wang // Gynecol. Endocrinol. – 2008. – Vol. 24, № 10. – P. 549-554.

РЕЗЮМЕ

Нові підходи до діагностики доброякісних захворювань матки у жінок репродуктивного віку з метаболічним синдромом

М.Є. Яроцький, Л.В. Дем'яненко

Мета дослідження – встановлення особливостей перебігу доброякісних захворювань матки у жінок репродуктивного віку з метаболічним синдромом (МС).

Матеріали та методи. Обстежено 120 жінок, які розподілили на три групи: I – жінки репродуктивного віку з МС і доброякісними захворюваннями матки (50 осіб), II – жінки репродуктивного віку з доброякісними захворюваннями матки без МС (50 осіб), III – практично здорові жінки (20 осіб). Стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи вивчали шляхом визначення рівня гонадотропних і статевих стероїдних гормонів радіоімунним методом за допомогою стандартних наборів. Оперативне лікування з приводу доброякісних захворювань матки проводили методами лапаротомії та ендоскопії з подальшим морфологічним та імуногістохімічним дослідженням видаленого матеріалу.

Результати та обговорення. Виявлено, що у жінок із доброякісними захворюваннями матки та МС показники ФСГ і ЛГ є вищими, ніж у жінок із доброякісними захворюваннями матки без МС та осіб контрольної групи, рівень пролактину був нормальним в усіх групах. Показники естрадіолу свідчать про гіперестрогенну функцію яєчників і прогестеронову недостатність, які були найбільш вираженими у жінок із МС. Крім того, звертає на себе увагу підвищення рівня андрогенів у жінок із доброякісними захворюваннями матки та МС порівняно з показниками інших груп. За результатами імуногістохімічних досліджень виявлено андрогенові рецептори у тканинах міом та ендометрію у жінок I групи, у жінок II групи експресії андрогенових рецепторів не виявлено.

Висновки. Визначені особливості дають можливість застосовувати антиандрогени та інгібітори ароматаз у лікуванні доброякісних захворювань матки у жінок із метаболічним синдромом.

Ключові слова: доброякісні захворювання матки, метаболічний синдром, репродуктивний вік.

РЕЗЮМЕ

Новые подходы к диагностике доброкачественных заболеваний матки у женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом

Н.Е. Яроцкий, Л.В. Демьяненко

Цель исследования – определение особенностей течения доброкачественных заболеваний матки у женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом (МС).

Материалы и методы. Обследованы 120 женщин, распределённых по группам: I – женщины репродуктивного возраста с доброкачественными заболеваниями матки и МС (50 пациенток), II – женщины репродуктивного возраста с доброкачественными заболеваниями матки без МС (50 пациенток), III – практически здоровые женщины репродуктивного возраста (20 пациенток). Состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы изучали путем определения уровней гонадотропных и половых стероидных гормонов радиоиммунным методом при помощи стандартных наборов. Оперативное лечение по поводу доброкачественных заболеваний матки проводили методами лапаротомии и эндоскопии с дальнейшим морфологическим и иммуногистохимическим изучением удаленного материала.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что у женщин с доброкачественными заболеваниями матки и МС показатели ФСГ и ЛГ выше по сравнению с такими у женщин с доброкачественными заболеваниями матки без МС и лиц контрольной группы. Уровень пролактина был нормальным во всех группах. Показатели эстрадиола свидетельствуют о гиперэстрогенной функции и прогестероновой недостаточности, более выражены эти нарушения у женщин с метаболическим синдромом. Также обращает на себя внимание повышение уровня андрогенов у женщин с доброкачественными заболеваниями матки в сравнении с другими группами. Кроме этого, при проведении иммуногистохимических исследований выявлено наличие андрогеновых рецепторов в тканях лейоматозных узлов и эндометрии женщин I группы, у женщин II группы экспрессии андрогеновых рецепторов не выявлено.

Выводы. Выявленные особенности дают возможность использовать антиандрогены и ингибиторы ароматаз в лечении доброкачественных заболеваний матки у женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: доброкачественные заболевания матки, метаболический синдром, репродуктивный возраст.

SUMMARY

New approaches to diagnosis of benign uterine disease in women of childbearing age with metabolic syndrome

N. Yarotskiy, L. Demyanenko

The aim of the research was to identify the peculiarities of the course of benign uterine disease in women of childbearing age with metabolic syndrome.

Materials and methods. 120 women were examined, divided into three groups: I group women of childbearing age with metabolic syndrome and benign uterine disease (50 women), II group women of childbearing age with benign uterine disease without metabolic syndrome (50 women), III group apparently healthy women (20). The state of hypothalamic-pituitary-ovarian axis was studied by radioimmunoassay to determine the level of gonadotropic hormones and sex steroid hormones using the standard kits. Surgical treatment of benign uterine diseases was performed by laparotomy and endoscopy methods with later morphological and immunohistochemical study of the material resected.

Results and discussion. Studying the gonadotrophic function it was detected that women with benign uterine disease and metabolic syndrome have higher levels of FSH and LH compared to women with benign uterine disease without metabolic syndrome and those of control group. The level of prolactin was equally normal in all groups. Analyzing the levels of steroid hormones in patients with benign uterine disease, the indices of estradiol indicate hyperestrogenism of ovaries and progesterone deficiency, these disorders are best marked in women with metabolic syndrome. Besides, the increase of the level of androgens in women with benign uterine disease and with metabolic syndrome compared to the other groups is notable. While conducting immunohistochemical assey the presence of androgen receptors was detected in myoma and endometrium tissues in women of the I group, in women of group II no androgen receptor expression was detected.

Conclusions. Detected peculiarities allow to use antiandrogens and aromatase inhibitors for the treatment of benign uterine disease in women with metabolic syndrome.

Key words: benign uterine disease, metabolic syndrome, childbearing age.

Дата надходження до редакції 25.12.2014 р.