УДК: 616.14–006.6–008.9–036.838

ГОРМОНАЛЬНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ПОЛИПАМИ ЭНДОМЕТРИЯ И ОЖИРЕНИЕМ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Рымашевский А.Н., Воробьев С.В., Андрющенко Ю.А.

ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Росздрава», Ростов-на-Дону, e-mail: julya.andryushenko@yandex.ru

Проведен анализ изменений половых и тропных гормонов, углеводных и липидных нарушений у женщин с полипами эндометрия и ожирением в постменопаузе у 127 больных. Доказано, что гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, снижение гонадотропных гормонов, прогестерона и гиперэстрогения являются патогенетическими факторами развития полипов эндометрия у женщин с ожирением в постменопаузе.

Ключевые слова: полип эндометрия, инсулинорезисмтентность, ожирение, постменопауза

HORMONAL AND METABOLIC CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL POLYPS AND ADIPOSITY IN POSTMENOPAUSAL PERIOD

Rymashevsky A.N., Vorobiev S.V., Andrjushchenko Y.A.

The Rostov state medical university, Rostov-on-Don, e-mail: julya.andryushenko@yandex.ru

Analysed the relationship of endometrial proliferation and resistency to insulin at 127 women with endometrial polyps in postmenopausal women with adiposity. As a result, found that proliferativ activity in endometrial tissue portion from postmenopausal women could be related to increased glucose, glicohemoglobin, insulin, indexes FIRI, HOMA-IR as well as lower index Caro. Thus, patogenetic factor in the development of endometrial polyps in postmenopausal women at resistency to insulin , a developing amid giperinsulinemi.

Keywords: endometrial polyp, adiposity, resistency to insulin , postmenopausa

В связи с увеличением числа женщин с патологией эндометрия и тенденцией населения к старению научный интерес исследователей к проблемам постменопаузального периода не снижается [5]. Внимание к данной проблеме связано с увеличением роста заболеваемости раком эндометрия во всех экономически развитых странах. Для профилактики рака тела матки большое значение имеют своевременное выявление и терапия патологических процессов в эндометрии, в том числе полипов, которые занимают ведущее место среди внутриматочной патологии у пациенток пожилого возраста [6]. С появлением эндоскопии диагностика и лечение гинекологических заболеваний получили новый стимул для развития. В настоящее время в качестве наиболее эффективного метода лечения полипов эндометрия зарекомендовали себя гистероскопические и гистерорезектоскопические внутриматочные вмешательства [1, 3]. Для обеспечения дальнейшего развития малоинвазивных хирургических методик лечения больных с внутриматочной патологией актуальным и необходимым является анализ причин развития полипов эндометрия для эффективной комбинации миниинвазивных оперативных вмешательств с системным назначением патогенетически оправданных средств [2, 4].

Цель работы: выявить изменения половых и тропных гормонов, углеводные и липидные нарушения у женщин с полипами эндометрия и ожирением в постменопаузе.

Материал и методы исследования

Исследование проведено на базе эндокринологического отделения клинического городка Ростовского государственного медицинского университета, Областного онкологического диспансера г. Ростова-на-Дону.

Нами были обследованы 127 пациенток периода постменопаузы, которым на основании данных гистероскопии, раздельного диагностического выскабливания слизистой матки и гистологического исследования соскобов был установлен диагноз полипов эндометрия. Железисто-фиброзные полипы наблюдали у 92 больных (72,4 %); железистые полипы – у 35 (27,6 %) пациенток. Фокусы атипии эндометрия в полипах отсутствовали. Возраст обследованных колебался от 48 до 72 лет, в среднем составив 60,5 ± 1,1 лет. Длительность постменопаузы варьировалась от 1 года до 24 лет.

На первом этапе исследования происходило формирование клинической и контрольной групп пациенток. Критериями включения пациентов в исследование являлись: постменопауза; железистые и железисто-фиброзные полипы эндометрия, подтвержденные гистологически; ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м^2); согласие пациентов на мониторинг состояния. Критериями исключения пациентов из группы обследованных были: злокачественные заболевания эндометрия и шейки матки; опухоли яичников; очевидные клинические симптомы либо лабораторные признаки заболевания печени и почек. В контрольную группу женщин объединили 30 соматически здоровых пациенток в постменопаузе без патологии эндометрия. На втором этапе работы проводили исследование исходного гинекологического статуса, особенностей углеводного и липидного обмена, оценку инсулинорезистентности, изучение взаимосвязи между инсулинорезистентностью, пролиферацией эндометрия по экспрессии маркера пролиферации Ki-67.

Эхографическое исследование органов малого таза и допплеровское исследование проводилось с использованием ультразвукового прибора Acuson XP 128/10 трансабдоминальным (3,5 МГц) и трансвагинальным (7 МГц) датчиками. Эндоскопическое исследование осуществляли с использованием аппаратуры «KARL STORZ» (Германия). Оценивали размеры, форму полости матки, наличие ее деформации, цвет, толщину, складчатость эндометрия. Гистологичекое исследование соскобов и аспиратов из полости матки осуществлялось по общепринятой методике. Иммуногистохимическое исследование эндометрия проводили с оценкой экспрессии маркера пролиферации Ki-67 [7]. Использовали моноклональные антитела к Ki-67 (клон MIB-1, «DAKO», Дания). Степень распространения иммуногистохимической метки Ki-67 оценивали по методу гистологического счета «quickscore»: $A \times B$, где A – процент позитивно окрашенных клеток путем подсчета не менее чем 1000 клеток в 10 полях зрения, оцененный по степеням от 1 до 5 баллов (1 = 0–20 %; 2 = 21–40 %; 3 = 41–60 %; 4 = 61–80; 5 = 81–100 %), B – интенсивность окраски (1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – высокая). Выделяли низкий (1–5 баллов), средний (6–10), высокий (11–15) индекс метки [7].

Определение концентрации гормонов лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (ПЛ), эстрадиола (Е2), 17α-оксипрогестерона (17α-ОПГ), тестостерона (Т) проводили при заборе крови из локтевой вены утром натощак до и после лечения. Определение содержания гормонов крови осуществляли на 3–5-й день после диагностического выскабливания. Концентрацию гормонов крови в сыворотке крови определяли в сыворотке крови иммунофлюоресцентным методом с использованием иммуноферментных тест-систем Delfia (Wallac Oy, Turku, Finland). Определение индекса инсулинорезистентности у больных проводили по методу HOMA (homeostasis model assessment), предложенному Matthews D.R. с соавт. (1985) [8]. При этом учитывали содержание глюкозы крови натощак и уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови больных. Содержание ИРИ (норма 0–17 мМЕ/мл) в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного метода с использованием тест-систем производства фирмы «DRG-Diagnostics» (Германия) (прибор ИФА – ридер Anthos 2020, фирмы Labtec instruments).

Наряду с этим, инсулинорезистентность оценивали с помощью других известных математических моделей на основе определения инсулина и глюкозы плазмы натощак с вычислением показателей: индекса Caro, Raynaud, Belfiore, индекса инсулинорезистентности натощак FIRI (fasting insulin resistance index), количественного индекса чувствительности к инсулину QUICKI (quantitative insulin-sensitivity check index). Кроме того, у больных проводили стандартные исследования: содержание глюкозы плазмы крови натощак и постпрандиально, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов в сыворотке крови, взятой после 12-часового голодания.

Наличие и степень ожирения у больных оценивали по индексу массы тела (ИМТ). Для определения типа ожирения у больных измеряли окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ). Центральный (абдоминальный) тип ожирения у пациенток выявляли при ИМТ > 30 кг/м^2 или объеме талии более 80 см, отношении ОТ/ОБ более 0,8.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» (StatSoft, США).

Результаты исследования и их обсуждение

В контрольной группе у женщин без патологии эндометрия в постменопаузе при трансвагинальном сканировании толщина эндометрия колебалась от 1 до 2 мм, в среднем составив 1,6 ± 0,1 мм. В клинической группе ведущим эхографическим критерием полипов эндометрия считали обнаружение внутри расширенной полости матки образования округлой или овальной формы с повышенным волновым импедансом. Правильность ультразвуковой диагностики в последующем была подтверждена при гистероскопии. При гистероскопии полипы овоидной или продолговатой формы были обнаружены в 95 (74,8 %) наблюдениях. Пристеночные одиночные полипы на широком основании обнаружили у 26 (20,5 %) больных, а множественные полипы (до 4 образований) у 6 (4,7 %) пациенток. Как правило, они имели ровную гладкую поверхность и бледно-розовую окраску, в отдельных наблюдениях имелось кистозное расширение желез в структуре полипа, небольшие кисточки просвечивали сквозь толщу полипа. Размеры полипов варьировались от 4 до 25 мм. Полипы были локализованы либо в устьях маточных труб – листовидной или овоидной формы, либо в верхней, реже в средней трети полости матки – здесь наблюдались и пристеночные полипы.

У больных клинической группы толщина М-эха была достоверно выше по сравнению с аналогичными результатами контрольной группы в 2–2,5 раза и колебалась от 4 до 10 мм, в среднем составив 6,4 ± 0,2 мм. При этом минимальный размер полипа был 4 мм, а максимальный – 25 мм. В среднем размеры полипов были 7,7 ± 0,5 мм.

При иммуногистохимическом исследовании в ткани полипа и окололежащем участке стромы эндометрия определяли экспрессию маркера пролиферации Ki-67. В клинической группе средние значения экспрессии Ki-67 и диапазон колебания приходились в основном на средний уровень пролиферативной активности матки (табл. 1). Экспрессия Ki-67 в полипах, пролиферативная активность окружающего эндометрия была достоверно выше по сравнению с контрольными значениями. Итак, в клинической группе имелся повышенный характер пролиферативной активности как

в самом полипе, так и в окружающем его эндометрии. Полученные данные свидетельствуют о том, что изменения в ткани полипа синхронизированы с изменениями в окружающем эндометрии и соответственно образование полипа не является автономным процессом, не зависящим от состояния окружающего эндометрия.

Таблица 1

Экспрессия Ki-67 в полипах и эндометрии у больных клинической и контрольной групп

Группа	Экспрессия Ki-67 в полипах или железах эндометрия, баллы			Экспрессия Ki-67 в строме эндометрия, баллы		
	Min	Max	$M \pm m$	Min	Max	$M \pm m$
Клиническая, $n = 127$	9	12	10,5 ± 0,4	5	7	6,2 ± 0,3
Контрольная, $n = 30$	8	9	8,8 ± 0,5	4	6	4,7 ± 0,4
p			$p < 0,05$			$p < 0,05$

Содержание гонадотропных и половых гормонов крови у больных клинической группы и в контрольной группе представлено в табл. 2.

Таблица 2

Содержание гонадотропных и половых гормонов крови у больных клинической и в контрольной групп

Показатель	Клиническая группа, $n = 127$	Контрольная группа, $n = 30$	p
ЛГ, МЕ/л	51,5 ± 2,3	43,5 ± 2,2	$p > 0,05$
ФСГ, МЕ/л	18,8 ± 1,7	64,3 ± 2,4	$p < 0,001$
ПЛ, мМЕ/л	462,2 ± 11,1	394,1 ± 9,8	$p < 0,05$
Е2,пг/мл	28,8 ± 1,2	15,8 ± 1,8	$p < 0,001$
17α-ОПГ, пг/мл	131,5 ± 1,6	285,4 ± 1,6	$p < 0,001$
Т, нг/мл	9,65 ± 1,0	5,41 ± 0,2	$p < 0,001$

У больных с полипами эндометрия секреция ЛГ существенно не менялась, достоверных отличий по сравнению с контрольной группой обнаружено не было. При этом концентрация ФСГ в крови достоверно снижалась на 70,8% ($p < 0,001$). Многие авторы [2, 5] придают значение в возникновении пролиферативных процессов в эндометрии не абсолютному содержанию ЛГ и ФСГ, а их соотношению. У больных с полипами эндометрия было выявлено достоверное повышение соотношения уровня ЛГ к ФСГ. Пролактин в клинических группах по сравнению с контрольной группой был умеренно повышен. При этом различие было статистически значимым. У пациенток клинической группы по сравнению с контрольной группой имело место повышение эстрадиола на 82,3% ($p < 0,001$). При этом уровень прогестерона был достоверно снижен. Отношение эстрадиол/прогестерон у пациенток с полипами эндометрия в несколько раз было выше в отличие от контрольной группы, что свидетельствовало об относительной гиперэстрогении при пролиферативных процессах эндометрия. У больных с полипами эндометрия уровень тестостерона был повышен на 78,4% ($p < 0,001$). Таким образом, у больных с полипами эндометрия наблюдалось снижение ФСГ, гиперэстрогения, повышение тестостерона и пролактина крови.

У пациенток клинической группы глюкоза крови натощак (6,7 ± 0,3 ммоль/л) и постпрандиально (10,2 ± 0,2 ммоль/л) была выше как нормального уровня, так и среднего показателя в контрольной группе (4,2 ± 0,2 ммоль/л и 6,7 ± 0,3 ммоль/л соответственно). Содержание гликированного гемоглобина у пациенток с полипами эндометрия (6,4 ± 0,2%) колебалось в диапазоне от 6,0% до 7,0%, что соответствовало компенсации углеводного обмена (< 7,0%). Поскольку гликированный гемоглобин находился в пределах компенсации, то повышение тощаковой и постпрандиальной глюкозы не носило стабильного характера. Повышение инсулина крови у больных с полипозом эндометрия было трехкратным (13,8 ± 0,5 мкЕД/мл) по сравнению с контрольной группой (4,37 ± 0,2 мкЕД/мл). Несмотря на усиление секреции инсулина, глюкоза крови у больных клинических групп была повышенной, что свидетельствовало о затруднении утилизации глюкозы тканями и об инсулинорезистентности. Значения индексов инсулинорезистентности у больных клинической группы и в контрольной группе представлены в табл. 3.

Таблица 3

Значения индексов инсулинорезистентности у больных клинической и контрольной групп

Показатель	Клиническая группа, n = 127	Контрольная группа, n = 30	p
Индекс Caro	0,49 ± 0,09	1,09 ± 0,16	$p < 0,05$
Индекс Raynaud	3,34 ± 0,21	8,83 ± 0,73	$p < 0,05$
Индекс Belfiore	0,029 ± 0,002	0,086 ± 0,004	$p < 0,05$
FIRI	3,99 ± 0,48	1,79 ± 1,83	$p < 0,05$
QUICKI	0,33 ± 0,004	0,371 ± 0,009	$p < 0,05$
HOMA-IR	4,11 ± 0,1	1,99 ± 2,03	$p < 0,05$

Все рассчитанные индексы инсулинорезистентности у больных с полипозом эндометрия относительно аналогичных значений в контрольной группе были повышенными, что подтверждало предположение о наличии у пациенток инсулинорезистентности.

Наличие ожирения и его тип определяли по индексу массы тела, окружности талии, бедер и их соотношению. У всех больных ИМТ был более 30 кг/м^2, то есть соответствовал ожирению. В среднем ИМТ в клинической группе составил 38,2 ± 1,7 кг/м^2. Более половины пациентов в клинической группе имели 2-ю степень ожирения. Окружность талии у пациентов всех групп имела значительную величину, превышающую во многих случаях окружность бедер, что привело к высоким значениям отношения ОТ/ОБ и свидетельствовало об абдоминальном типе ожирения. Абдоминальный тип ожирения был установлен в 90,3 % в клинической группе. На стадии включения в исследование больные имели выраженные нарушения липидного обмена: повышение общего холестерина, триглицеридов и ХС ЛПНП, снижение ХС ЛПВП. Повышение содержания основной транспортной единицы холестерина – ЛПНП в основном обусловило повышенные значения индексов атерогенности. У обследованных больных было отмечено выраженное повышение триглицеридов в крови, связанное, очевидно, с гиперинсулинемией и снижением чувствительности тканей к инсулину у пациенток в постменопаузе с ожирением, что в значительной степени определяет метаболизм этих липидов в организме.

Для изучения особенностей патогенеза полипоза эндометрия у женщин с ожирением в постменопаузе была проведена оценка взаимосвязей между инсулинорезистентностью и пролиферацией эндометрия (табл. 4).

Таблица 4

Корреляция пролиферативной активности в ткани полипа и окружающем эндометрии в клинической группе и в эндометрии в контрольной группе с показателями углеводного обмена, выраженностью инсулинорезистентности

Показатель	Коэффициент корреляции с индексом экспрессии Ki-67		
	клиническая гр., ткань полипа	клиническая гр., окружающий эндометрий	контрольная гр., эндометрий
Глюкоза натощак	0,41*	0,17	0,11
Постпрандальная глюкоза	0,23	0,15	0,13
HbAlc	0,37*	0,17	0,17
ИРИ	0,52*	0,37*	0,15
Индекс Caro	-0,35*	-0,26	-0,12
Индекс Raynaud	-0,39	-0,24	-0,09
Индекс Belfiore	-0,24	-0,18	-0,08
FIRI	0,56*	0,42*	0,14
QUICKI	-0,27	-0,16	-0,15
HOMA-IR	0,61*	0,31*	0,22
ЛГ	0,13	0,21	0,19
ФСГ	-0,56*	-0,32*	-0,32*
ПЛ	0,24	0,13	0,13
Е2	0,45*	0,44*	0,35*
17α-ОПГ	-0,38*	-0,25	-0,23
Т	0,38	0,27	0,18

Примечание: * – достоверность корреляционной связи при $p < 0,05$.

В результате корреляционного анализа было установлено, что пролиферативная активность в ткани полипа эндометрия у женщин в постменопаузе была связана с повышением глюкозы, гликированного гемоглобина, инсулина крови, эстрадиола, индексов FIRI, HOMA-IR, а также со снижением индекса Caro, ФСГ и прогестерона. Наиболее тесная связь была установлена с индексами инсулинорезистентности FIRI и HOMA-IR, инсулином крови, уровнями эстрадиола и ФСГ.

С пролиферативной активностью окружающего эндометрия достоверно было связано меньшее количество факторов – инсулин крови, индексы инсулинорезистентности FIRI и HOMA-IR, уровень ФСГ и эстрадиола крови. Причем сила связи между перечисленными факторами и пролиферативной активностью эндометрия у больных клинической группы в основном была умеренной и имела более низкие значения.

У больных контрольной группы корреляционная связь между пролиферативной активностью эндометрия с показателями углеводного обмена, гормонами крови, выраженностью инсулинорезистентности была слабой и недостоверной. Достоверная связь с пролиферативной активностью эндометрия была обнаружена только для двух гормонов – ФСГ и эстрадиола.

Следовательно, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, снижение гонадотропных гормонов, прогестерона и гиперэстрогения были факторами, которые повышали способность эндометрия к пролиферации при полипах.

Таким образом, изучение состояния эндометрия и метаболического статуса женщин с полипозом эндометрия и ожирением в постменопаузе позволило доказать, что участие в патогенезе гинекологического заболевания принимают наряду с известными факторами, как половые и гонадотропные гормоны, еще и гиперинсулинемия с инсулинорезистентностью. Причем более тесно связь с пролиферацией эндометрия отражали индексы инсулинорезистентности HOMA-IR и FIRI. Достоверные связи между пролиферацией ткани полипа у пациенток были обнаружены со снижением прогестерона и ФСГ, что, вероятно, связано с попыткой организма остановить пролиферацию клеток эндометрия. Зависимость окружающего полип эндометрия от инсулина крови, инсулинорезистентности, половых и тропных гормонов свидетельствует о целесообразности, наряду с удалением полипа, системного воздействия на организм с помощью гормональных и корригирующих углеводный обмен лекарственных препаратов.

Вывод

Патогенетическими факторами развития полипов эндометрия у женщин в постменопаузе являются снижение ФСГ, гиперэстрогения, инсулинорезистентность, развивающаяся на фоне гиперинсулинемии, способствующая повышению пролиферативной активности эндометрия за счет активации ростовых факторов.

Список литературы

1. Адамян Л..В. Минимально инвазивная хирургия в гинекологической практике. // Акушерство и гинекология. – 2006.– С. 11–17.

2. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л. Нужна ли метаболическая реабилитация больным с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома? // Сибирский онкологический журнал. – 2010. –Т.41, №5. –С. 71–77.

3. Выбор метода терапии гиперплазии эндометрия в перименопаузе / Л.М. Каппушева, С.В. Комарова, З.А. Ибрагимова, О.М. Коган // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 6. – С. 37–42.

4. Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В., Чернышова А.Л. Рак эндометрия и метаболический синдром. – Томск: Изд-во «Иван Федоров», 2010. – 228 с.

5. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия. – М., 2009. – 48 с.

6. Онкологические аспекты гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе и постменопаузе, оптимизация методов диагностики и лечения / И.С. Лунева, Т.С. Иванова, Н.С. Пономарева, М.С. Гололобова // Мать и дитя: материалы 8-го Всерос. науч. форума. – М., 2006. – С. 444–445.

7. Рыков В.А. Морфология полипов эндометрия (формы и прогноз). Медицина на рубеже веков. – Новокузнецк 1999. – С. 129–131.

8. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. Homeostasis model assessment: insulin resistance and betacell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia. – 1985. –Vol. 28. – P. 412–419.

Рецензенты:

Пакус И.О., д.м.н., профессор, главный врач ГУЗ «Областная больница №2», г. Ростов-на-Дону;

Воробьев Б.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней №2 ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет МЗ и СР РФ», г. Ростов-на-Дону;

Омельченко В.П., д.б.н., профессор, зав. кафедрой медицинской и биологической физики ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет МЗ и СР РФ», г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 01.06.2011.