



О. С. Прокопюк,
В. В. Лазуренко,
И. Ю. Мурызина,
В. Ю. Прокопюк,
О. В. Чуб

*Институт Проблем
криобиологии и криомедицины,
г. Харьков*

*Харьковский национальный
медицинский университет*

© Коллектив авторов

ОНКОГЕННЫЙ РИСК, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ОЖИРЕНИЕМ, У ЖЕНЩИН В ПЕРИМENOПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Резюме. Целью работы стал поиск новых диагностических методик для определения потенциала атипической трансформации эндометрия у женщин перименопаузального возраста (ПМВ) и разработка стратегии лечебно-диагностических мероприятий, дифференцированных в зависимости от имеющихся факторов онкориска.

В исследование вовлечено 90 женщин ПМВ с гиперпластическими состояниями эндометрия (ГЭ), ещё 60 женщин этого же возраста без признаков ГЭ выбраны в качестве контроля: 28 из них без ожирения составили Ia подгруппу, а 32 с ожирением – Ib. Ко II и III группам отнесены женщины с неатипическими формами ГЭ (НГЭ): 33 пациентки без ожирения сформировали II группу, и 32 с признаками ожирения – III. IV группу составили 25 женщин с атипической ГЭ (ГЭ), 76% которых страдали ожирением.

В результате проведенного исследования было выяснено, что высокий уровень sFas связан, по-видимому, с нестабильностью MSI+генома и отражает худший исходный фон для лечения: при значении sFas ≥ 13 нг/мл необходимо более пристальное диспансерное наблюдение за пациентками с ожирением, у которых был поставлен диагноз НГЭ, с обязательной коррекцией метаболического синдрома, а при рецидиве метроррагии даже в случае НГЭ тактикой выбора целесообразно считать радикальную операцию.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, ожирение, перименопаузальный период.

Введение

В последние десятилетия лавинообразно увеличивается количество результатов исследований, свидетельствующих о непосредственном влиянии ожирения как модифицирующего фактора на возникновение и агрессивность течения злокачественных новообразований ряда локализаций, включая рак эндометрия [1, 2]. Учитывая неустанное увеличение в популяциях практически всех стран числа людей, страдающих ожирением, становится понятной роль медицинских мероприятий, направленных на снижение веса, в рамках эффективной профилактики рака эндометрия. Для гормонозависимой его формы характерен пик в перименопаузальный период, когда происходящая перестройка предрасполагает не только к увеличению веса, но и формированию андрогенного типа отложения жира (АО) [2]. Скорее всего, это связано с ослаблением способности фолликулярного эпителия в указанном возрастном периоде конвертировать тестостерон в эстрадиол на фоне высокого уровня продукции первого вследствие снижения выработки связывающего половые стероиды белка в ответ на уменьшение образования эстрадиола [4].

Среди механизмов, объясняющих канцерогенное влияние ожирения, в первую очередь рассматривают пролиферативное действие инсулиноподобного фактора роста, прямое подавление адипоцитами mTOR регуляции клеточного цикла и развитием так называемого «подострого воспаления», ведущего к повышению выработки провоспалительных цитокинов [2]. В настоящее время атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ) и неатипическая гиперплазия эндометрия (НГЭ) рассматриваются как принципиально разные по истокам возникновения состояния, которые не являются стадиями одного процесса, текущего в направлении злокачественной трансформации [3, 4, 5]. Не исключено, что АГЭ изначально формируется не на фоне НГЭ, являющейся следствием функционального дисбаланса, а как отдельное состояние с неумолимой тенденцией к малигнизации. Скорее всего, это связано с накоплением мутаций в локусах генов, ответственных за апоптоз, что и ведёт к атипии клеток и автономизации роста. Но проблема в том, что АГЭ может присоединяться к НГЭ, чем затрудняется диспансерный контроль за пациентками, у которых ранее

диагностирована НГЭ по данным гистологического исследования соскоба.

Цель работы

Поиск новых диагностических методик для определения потенциала атипической трансформации эндометрия у женщин перименопаузального возраста (ПМВ) и разработка стратегии лечебно-диагностических мероприятий, дифференцированных в зависимости от имеющихся факторов онкориска.

Материалы и методы исследований

В исследование вовлечено 90 женщин ПМВ с гиперпластическими состояниями эндометрия (ГЭ), ещё 60 женщин этого же возраста без признаков ГЭ выбраны в качестве контроля: 28 из них без АО составили Ia подгруппу, а 32 с АО – Ib. Ко II и III группам отнесены женщины с неатипическими формами ГЭ (НГЭ): 33 пациентки без АО сформировали II группу, и 32 с признаками АО – III, IV группу составили 25 женщин с атипической (ГЭ), 76 % которых страдали АО.

Содержание sFas в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментной системы типа «сендвич». Содержание в крови TNFα, лептина, кортизола изучались методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы «Алкор-био» (Россия) на анализаторе «StatFax 303 Plus», концентрация инсулина – радиоизотопным методом. У всех больных в ткани методом полимеразноцепной реакции было изучено наличие микросателлитной нестабильности эндометрия (MSI+). После выделения ДНК из эндометрия фенольным методом наличие MSI+ генома определяли с использованием маркеров BAT 25 и BAT 26. Анализ достоверности полученных результатов проводился с помощью персонального компьютера «MS EXCEL 2003» с использованием пакета программ «STATISTICA for Windows».

Результаты исследований и их обсуждение

Максимальным уровень sFas был выявлен у пациенток с АГЭ (таблица), у женщин III группы данный показатель достоверно снижался ($p < 0,05$), хотя и превышал значения Ib подгруппы. То есть женщины с АО отличались повышенным содержанием sFas, более выраженным при сочетании с ГЭ, особенно атипической. Но в III группе обращал на себя внимание как большой диапазон колебаний значений sFas, так и бимодальный характер их разброса с двумя пиками. Ориентируясь на значение sFas, III группа была разделена на две подгруппы: IIIa – 18 пациенток со средним уровнем sFas ($(9,87 \pm 0,67)$ нг/мл, диапазон $(8,22-11,13)$ нг/мл) и IIIb – 13 женщин с высоким значением ($(15,79 \pm 0,51)$ нг/мл, диапазон $(13,56-16,98)$ нг/мл). И, если по остальным показателям подгруппы между собой достоверно не отличались ($p > 0,05$), то, как выяснилось в дальнейшем, уровень sFas существенно влиял на отсроченные результаты.

По результатам анализа микросателлитных маркеров генотип MSI+ крайне редко встречался во II группе (4,1 % пациенток), был значительно выше при сочетании АО и НГЭ, однако при этом показатель IIIa подгруппы (28,7 %) уступал IIIb подгруппе (53,2 %), а при наличии АГЭ (IV группа) MSI+ генотип обнаружен у 75,3 % пациенток. Таким образом, можно сделать вывод, что MSI, ведущая к накоплению мутаций генов, регулирующих процессы апоптоза и репарации ДНК, создаёт почву, на которой могут возникнуть предпосылки для атипической трансформации. Как видно из полученных данных, MSI гораздо чаще возникает на фоне метаболического синдрома и АО, а высокий sFas может быть уже следствием нестабильности генома.

С целью снижения степени рисков, ассоциированных с АО, пациентки Ib и III групп на протяжении года получали комплекс немедикаментозных и медикаментозных методов, на-

Таблица

Динамика биохимических показателей крови женщин перименопаузального возраста с разными формами гиперплазии эндометрия и метаболическими нарушениями ($M \pm m$)

Показатель	Группы				
	Ia	Ib	II	III	IV
Лептин, нг/мл	4,17±0,07	13,9±0,09*	9,04±0,92*	18,04±1,28*^	18,78±1,62*
Инсулин, мМЕ/л	3,04±0,13	10,86±0,72*	3,45±0,23	35,06±2,66*^	48,54±2,81*
Кортизол, нМ/л	280,9±10,4	353,5±15,1*	292,17±9,06	270,8±10,12	249,7±14,2
ЛПНП, мМ/л	2,45±0,17	3,97±0,22*	2,99±0,16	2,10±0,16*	2,98±0,15
ЛПОНП, мМ/л	0,41±0,02	0,49±0,04	0,42±0,03	0,57±0,03^	0,50±0,02
ЛПВП, мМ/л	1,23±0,06	1,1±0,1*	1,4±0,1*	1,06±0,09*^	1,06±0,09*
sFas, нг/мл	0,86±0,31	4,08±0,37*	4,14±0,39*	13,78±1,27*^	19,86±1,92*
TNFα, пкг/мл	18,27±1,05	28,14±2,42*	19,28±1,07	36,47±2,67*^	39,33±3,20*

Примечание: * $p \leq 0,05$ относительно Ia контрольной группы; ^ $p < 0,05$ III группа относительно II группы; ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВИ – липопротеиды низкой, очень низкой и высокой плотности



правленных на снижение массы тела и нормализацию метаболических нарушений, включающих: регламентированный режим питания, умеренную физическую нагрузку, комбинацию препаратов (метформин, розувастатин). Всем женщинам IV группы была выполнена гистерэктомия.

В процессе лечения во всех группах было отмечено улучшение общего самочувствия, достоверное снижение веса. Если sFas в Ib и IIIa подгруппах уменьшался, приближаясь к показателю Ia подгруппы ($(3,84 \pm 0,37)$ и $(4,71 \pm 0,45)$ нг/мл соответственно), то в IIIb динамика его снижения была недостоверной ($(12,84 \pm 1,64)$ нг/мл, $p > 0,05$), сочетаясь с худшими клиническими исходами. В IIIa только у одной женщины (3,2 %) был рецидив ДМК, в связи с чем выполнено выскабливание полости матки (простая кистозная ГЭ). При дальнейшем наблюдении эпизодов ДМК не было, а показатель М-эхо не превышал 13 мм. Во II группе показания для повторного выскабливания появились у 2 пациенток (6,06 %): по поводу ДМК и в связи с М-эхо 18 мм. В этих случаях тоже не выявлены признаки атипии. При сравнении данных ультразвукового исследования пациенток II и IIIa групп не отмечено достоверной разницы: II – М-эхо в диапазоне 6–10 мм

($(8,52 \pm 1,43)$ мм), IIIa – М-эхо с большим размахом (9–15 мм), но без достоверных отличий по среднему значению ($(11,07 \pm 2,10)$ мм, $p > 0,05$). Ситуация в IIIb подгруппе была менее оптимистичной. В течение первых 9–15 мес. 9 пациенткам (69,23 %) выполнена гистерэктомия по поводу как рецидивирующих ДМК, так и изменений М-эхо, у пяти выявлены очаги аденоматоза (61,54 %).

Таким образом, высокий уровень sFas связан, по-видимому, с нестабильностью генома и отражает худший исходный фон для лечения: при значении sFas ≥ 13 нг/мл необходимо более пристальное диспансерное наблюдение за пациентками с ожирением, у которых был поставлен диагноз НГЭ, с обязательной коррекцией метаболического синдрома, а при рецидиве метроррагии даже в случае НГЭ тактикой выбора целесообразно считать радикальную операцию.

Выводы

Определение sFas у женщин перименопаузального возраста, имеющих ожирение и страдающих метроррагиями, указывает на нестабильность MSI+ генома и позволяет своевременно выработать адекватную лечебную тактику с учетом онкогенного риска.

ЛИТЕРАТУРА

- Centers for Disease Control and Prevention. Overweight and Obesity. Cdc.gov/obesity/data/adult.html. Assessed 1 July 2014
- Nieminen T. T. Molecular analysis of endometrial tumor genesis: importance of complex hyperplasia regardless of atypia / T. T. Nieminen // *Clinical Cancer*. – 2009. – N 15. – P. 57-62.
- Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial / Z.Gong, M. L. Neuhouser, P. J. Goodman // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2006. – N 10. – P. 1977-1983.
- Philipp C.S. Age and the prevalence of bleeding disorders in women with menorrhagia / C. S. Philipp, A. Faiz, N. Dowling // *Obstet Gynecol.* – 2005. – N 105. – P. 61-68.
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (1998). The Initial Management of Menorrhagia Evidence-based guidelines 1. – London : RCOG Press, 1998. – 204 p.

ОНКОГЕННИЙ РИЗИК,
АСОЦІЙОВАНИЙ З
ОЖИРІННЯМ, У ЖІНОК В
ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ
ПЕРІОДІ

*О. С. Прокопюк,
В. В. Лазуренко,
І. Ю. Муризіна,
В. Ю. Прокопюк, О. В. Чуб*

Резюме. Метою роботи став пошук нових діагностичних методик для визначення потенціалу атипичної трансформації ендометрія у жінок перименопаузального віку (ПМВ) та розробка стратегії лікувально-діагностичних заходів, диференційованих залежно від наявних факторів онкоризику.

У дослідження залучено 90 жінок ПМВ з гіперпластичними станами ендометрія (ГЕ), ще 60 жінок цього ж віку без ознак ГЕ обрані як контроль, 28 з них без ожиріння склали Іа підгрупу, а 32 з ожирінням - Іб. До II і III груп віднесені жінки з неатиповою формами ГЕ (НГЕ): 33 пацієнтки без ожиріння сформували II групу, і 32 з ознаками ожиріння – III. IV групу склали 25 жінок з атипичною ГЕ (ГЕ), 76% яких страждали ожирінням.

В результаті проведеного дослідження було з'ясовано, що високий рівень sFas пов'язаний з нестабільністю MSI + генома і відображає найгірший вихідний фон для лікування: при значенні sFas ≥ 13 нг / мл необхідно більш пильне диспансерне спостереження за пацієнтками з ожирінням, у яких був поставлений діагноз НГЕ, з обов'язковою корекцією метаболічного синдрому, а при рецидив метроррагії навіть у разі НГЕ тактикою вибору доцільно вважати радикальну операцію.

Ключові слова: *гіперплазія ендометрію, ожиріння, перименопаузальний період.*

OBESITY-LINKED
ONCOGENIC RISK
IN WOMEN OF
PERIMENOPAUSAL PERIOD

*O. S. Prokopyuk,
V. V. Lazurenko,
I. Yu. Muryzina,
V. Yu. Prokopyuk,
O. V. Chub*

Summary. The aim of the work was to find new diagnostic techniques to determine the potential of atypical transformation of the endometrium in women of perimenopausal age (PMA) and strategy development of therapeutic and diagnostic activities, differentiated according to the existing oncogenic risk factors.

The study involved 90 women with PMA hyperplastic endometrial state (HES), another 60 women of the same age with no signs of HES chosen as a control: 28 of them non-obese comprised Ia subgroup, and 32 with obesity - Ib. II and III groups included women with not-atypical forms of HES (NHES): 33 patients without obesity formed II group, and 32 with signs of obesity - III. IV group consisted of 25 women with atypical HES (AHES), 76% of whom suffered obesity.

As a result of the study it was found that a high level of sFas is connected, apparently, with the instability of the MSI +genome and reflects the worst initial background for treatment: at a value of sFas ≥ 13 ng/ml must be more careful clinical examination of the patients with obesity, who have NHES obligatory correction of metabolic syndrome, and at relapse of metrorrhagia, even if it is NHES radical surgery is advisable.

Key words: *endometrial hyperplasia, obesity, perimenopausal period.*