

ОЖИРІННЯ ТА СТАН СТАТЕВИХ СТЕРОЇДІВ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ

П.В. Яворський (Житомир)
Житомирський інститут медсестринства

Резюме. Вивчено вплив ожиріння на рівень статевих стероїдних гормонів (естрону, естрадіолу, прогестерону) і глобулінзв'язуючого статеві стероїди. Порушення гормонального профілю стероїдних гормонів корелює з розвитком і ростом лейоміоматозних вузлів матки.

Ключові слова: лейоміома матки, ожиріння.

Лейоміома матки (ЛМ) традиційно розглядається як доброякісна пухлина жіночої статеві сфери. Однак вона, так само як і проліферативні процеси ендометрію, супроводжується рядом ендокринно-метаболічних порушень, пік яких приходиться на перименопаузальний вік [1–8].

За літературними даними, наявність у хворих з ЛМ гіперпластичних процесів ендометрію супроводжується збільшенням частоти дисфункціональних маткових кровотеч, функціональних кіст і полікістоз яєчників [1–4;6;10].

Вивчення особливостей впливу ожиріння на розвиток ЛМ є цікавим не лише з точки зору виявлення можливих загальних патогенетичних моментів, але й щодо встановлення об'єктивних критеріїв онкологічного ризику.

Мета роботи – комплексне вивчення клінічних, біохімічних, гормональних, імунологічних, імуногістохімічних, доплерометричних особливостей у хворих з ожирінням і ЛМ.

Матеріали та методи

Відповідно до поставленої мети обстежено 155 жінок. Сформовано IV клінічні групи: I група – жінки з ЛМ без ожиріння (55); II група – жінки з ожирінням I ст. та ЛМ (42); III група – жінки з ожирінням II ст. та ЛМ (38); IV група – жінки з ожирінням III–IV ст. та ЛМ (20).

З кожної групи для визначення стероїдних гормонів взято по 8 жінок. Хворих обстежено за розробленою «Картою комплексного обстеження», яка включала оцінку віку, загальносоматичного і гінекологічного статусу, аналіз супутньої гінекологічної патології та екстрагенітальних захворювань.

За рекомендаціям ВООЗ, показник у діапазоні 20–24,9 кг/м – норма; 25–27 кг/м – надлишкова маса

тіла, 27–30,9 кг/м – ожиріння I–II ст., понад 31 кг/м – ожиріння III–IV ст.

Кров для оцінки концентрації статевих стероїдів у локальному матковому кровотоці зібрано під час оперативного втручання в області висхідної гілки маткової артерії після мобілізації зв'язкового апарату і судинних пучків матки. У сироватці крові, узятій з ліктьової вени і локального маткового кровотоку, визначено рівень статевих стероїдних гормонів (естрону, естрадіолу, прогестерону) і глобулінзв'язуючого статеві стероїди з використанням комерційних наборів для радіоімунного і радіометричного аналізу фірм «Immunotech» (Чехія) і «DSL» (США). Індекс вільного естрогену розраховано за формулою [Сметник, 1998].

Матеріал для морфологічного дослідження взято під час роздільного діагностичного вишкрібання порожнини матки і цервікального каналу або при оперативному втручанні.

Отримані дані оброблено статистичними методами – параметричним та непараметричним, кореляційним, однофакторним і багатфакторним дисперсійним аналізами. Вірогідність отриманих даних визначено за допомогою коефіцієнтів Стьюдента, Фішера, χ^2 .

Усі початкові параметри з метою оптимізації досліджень і автоматизації процесів обробки та документування інформації введено в систему керування базами даних, побудовану за допомогою інтегрованого пакета програм «Microsoft Works 4.0» на персональному комп'ютері системи «Celeron» (операційна система «MS DOS 7.0» і оболонка «Windows XP Professional»). При програмуванні використано комп'ютерні мови «Clipper» і «Visual Basic for application».

Статистичну обробку результатів досліджень і побудову математичних моделей процесів проведено методом варіаційної статистики, реалізованими стандарт-

ними пакетами прикладних програм варіаційної статистики: «Excel for Windowsxp Professional» та «Statistica 6,0» фірми «Statsoft» (програми належать ЦНІТ Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № АХХR910A374605FA) з визначенням середніх значень (M), похибки середньої (m). Достовірність вивчено за допомогою критеріїв Стюдента (t) і рівня значущості (p). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$, тобто граничне значення рівня значущості становило 5%.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік усіх обстежених жінок і виявлені зміни ендометрію при ЛМ у поєднанні з ожирінням показано в таблиці.

При аналізі концентрації естрадіолу у сироватці крові виявлено його високий вміст у підгрупах хворих з ЛМ та ожирінням (у групі порівняння – $483 \pm 7,5$ нмоль/л, в основній групі – $520 \pm 2,8$ нмоль/л відповідно), $p < 0,05$.

Оцінка концентрації статевих стероїдів у системному і локальному кровотоках показала, що рівень естрадіолу в сироватці крові у хворих з ЛМ і без ожиріння в 1,8 рази нижчий, ніж у жінок з ЛМ та ожирінням ($p = 0,019$). Рівні стероїдних гормонів підвищувалися та корелювали зі ступенем ожиріння. Найвища частота гіперестрадіолемії спостерігалася при поєднанні ожиріння з розвитком ЛМ у хворих, які знаходилися в перименопаузальному (54,5%) і постменопаузальному періодах (72%). Це узгоджується з даними літератури про роль гіперестрогенізації в розвитку ЛМ і проліферативних процесів в ендометрії, особливо в перименопаузальному періодах [1–8;12].

Рівень естрогену в сироватці крові у хворих з поєднаною патологією (ожиріння та ЛМ) був вищим порівняно з хворими з ЛМ без ожиріння ($p = 0,048$), що, можливо, обумовлено більшими навантаженнями ендокринно-обмінних змін у хворих з ожирінням різного ступеня та ЛМ. За даними літератури, естрон гормонально менш активний порівняно з естрадіолом, але здатний на молекулярному рівні підсилювати фактори росту [1; 2; 4; 6; 8; 10]. Індекс вільного естрогену був найвищим при поєднанні ожиріння та ЛМ ($p = 0,02$). Отримані дані не суперечать уявленням про провідну роль локальних джерел синтезу естрогену у хворих з ЛМ [1; 3; 4; 6; 8–10]. У хворих з ожирінням, особливо III ст., з поєднанням ЛМ частота гіпопрогестеронемії була найбільшою у постменопаузі (68% випадків), що в 1,8 рази вище, ніж у підгрупі без ожиріння (39,6%). Це підтверджується літературними даними про порушення у співвідношенні «естрогени/прогестерон» у хворих з проліферативними процесами ендометрію і свідчить про особливу роль гіпопрогестеронемії в розвитку гіперпластичних процесів [1; 2; 4; 6].

Дослідниками встановлено, що у хворих з різними гіперпластичними процесами ендометрію, які поєднуються з множинною ЛМ, в активному і пізньому репродуктивному періодах вміст естрадіолу і прогестерону в судинах матки вищий, ніж в інших відділах судинної системи, і цей феномен названо «локальна гіпергормонемія».

Рівень естрогену у хворих з різними ступенями ожиріння в поєднанні з ЛМ був вищим у локальному кровотоці порівняно з системним – відповідно $59,0 \pm 25,0$ нмоль/л і $45,1 \pm 25,9$ нмоль/л, $p = 0,015$, а рівень білка, зв'язуючого статеві стероїди, був, навпаки, вищим у системному кровотоці – відповідно $28,8 \pm 9,5$ нмоль/л і $22,9 \pm 8,1$ нмоль/л ($p = 0,031$).

Таблиця
Співвідношення хворих у групах з лейоміомою матки

Група	Середній вік, років	Хворі з ЛМ без ожиріння		Середній вік, років	Хворі з ЛМ та ожирінням		P
		абс.	%		абс.	%	
Залозиста гіперплазія ендометрію	$50,0 \pm 7,2$	24	17	$43,0 \pm 5,6$	68	83	0,083
Атипова гіперплазія ендометрію	$49,0 \pm 10,0$	16	33	$44,0 \pm 7$	21	67	0,083
Атрофія ендометрію	$61,0 \pm 9,7$	15	26	$51,0 \pm 8,2$	11	74	1,000

Примітка: p – рівень значущості відмінностей між підгрупами з лейоміомою і без ожиріння та з лейоміомою і ожирінням різних ступенів з використанням критерію Манна-Уїтні.

Причому у хворих з ЛМ без ожиріння в локальному кровотоці рівень естрогену нижчий $32,1 \pm 16,9$ нмоль/л, $p=0,015$, ніж у хворих з ожирінням та ЛМ.

Очевидно, що це вказує тільки на внутрішньотканинний синтез естрогену в пухлинній тканині за участю ферментів: ароматази і стероїдсульфатази. Спостерігалася також тенденція до вищих показників індексу вільного естрогену в локальному кровотоці у хворих з ожирінням та ЛМ ($1,48 \pm 0,34$ та $1,27 \pm 0,43$, $p=0,86$).

У частини хворих з ожирінням та ЛМ дещо підвищився рівень прогестерону в локальному кровотоці порівняно з хворими з ЛМ без ожиріння. У більшості обстежених жінок концентрація прогестерону в крові відповідає нормативним значенням. Однак у підгрупі з ЛМ і ожирінням різного ступеня зафіксовано деяке його підвищення: в основній групі – $45,4 \pm 3,5$ нмоль/л, групі порівняння – $46,4 \pm 4,1$ нмоль/л ($p < 0,05$), а в жінок з ожирінням та ЛМ, поєднаною з пухлинами яєчників, зареєстровано такі показники: в основній групі – $38,0 \pm 3,2$ нмоль/л, у групі порівняння – $41,2 \pm 1,9$ нмоль/л ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані дані свідчать про високу концентрацію стероїдних гормонів у локальному кровотоці при ЛМ в поєднанні з ожирінням. Це, очевидно, обумовлено гіперестрогенією за рахунок жирової тканини та існуванням локальних джерел стероїдогенезу (ендометрію, міометрію і лейоміоматозних вузлів), що каталізує перехід андрогенів в естроген у тканинах. Патогенетичні аспекти участі ферменту метаболізму естрогену в поєднанні з ЛМ ще не вивчені [1–6; 8; 11].

Висновки

Частота ожиріння у хворих з ЛМ може свідчити про єдині етіопатогенетичні моменти у виникненні ЛМ, а також про більші ендокринно-метаболичні порушення у жінок з поєднаною патологією ендоепіфізіології.

Встановлено, що ЛМ супроводжувалася підвищенням рівня естрогену і зниженням рівня естрадіолу та індексу вільного естрогену сироватки крові в системному кровотоці, причому рівень естрогену в локальному кровотоці був вищим, а рівень глобулінів'язуючого статеві стероїди – нижчим порівняно із системним кровотоком.

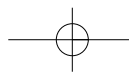
Перспективи подальших досліджень

Зміни в організмі жінки при ожирінні, які впливають на ріст ЛМ, потребують поглибленого комплексного вивчення, що дасть змогу визначити роль показників системного і локального гормонального гомеостазу, рецепторного статусу та ендокринно-обмінних порушень у розвитку ЛМ.

У подальшому слід оптимізувати діагностику рівня статевих стероїдів при виникненні та розвитку ЛМ у жінок з ожирінням та встановити чіткі критерії поетапного ведення хворих з цією патологією. Це сприятиме значному зменшенню кількості невиправданих радикальних оперативних втручань.

Список літератури

1. Вихляева Е. М. К механизму лечебного эффекта Норэтистерона при гиперпластических заболеваниях эндометрия у женщин репродуктивного возраста / Е. М. Вихляева, Е. В. Уварова, Н. Ч. Самедова // Вопросы онкологии. – 1990. – № 6. – С. 683–689.
2. Вихляева Е. М. Молекулярно-генетические детерминанты опухолевого роста и обоснования современной стратегии при лейомиоме матки / Е. М. Вихляева // Вопросы онкологии. – 2001. – № 47 (2–3). – С. 24.
3. Вихляева Е. М. Патогенез, клиника и лечение миомы матки / Е. М. Вихляева, Г. А. Паллади. – Кишинев: Штиинца, 1982. – С. 300.
4. Особенности состояния рецепторов эстрогенов и прогестерона в миоме матки и миометрии / А. В. Козаченко, Ю. Д. Ландеховский, Н. И. Кондриков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 6. – С. 34–36.
5. Савицкий В. Г. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетическая терапия) / В. Г. Савицкий, А. Г. Савицкий. – СПб., 2000. – С. 90–139.
6. Савицкий Г. А. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии / Г. А. Савицкий, А. Г. Савицкий. – СПб., 2000. – С. 25–59.
7. A randomized study of the effects of tibolone and transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women with uterine myomas / L. Fedele, S. Bianchi, R. Rafaelli [et al.] // Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2000. – Vol. 88, № 1. – P. 91–94.
8. Eldar-geva T. Other medical management of uterine fibroids / T. Eldar-geva // Bailliers Clin. Obstet. Gynaecol. – 1998. – Vol. 12, № 2. – P. 269–288.
9. Hysteroscopic myomectomy: long-term effects on menstrual pattern and fertility / P. Vercellini, B. Zaina, L. Yaylayan [et al.] // Obstet. and Gynecol. – 1999. – Vol. 94, № 3. – P. 341–347.



10. *Ibraheim M.* An evaluation of troublesome intermenstrual bleeding in menorrhagic users of the LNG IUS / M. Ibraheim, A. Ikomi // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 384–385.
11. *Molecular* bases for the actions of ovarian sex steroids in the regulation of proliferation and apoptosis on human uterine leiomyoma / H. Matsuo, O. Kurachi, Y. Shimomura [et al.] // *Oncology.* – 1999. – Vol. 57, Suppl. 2. – P. 49–58.
12. *Translocation* (6:10) (p21: q22) in uterine leiomyomas / Y. Y. Ozisik, A. M. Meloni, O. Altungos [et al.] // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 1995. – Vol. 2 (79). – P. 136–138.

Ожирение и состояние половых стероидов у женщин с лейомиомой матки

П.В. Яворский (Житомир)

Изучено влияние ожирения на уровень половых стероидных гормонов (эстрона, эстрадиола, прогестерона) и глобулинсвязывающего половые стероиды. Нарушение гормонального профиля стероидных гормонов коррелирует с развитием и ростом лейоматозных узлов матки.

Ключевые слова: лейомиома матки, ожирение.

State of sexual steroids for women with leiomyoma of uterus and obesity

P.V. Yavorskyi (Zhytomyr)

Degree of obesity and its influence on the level of sexual steroids hormones (estron, estradiol, progesteron) and globulin, relating sexual steroidy has been studied. Violation of hormonal type hormones steroids correlates with development and growth of leiomatous knots of uterus.

Key words: leiomyoma of uterus, obesity.

Рецензент: д-р мед. наук, проф. О.О. Корчинська.

