

УДК 618.14-006.6-091:612.014

ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ И РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

А.А. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.В. Юнусова, И.В. Кондакова,
ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии» СО РАМН, г. Томск

Чернышова Алена Леонидовна – e-mail: alacher@list.ru

Изучено состояние гормонального и энергетического статуса у 168 больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия. Проведена сравнительная характеристика гормонального статуса (ЛГ, ФСГ, эстроген, прогестерон, тестостерон, пролактин, SHBG), энергетического статуса (лептин, грелин, инсулин), состояния углеводного и липидного обменов у больных с пролиферативными процессами в эндометрии на фоне метаболического синдрома и без него. У больных с метаболическим синдромом изменения гормонального статуса характеризуются высокой частотой нарушений с развитием гиперэстрогемии (72%), гипертестостеронемии (65%), гиперинсулинемии (81%), гиперлептинемии (68%). Отмечается повышение базального уровня ЛГ, индекса ЛГ/ФСГ, снижение содержания ФСГ и прогестерона. Выявлены значительные изменения углеводного и липидного обменов. Описаны возможные механизмы гормональных воздействий, лежащих в основе патологических процессов эндометрия.

Ключевые слова: эндометрий, гиперплазия, инсулинорезистентность, лептин, гормональный баланс, энергетический обмен.

Hormonal and energetic status was studied in 168 patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. The comparative analysis of hormonal status (LH, FSH, estrogen, progesterone, testosterone, prolactin, SHBG), energetic status (leptin, grelin, insulin) and the assessment of lipid and carbohydrate metabolisms were carried out for patients with proliferative processes in the endometrium with the evidence of metabolic syndrome and without it. The study showed that the changes in hormonal status were characterized by a high frequency of disturbances with development of hyperestrogenemia (72%), hyper-testosteronemia (65%), hyperinsulinemia (81%) and hyperleptinemia (68%). Moreover, the LH level and LH/FSH index were increased and FSH and progesterone levels were decreased. Significant changes in both carbohydrate (hyperinsulinemia, insulin resistance) and lipid (hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia) metabolisms were revealed. Mechanisms of hormonal correlations which underlie pathological endometrial process were suggested. Further investigations are required to individually prognosticate endometrial cancer process and to form the groups at high risk for endometrial cancer based on the assessment of hormonal and energetic balances, as well as to correct properly metabolic disorders in patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer.

Key words: endometrium, hyperinsulinemia, insulin resistance, leptin, hormonal balance, energetic balance.

В течение последних двух десятилетий во всем мире отмечается отчетливая тенденция к увеличению частоты развития гормонозависимых опухолей, что, в первую очередь, относится к раку эндометрия (РЭ) [1, 2]. За последние 20 лет заболеваемость РЭ в России увеличилась в 2 раза и составляет 28,5 случая на 100 тыс. населения [3].

Согласно современным представлениям ожирение является независимым фактором риска развития гиперпластических процессов (ГП) и РЭ, что обусловлено рядом патогенетических механизмов [4, 5]. Высокая частота гиперпластических процессов (ГП) и РЭ у женщин на фоне метаболического синдрома (МС) диктует необходимость изучения клинических особенностей течения заболеваний эндометрия на фоне гормонально-метаболических нарушений. Больные с МС в большей степени, чем в популяции в целом, предрасположены к развитию злокачественных новообразований [6]. По данным ряда авторов риск возникновения РЭ на фоне МС возрастает в 2–3 раза. Это обусловлено: усугублением инсулинорезистентности, лептинорезистентности, возрастанием продукции андрогенов яичниками, формированию стойкой ановуляции и, как следствие, – прогрессированию патологических изменений в эндометрии [7,

8]. Механизмами, опосредующими влияние МС на развитие РЭ, являются: способность инсулина стимулировать активность ароматазы, повышать активность инсулиноподобных факторов роста и подавлять экспрессию ИФР-связывающих белков в ткани эндометрия, усиливать стероидогенез в яичниках, снижать в печени продукцию глобулина, связывающего половые стероиды [9, 10]. Следовательно, только комплексный подход с учетом сложных взаимоотношений стероидных, гипоталамических и метаболических гормонов позволит углубить представление о некоторых эндокринных факторах, способствующих возникновению гиперпластических процессов и РЭ [11].

Кроме того, вопрос о частоте МС у больных РЭ смыкается с целым рядом чисто практических проблем: вопросов диагностики, особенностей клинического течения рака тела матки (рецидивирование, выживаемость), влияние на выбор тактики и эффективность лечения. По данным ряда авторов у больных с пролиферативными процессами тела матки с МС отмечается менее благоприятная реакция на гормонотерапию за счет изменений в рецепторном статусе [12, 13].

В связи с этим **целью настоящего исследования** явилось изучение особенностей гормонального и энергетического

статуса у больных с пролиферативными процессами в эндометрии на фоне метаболического синдрома.

Материал и методы

В настоящей работе проанализированы результаты обследования 168 пациенток с пролиферативными процессами в эндометрии. В первую группу вошли 88 пациенток с гистологически верифицированным диагнозом аденокарциномы эндометрия. Вторую группу составили 80 пациенток с гиперпластическими изменениями в эндометрии. Для изучения особенностей рака эндометрия у больных с метаболическим синдромом пациентки 1-й и 2-й групп были разделены на 2 подгруппы: с наличием метаболического синдрома (1а и 2а) и без него (1б и 2б).

Индекс массы тела, рассчитывался по формуле: $ИМТ = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м)}^2}$. Исследование углеводного обмена проводилось путем определения уровня инсулина натощак, глюкозы крови натощак глюкозооксидазным методом на анализаторе «THERMO LABSYSTEMS». Исследование липидного обмена - определение уровня холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) – проводилось на биохимическом многоканальном анализаторе «Конелаб 20». Гормональные исследования – определение лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (ПРЛ), эстрадиола (Е2), тестостерона, прогестерона, инсулина, лептина, грелина, уровня сексостероидсвязывающего глобулина – проводились методом иммуноферментного анализа. Концентрацию гормонов определяли с помощью методов радиоиммунного анализа и иммунорадиометрического анализа с использованием коммерческих наборов фирмы «CIS Bio Int.» (Франция) и «Immunotek» (Чехия). Подсчет радиоактивности полученных проб осуществляли на Гамма-счетчике «Clini Gamma» (LKB, Швеция). Расчет содержания гормонов в образцах сыворотки крови проводили в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя наборов. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Excel 2000, Statistica 6.0. Результаты представлены в таблицах в виде $M \pm m$, где M – среднее выборочное, m – ошибка среднего.

Результаты исследования

Средний возраст больных в группах значительно не различался и составил $52,12 \pm 0,64$ и $54,21 \pm 0,89$ года соответственно. Первую «а» группу составили 57 больных раком эндометрия с метаболическим синдромом, среднее значение ИМТ составило $36,8 \pm 0,45$ кг/м, 1б группу – 31 больная раком эндометрия без метаболического синдрома, среднее значение ИМТ – $27,5 \pm 21$ кг/м. Во 2а группе ИМТ составил $39,1 \pm 0,78$, во 2б – $25,9 \pm 0,54$ соответственно.

Результаты исследования метаболического статуса у пациенток обследуемых групп представлены в таблице 1. Анализ метаболического статуса у пациенток исследуемых групп показал, что для больных раком эндометрия и гиперпластическими процессами на фоне метаболического синдрома характерны значительные нарушения липидного обмена, которые характеризуются более высокими показателями содержания в сыворотке крови атерогенных фракций липидов (холестерин, ХС-ЛПНП) и низкими показателями антиатерогенных фракций (ХС-ЛПВП).

ТАБЛИЦА 1.

Характеристика метаболического статуса ($M \pm m$)

показатель	Исследуемые группы			
	рак эндометрия		гиперпластические процессы	
	1а (n=57)	1б (n=31)	2а (n=42)	2б (n=38)
ХС, ммоль/л	$6,45 \pm 0,99^*$	$4,45 \pm 0,86$	$5,73 \pm 0,32$	$4,12 \pm 0,99$
ТГ, ммоль/л	$2,32 \pm 0,65^*$	$0,81 \pm 1,10$	$1,96 \pm 0,57^{**}$	$0,68 \pm 0,67$
ХС-ЛПВП, ммоль/л	$1,12 \pm 0,89$	$1,54 \pm 0,97$	$1,21 \pm 0,43$	$1,32 \pm 0,45$
ХС-ЛПНП, ммоль/л	$4,51 \pm 0,99^*$	$2,65 \pm 1,11$	$3,58 \pm 0,66$	$3,02 \pm 0,51$
Гликемия натощак, ммоль/л	$5,90 \pm 0,75^*$	$3,46 \pm 0,75$	$4,80 \pm 0,63$	$3,60 \pm 0,89$

Примечание: * - достоверность различий по сравнению с пациентками РЭ без МС; ** - достоверность различий по сравнению с пациентками ГП без МС, $p < 0,05$.

Увеличение уровня гликемии натощак в исследуемых группах является серьезным фактором риска развития нарушений углеводного обмена. При этом у больных с ГП на фоне метаболического синдрома выявлены аналогичные, но менее выраженные изменения.

ТАБЛИЦА 2.

Характеристика гормонального статуса ($M \pm m$)

показатель	Исследуемые группы			
	рак эндометрия		гиперпластические процессы	
	1а (n=57)	1б (n=31)	2а (n=42)	2б (n=38)
ЛГ, ЕД/мл	$16,30 \pm 3,6$	$15,31 \pm 3,3$	$15,43 \pm 4,81$	$14,98 \pm 3,80$
ФСГ, ЕД/мл	$40,93 \pm 0,59^*$	$62,15 \pm 1,5$	$52,43 \pm 5,87$	$58,90 \pm 23,92$
ЛГ/ФСГ	$0,39 \pm 0,035^*$	$0,24 \pm 0,069$	$0,29 \pm 0,012$	$0,25 \pm 0,05$
ПРЛ, нг/мл	$7,20 \pm 1,19^*$	$4,75 \pm 3,34$	$9,85 \pm 2,70$	$7,88 \pm 2,76$
Эстрадиол, нмоль/л	$174,29 \pm 20,35$	$172,90 \pm 32,70$	$187,21 \pm 4,98$	$165,60 \pm 8,44$
SHBG, нмоль/л	$44,90 \pm 7,73^*$	$81,6 \pm 11,76^{**}$	$51,8 \pm 8,95$	$58,9 \pm 7,58$
Прогестерон, нг/мл	$0,52 \pm 0,51^{***}$	$0,55 \pm 0,41^{***}$	$0,95 \pm 0,54$	$1,00 \pm 0,18$
Тестостерон, нг/мл	$1,74 \pm 1,17^*$	$1,07 \pm 0,17$	$1,70 \pm 1,60^{**}$	$0,56 \pm 0,12$

Примечание: * - достоверность различий по сравнению с пациентками РЭ без МС; ** - достоверность различий по сравнению с пациентками ГП без МС, *** - достоверность различий по сравнению с пациентками ГП с МС.

Анализ особенностей гормонального статуса выявил, что у больных РЭ и ГП с метаболическим синдромом отмечалась гипертестостеронемия в 65%, гипопрогестеронемия в 71%, гиперпролактинемия в 58% случаев, а также повышение базального уровня ЛГ, индекса ЛГ/ФСГ, снижение уровня SHBG и ФСГ по сравнению с больными без МС (таблица 2).

При анализе уровня гормонов энергетического статуса было выявлено, что уровень инсулина в 2,5 раза больше в группе больных раком эндометрия на фоне метаболического синдрома по сравнению с РЭ без метаболических нарушений, а у пациенток с ГП на фоне МС в 2 раза выше, чем в группе ГП без метаболического синдрома (таблица 3).

В группе больных РЭ с метаболическими нарушениями уровень лептина был выше, чем у больных ГП с МС и в 6 раз выше, чем в группах РЭ и ГП без метаболического синдрома. При этом отмечался большой диапазон колебания уровня лептина внутри группы РЭ на фоне метаболического синдрома: от 21,65 до 120, 67 нг/мл.

Содержание грелина натощак в исследуемых группах статистически значимо не различалось.

ТАБЛИЦА 3.**Характеристика уровня гормонов метаболического баланса ($M \pm m$)**

показатель	рак эндометрия		гиперпластические процессы	
	1a (n=57) ($M \pm \sigma$)	1б (n=31) ($M \pm \sigma$)	2a (n=42) ($M \pm \sigma$)	2б (n=38) ($M \pm \sigma$)
инсулин, мМЕ/мл	35,25±0,29*	14,49±0,56	29,83±0,39	14,82±0,19
лептин, нг/мл	87,45±0,65	16,81±2,10**	72,56±0,77	15,68±0,67
грелин, нг/мл	105,11±0,79	104,54±0,88	106,23±0,45	105,32±0,89

Примечание: * - достоверность различий по сравнению с пациентками РЭ без МС; ** - достоверность различий по сравнению с пациентками ГП с МС, $p < 0,05$.

Таким образом, для больных раком эндометрия и гиперпластическими процессами на фоне метаболического синдрома характерна высокая частота гиперинсулинемии, гиперлептинемии, тогда как показатели грелина во всех группах были в среднем идентичны.

Обсуждение

У большинства больных раком эндометрия вследствие повышения активности гипоталамуса наблюдаются нарушения в гормональной и энергетической системах [14]. Согласно полученным данным, показатели гормонального статуса у пациенток с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома значительно отличаются от аналогичных показателей в случае отсутствия метаболического синдрома. Показано, что изменения гормонального статуса характеризуются высокой частотой нарушений с развитием состояния гиперэстрогении, гипопрогестеронемии, гипертестостеронемии, гиперинсулинемии, гиперлептинемии. Гиперэстрогения у пациенток на фоне метаболического синдрома обусловлена более активным метаболизмом половых стероидных гормонов в жировой ткани вследствие усиления периферической конверсии эстрона, а также за счет снижения выработки SHBG в печени [15]. Кроме того, как известно, при метаболическом синдроме за счет избыточной массы тела происходит усиление внегонадного образования эстрона из андрогенов и ингибирование циклической секреции ЛГ. Повышение уровня эстрогенов, и прежде всего неактивной фракции эстрона, приводит к гиперсенситизации аденогипофиза по отношению к люлиберину, увеличивает продукцию гипоталамусом и самого люлиберина, вследствие чего повышается уровень ЛГ, нарушается соотношение ЛГ/ФСГ, возникает относительная недостаточность ФСГ, что приводит к повышению продукции андрогенов и нарушению фолликулогенеза [16]. Нарушение стероидогенеза и изменение уровня ЛГ и SHBG вызывает также и гипертестостеронемии за счет повышения свободного тестостерона крови при нормальной секреции кортизола и АКТГ у женщин на фоне метаболического синдрома [17].

По данным литературы патогенез метаболического синдрома может быть представлен как последовательность изменений в жировой ткани, печени и мышцах в отличие от существовавшей ранее концепции, отводившей основную роль интраабдоминальной жировой ткани [18]. Полученные данные свидетельствуют, что у пациенток с пролиферативными процессами на фоне МС отмечается значительное повышение уровня атерогенных фракций

липидов (холестерина, ХС-ЛПНП). Активность липосинтетических ферментов обуславливает развитие триглицеридемии. Согласно полученным результатам наиболее значительным изменениям в липидном обмене у женщин с МС подвергается фракция холестерина как регулятора жидкости биослоя клеток, усиливается микросвязь биослоя [19, 20]. Встраивание холестерина в мембраны клеток вызывает изменение их структуры и активности ферментов [1, 14]. Печень в таких условиях, получая усиленный приток жирных кислот, вероятно, продуцирует более значительные количества липопротеинов очень низкой плотности и ингибирует действие инсулина в инсулиночувствительных тканях, что в свою очередь приводит к усугублению инсулинорезистентности [3, 15].

У пациенток с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома отмечено изменение не только липидного спектра крови, но и углеводного обмена. По данным литературы в этом процессе доминирующая роль принадлежит неферментативному аутоокислительному гликолизированию и окислительному стрессу [1]. У пациенток с МС отмечена выраженная инсулинорезистентность и как ее следствие гиперинсулинемия. Выявленное нарастание уровня инсулина и инсулинорезистентности происходит параллельно с увеличением ИМТ и абдоминального типа ожирения и возможно является причиной повышения уровня тестостерона и лептина. Состояние гиперинсулинемии вызывает преждевременную блокаду роста фолликулов, приводя к хронической ановуляции, а стимулирующее взаимодействие инсулина с ЛГ является одним из ключевых параметров пролиферации эндометрия [2, 14]. Кроме того, гиперсекреция ЛГ и инсулина приводит к дисрегуляции андроген-продуцирующих ферментов и повышению выработки андрогенов яичниками и надпочечниками с развитием гипертестостеронемии и дегидроэпиандростеронемии [19].

В современной литературе существуют разноречивые сведения о взаимодействии лептина с гормонами репродуктивной системы, однако большинство исследователей считают, что эстрогены и пролактин стимулируют выработку лептина, а андрогены ее тормозят [20]. Согласно результатам, полученным в исследовании, показано, что в патогенезе пролиферативных процессов на фоне метаболического синдрома лептин играет существенную роль, вероятно, оказывая прямое воздействие на рецепторы лептина в яичниках, либо опосредованно, через влияние лептина на метаболические нарушения и инсулинорезистентность [11, 13]. Взаимосвязь гиперлептинемии и гипертриглицеридемии характеризует энергетический резерв жировой ткани, основного источника синтеза лептина и триглицеридов в организме, так как известно, что синтез лептина в адипоцитах непосредственно связан с содержанием в них триглицеридов [16].

Таким образом, состояние гормонального фона и энергетического баланса у больных раком эндометрия и гиперпластическими процессами на фоне метаболического синдрома характеризуется высокой частотой нарушений с развитием состояния гипертестостеронемии, гипопрогестеронемии, гиперинсулинемии, гиперлептинемии, инсулинорезистентности, гиперхолестеринемии,

гипертриглицеридемии, что свидетельствует о наличии гормонально-метаболических параллелей у больных с пролиферативными процессами эндометрия на фоне метаболического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коломиец, Л.А. Рак эндометрия и метаболический синдром [Текст] : Л.А.Коломиец, Н.В.Бочкарева, А.Л.Чернышова и др. – Изд-во «Иван Федоров» – Томск – 2010 – 226 с.
2. Артымук, Н. В. Молекулярно-генетические аспекты рака эндометрия у женщин с нейроэндокринными нарушениями [Текст] : Н.В. Артымук, Л.Ф. Гуляева, Е.В. Иленко [и др.] ; Сибирский онкологический журнал ; приложение №1, 2007, С. 5-8.
3. Чиссов, В.И. Состояние онкологической помощи населению России в 2009г. [Текст] : В.И. Чиссов, В.В. Старинский - Москва, 2010. -176с.
4. Никитина, В.П. Состояние эндокринной системы у больных раком тела матки [Текст] : // дис....докт. мед. наук. - Ростов-на-Дону, 2005, 32с.
5. Дедов, И.И., Патогенетические аспекты ожирения. Ожирение и метаболизм [Текст] : И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцова - 2004; 1: С. 3–9.
6. Чернуха, Г.Е. Ожирение как фактор риска нарушений репродуктивной системы у женщин [Текст] : Consilium Medicum Том 9 - N 6 - 2007г, С84-86.
7. Демидова, Т.Ю. Нейрогуморальные аспекты регуляции энергетического обмена [Текст]: Т.Ю. Демидова, А.С.Аметов, А.В. Селиванова - Терапевтический архив - №12 – 2004, С.12-17.
8. Eckel Robert H. Obesity: mechanisms and clinical management. Philadelphia.: LIPPINCOTT WILLIAMS AND WILKINS. 2003; p. 378–98.
9. Коломиец, Л.А. Клинико-морфо-биохимические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия [Текст] : Л.А.Коломиец, А.Л.Чернышова, Н.Г. Крицкая, Н.В.Бочкарева - НТЛ — Томск – 2003 – 114 с.
10. Чернышова, А.Л. Метаболический синдром, взаимосвязь с процессами

канцерогенеза эндометрия [Текст] : Л.А.Коломиец, Н.В.Бочкарева, О.Н.Асадчикова - Сибирский онкологический журнал, №5(29). – 2008. – С.68–74.

11. Серов, В.Н. Гинекологическая эндокринология [Текст] : В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В.Овсянникова - М.: МЕДпресс-информ. - 2004; 139–53, 155–8, 274–5, 285–330.
12. Серов, В.Н. Ожирение и репродуктивное здоровье [Текст] : В.Н. Серов, Н.И. Кан - Проблемы репродукции – 2004 ; №3: С.16-19.
13. Haluzik. M. The influence of short-term fasting on serum leptin levels, and selected hormonal and metabolic parameters in morbidly obese and lean females / M.Haluzik., M.Matoulek, S.Svacma// Endocr.Res.-2001.-V.27, № 1-2. -P.251-260.
14. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. J Clin Investigation 2004; 114 (12): 1752–61.
15. Gale Susan, M. Energy homeostasis, obesity and eating disorders: recent advances in endocrinology/ M.Gale Susan, V.D. Castracane, C.S. Mantzoros// J. Nutr. – 2004. - V.134. - P.295-298.
16. Крапивина, Н. А. Оптимизация лечения ожирения у женщин репродуктивного возраста [Текст] : дис.... канд. мед. Наук : Кемерово – 2005, 20с.
17. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro Scheen A. Late breaking clinical trials. Program and abstracts of the 65th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; June 10–14, 2005; San Diego, California.
18. Кузнецова, И.В. Патогенез гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном периоде [Текст] : И.В. Кузнецова, М.В. Томилова - Вopr. гинекол., акуш. и перинатол - 2006; 4 (5): С.58–63.
19. Прилепская, В.Н. Практическая гинекология: клинические лекции: Лечение ожирения как аспект улучшения демографической ситуации [Текст] : В.Н. Прилепская, Е.В.Цаллагова - Consilium Medicum - Том 9 - N 6 - 2007г, С.6-8.
20. Кучер, А.Г. Лептин – новый гормон жировой ткани: значение в развитии ожирения, патологии сердечно-сосудистой системы и почек [Текст] : А.Г. Кучер, А.В. Смирнов, И.Г. Каюков - Нефрология – 2005 - Т.9, №1 - С. 9-19.