

Ожирение и его роль в развитии гинекологической патологии

Л.А.Озолина, И.А.Лапина, Е.Б.Болдина

Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова,
кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, Москва
(зав. кафедрой – проф. О.В.Макаров)

Ожирение является не только медицинской, но и социальной проблемой. По прогнозам эпидемиологов предполагается, что к 2025 г. от ожирения уже будут страдать 40% мужчин и 50% женщин. У женщин ожирение сопровождается высокой частотой ановуляции, нарушениями менструального цикла, бесплодием, гиперплазией и полипозом эндометрия, ассоциированными с нарушениями продукции половых гормонов, а также высоким риском развития рака эндометрия, яичников, молочных желез.

Ключевые слова: ожирение, гиперплазия эндометрия, рак эндометрия

Obesity and its role in the development of gynecological pathology

L.A.Ozolinya, I.A.Lapina, E.B.Boldina

N.I.Pirogov Russian State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology of Medical Faculty, Moscow
(Head of the Department – Prof. O.V.Makarov)

Obesity is not only a medical but also a social problem. According to the forecasts of epidemiologists it is assumed that by 2025 from obesity there are going to suffer 40% of men and 50% of women. In women, obesity is accompanied by a high frequency of anovulation, menstrual irregularities, infertility, endometrial hyperplasia and polyposis, associated with impaired production of sex hormones, as well as a high risk of developing cancer of the endometrium, ovaries and mammary glands.

Key words: obesity, endometrial hyperplasia, cancer of the endometrium

Ожирение – одно из самых распространенных в мире хронических заболеваний. В настоящее время каждый четвертый житель планеты уже имеет избыточную массу тела или страдает ожирением. Всемирная организация здравоохранения признала ожирение эпидемией XXI века. По прогнозам эпидемиологов к 2025 г. от ожирения уже будут страдать 40% мужчин и 50% женщин [1].

Ожирение – не просто избыточное отложение жира в организме, это сложная патология, которую в настоящее время расценивают как хроническое рецидивирующее заболевание, способствующее проявлению и развитию многих хронических болезней, сокращающих продолжительность жизни человека.

Несмотря на широкую распространенность, а также доказанную роль ожирения в патогенезе серьезных сопутствующих заболеваний, единая патогенетическая классификация ожирения к настоящему моменту не разработана. В отечественной практике до недавнего времени широко использовалась классификация М.Н.Егорова и Л.М.Левитского, основанная на оценке степени превышения в процентах

фактической массы тела над нормативами, которые предполагалось определять с помощью таблиц [2]. Хорошо известна также классификация Д.Я.Шурыгина, который выделяет первичные формы (алиментарно-конституциональное ожирение и нейроэндокринное, или гипоталамическое) и вторичные (при гипотиреозе, гиперкортицизме и других эндокринных заболеваниях).

Хотя, на первый взгляд, визуальный осмотр и общий вес тела дают достаточное представление о степени ожирения, наиболее информативным показателем является индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывается делением показателя массы тела в килограммах на показатель роста человека, выраженный в метрах и возведенный в квадрат ($\text{кг}/\text{м}^2$) [2].

Принципиальное значение имеет не только факт наличия ожирения и его степени, но и характер распределения жира. Выделяют так называемое гиноидное (женский тип, форма груши) и андроидное, или висцеральное (мужской тип, форма яблока) ожирение. Для оценки типа отложения жира используются определение окружности талии, а также соотношение окружности талии и бедер. По характеру течения ожирение может быть стабильным, прогрессирующим и резидуальным (остаточные явления после стойкого снижения массы тела). Различают общее и местное (локальные липогипертрофии) ожирение. В тех случаях, когда мускулатура у человека избыточно развита или атрофична, ИМТ не вполне точно отражает содержание жира в организме [3].

Для корреспонденции:

Озолина Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117152, Москва, Загородное шоссе, 18а, ГКБ №55
Телефон: (495) 952-9661

Статья поступила 17.09.2010 г., принята к печати 01.03.2011 г.

Будучи фактором риска развития тяжелых метаболических нарушений, ожирение у женщин сопровождается высокой частотой ановуляции, нарушениями менструального цикла, бесплодием, гиперплазией и полипозом эндометрия, ассоциированными с нарушениями продукции половых гормонов, а также высоким риском развития рака эндометрия, яичников, молочных желез. Еще Гиппократ в IV веке до н. э. отмечал: «И ожирение, и худобу следует осуждать. Матка не в состоянии принять семя и менструирует нерегулярно» [4].

Метаболический синдром (МС) (понятие введено M.Hanefeld, 1991), олицетворяющий в настоящее время одну из наиболее приоритетных и социально значимых проблем медицины, – это заболевание, к которому приковано пристальное внимание широкого круга специалистов всего мира: эндокринологов, кардиологов, терапевтов, гинекологов [5]. Это обусловлено в первую очередь высокой распространенностью данного синдрома, которая в некоторых странах, в том числе и в России, приобретает характер эпидемии, достигая уровня 25–35% и выше среди взрослого населения.

Представление о метаболическом синдроме было в основном сформировано более 50 лет назад, однако своего рода точкой отсчета следует считать 1988 г., когда G.Reaven описал симптомокомплекс, включавший гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемию, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и артериальную гипертензию [6].

У женщин репродуктивного возраста ожирение в рамках МС является одной из наиболее частых причин ановуляторного бесплодия, невынашивания беременности на ранних сроках. Частота данной патологии составляет примерно 30–35% в структуре нарушений репродуктивной функции и до 70% среди пациенток с рецидивирующими гиперпластическими процессами эндометрия.

Основополагающим гормонального фона женщин с ожирением является гиперэстрогения. Эстрадиол, а тем более эстрон, не способны даже при очень больших концентрациях в крови и в фолликулярной жидкости значительно нарушить функции репродуктивной системы. Это – одна из причин того, что женщины с ожирением длительное время, и даже при очень значительном превышении массы тела, сохраняют двухфазный овариальный цикл и остаются фертильными, хотя продолжительная гиперэстрогения оказывает известное негативное влияние на их организм в целом и органы-мишени гормонов в частности [7].

Под воздействием различных факторов (роды, аборт, ней-роинфекции, стрессы, операции, травмы и др.) нарушается нейроэндокринная регуляция функции гипоталамуса. В патогенез МС включаются несколько систем: гипоталамус-гипофиз-надпочечники, гипоталамус-гипофиз-яичники, аутокринная и эндокринная системы висцеральной жировой ткани [8].

Таким образом, результатом активации оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники является формирование висцерального ожирения, инсулинорезистентности (ИР) (гиперинсулинемии), дислипидемии и артериальной гипертензии (АГ), следствием эндокринно-метаболических нарушений в репродуктивном возрасте – ановуляторное бесплодие, а в пременопаузе – развитие гиперпластических процессов эндометрия, аденокарциномы эндометрия, сахарного диабета (СД) 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).



Рис. 1. Предполагаемые механизмы связи ожирения и нарушения репродуктивной функции (здесь и на рис. 2 схемы взяты из книги С.А.Бутровой [9]).

Не только степень ожирения, но и распределение жировой ткани в организме женщины – важные факторы, влияющие на состояние репродуктивной системы. У женщин с ожирением по абдоминальному типу чаще, чем в популяции, встречаются гиперандрогения, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, снижение секс-стероидсвязывающего глобулина (СССГ). Все это – как звенья одной цепи событий, приводящих к нарушению процесса овуляции при ожирении, и, следовательно, к увеличению встречаемости гиперпластических процессов эндометрия, рака эндометрия, рака яичников, злокачественного течения эндометриоза (рис. 1. [9]) [10].

Клинической картиной МС является нарушение менструальной и генеративной функций на фоне прогрессирующей прибавки массы тела (МТ). Основные жалобы пациенток: нарушение менструального цикла, невынашивание беременности, бесплодие, избыточное оволосение, ожирение и многообразие психосоматических жалоб. Причем избыточную массу тела (ИМТ) пациентки чаще всего объясняют неопределенного генеза эндокринными нарушениями, а не алиментарными факторами (нарушением диеты). Только при тщательно собранном анамнезе можно выявить наличие повышенного аппетита и неадекватного отношения к количеству потребляемых калорий, что связано с нарушением функции центров пищевого поведения, которые находятся в гипоталамусе. Наследственность у большинства пациенток отягощена нарушениями репродуктивной функции, ожирением, сахарным диабетом 2 типа, ССЗ [10].

Возраст менархе не отличается от среднего в популяции и составляет 12–13 лет. Отличительным признаком нарушения менструальной функции на фоне МС является вторичное нарушение цикла после воздействия различных факторов на фоне прибавки массы тела [10]. В основе нарушения менструального цикла лежит хроническая ановуляция, вследствие которой развивается олиго- и аменорея. Следует отметить большую частоту дисфункциональных маточных кровотечений (ДМК) – до 20% [11].

При объективном исследовании определяется ИМТ, значение которого у большинства пациенток превышает 30, что соответствует ожирению [7]. Одним из важных клинических признаков является наличие полос растяжения (стрии) на коже живота, бедер (от бледно-розового до багрового цвета). Часто наблюдаются изменения кожи по типу «нигроидного акантоза», проявляющегося в виде шероховатых гиперпигментированных участков кожи в местах трения и складок (паховые, подмышечные, под молочными железами, на животе). Эти изменения кожи служат клиническим признаком ИР. При осмотре наблюдаются выраженные андрогензависимые проявления (гирсутизм, угревая сыпь), что обусловлено влия-

нием не только надпочечниковых андрогенов, но и внегонадно синтезируемого тестостерона в большом количестве жировой ткани [11]. При формировании вторичного синдрома поликистозных яичников отмечается усиление роста стержневых волос не только по белой линии живота, околососковых полей и внутренней поверхности бедер, но и часто в области подбородка, бакенбард, на груди, спине, ягодицах. При этом у некоторых пациенток имеются признаки вирильного синдрома – андрогензависимая алопеция и снижение тембра голоса [12]. Состояние молочных желез характеризуется их гипертрофией за счет жировой ткани и большой частотой фиброзно-кистозной мастопатии [10].

Диагностика значительной сложности не представляет, поскольку основывается на типичной клинической симптоматике и данных анамнеза: нарушение менструального цикла на фоне прибавки массы тела (клинический симптом может отсутствовать), висцеральное ожирение и психосоматические жалобы.

Уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) могут быть нормальными, а при формировании вторичного поликистоза яичников повышаются концентрации ЛГ. Повышены также уровни инсулина и снижены концентрации половых стероидсвязывающих глобулинов (ПССГ). Кроме того, может быть увеличен уровень 17-оксипрогестерона (17-ОП), тестостерона и дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С) в крови [7]. Следует отметить, что гормональные исследования не являются решающими в диагностике МС, поскольку очень вариабельны в связи с повышением биологически активных фракций тестостерона и эстрадиола за счет снижения продукции ПССГ (половые стероиды, связывающие глобулины), индуцированного инсулином [10, 13]. При биопсии эндометрия отмечают большую частоту гиперпластических процессов в эндометрии (до 60%), что, несомненно, связано с выраженными метаболическими нарушениями. Поэтому практикующие врачи должны относиться к этим пациенткам с онкологической настороженностью и рекомендовать раздельное выскабливание при наличии нарушений менструального цикла, а также при эхографических признаках гиперплазии эндометрия [12].

Метаболический гомеостаз характеризуется повышением в крови уровня инсулина, общего холестерина, ЛПНП и ЛПОНП, триглицеридов, снижением концентраций ЛПВП. Пероральный глюкозотолерантный тест с определением базальных и стимулированных глюкозой (через 2 ч после приема 75 г глюкозы) концентраций инсулина и глюкозы может выявить нарушение толерантности к глюкозе. Информативным также можно считать определение индекса НОМА (математическая модель), значения которого при показателе более 2,5 свидетельствуют об ИР. Для подсчета данного индекса необходимы только значения базальных концентраций глюкозы и инсулина, которые перемножаются и делятся на 22,5 [9, 14]. Например, при уровне глюкозы 5,6 ммоль/л и уровне инсулина 11,2 мМЕ/л индекс НОМА равен 2,8, что свидетельствует об инсулинорезистентности. При этом чем выше индекс НОМА, тем ниже чувствительность к инсулину [9].

На существование взаимосвязи между ожирением, ГИ и гиперандрогенией указывали еще в начале XX в., когда описали гиперандрогению у женщины, страдавшей ожирением

и сахарным диабетом 2 типа, и называли это состояние «диабет бородатых женщин» [7].

Абдоминально-висцеральный (центральный) фенотип ассоциируется с гиперпродукцией андрогенов благодаря повышению активности системы ароматизации: в жировой ткани происходит ускорение ароматизации андрогенов, в частности, тестостерона и андростендиона в эстрадиол и эстрон, что, в свою очередь, приводит к гиперэстрогении [15]. Повышение уровня эстрогенов, и прежде всего эстрона, приводит к гиперсенситизации гонадотрофов по отношению к гонадотропинрилизинг-гормону (ГнРГ). Одновременно под действием эстрона увеличивается продукция гипоталамусом ГнРГ, повышается амплитуда и частота импульсов его секреции, в результате чего увеличивается продукция аденогипофизом лютеинизирующего гормона, нарушается соотношение ЛГ/ФСГ, возникает относительная недостаточность ФСГ. Усиление влияния ЛГ на яичники способствует повышению продукции андрогенов текальными клетками и гиперплазии последних [6]. Относительно низкий уровень ФСГ приводит к снижению активности ФСГ-зависимой ароматазы, и клетки гранулы теряют способность ароматизировать андрогены в эстрогены. Гиперандрогения препятствует нормальному росту фолликулов и способствует формированию их кистозной атрезии. Отсутствие роста и созревания фолликулов еще более ингибирует секрецию ФСГ. Возросший пул андрогенов в периферических тканях конвертируется в эстрон. Замыкается порочный круг [7, 10].

В результате выявления прямой зависимости между уровнями инсулина и андрогенов было сделано предположение, что причиной гиперандрогении может быть гиперинсулинемия [9, 6]. На рис. 2 отражены эти предполагаемые связи [9].

Еще в 1988 г. было высказано предположение о том, что инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия играют основную роль в развитии синдрома метаболических нарушений [10], но только сравнительно недавно в комплекс понятия «метаболический синдром» была введена гиперандрогения как его обязательная составляющая [9].

Очевидно, что гиперинсулинемия и гиперандрогения – это гормональные нарушения, приводящие к изменению функции яичников независимо от массы тела женщины. Тем не менее эти данные не объясняют, как именно гиперандрогения и/или гиперинсулинемия связаны с ановуляторным процессом [15, 16].

Из-за возрастного гормонального дисбаланса у женщин после 40 лет резко возрастает вероятность развития онкологических заболеваний. В последнее время все больше внимания уделяется связи ожирения и рака различной локализации особенно у женщин постклимактерического возраста.

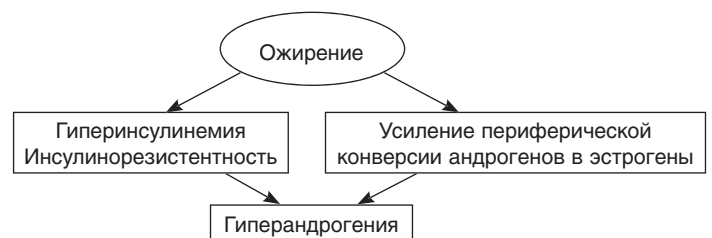


Рис. 2. Предполагаемые связи ожирения с гиперандрогенией.

Полная женщина вдвое больше подвержена риску заболеть раком, чем ее более стройная ровесница. Множество исследований подтверждают тот факт, что ожирение увеличивает частоту рака толстой кишки, пищевода, опухоли молочной железы, рака эндометрия и яичников [17].

Гипотезы возникновения рака у пациенток с ожирением различны. Некоторые ученые связывают его появление с той же проблемой гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, снижения СССГ. Однако появляются сведения о влиянии индуцированной ожирением гипоксии, о снижении генетически детерминированных механизмов защиты, миграции стромальных жировых клеток [18]. Появились сведения о взаимосвязи рака яичников и ожирения. До настоящего времени роль ожирения в развитии рака яичников у пациенток различных возрастных периодов остается до конца не изученной. Однако получены статистически достоверные сведения о том, что повышенная масса тела коррелирует с частотой развития данной патологии [19]. Таким образом, можно сделать вывод, что ожирение – не только медицинская, но и социальная проблема. Лечение ожирения является сложным процессом, в который вовлечены такие специалисты, как эндокринолог, психотерапевт, гинеколог. По мнению ученых Американского онкологического общества (American Cancer Society), приблизительно 90 тыс. летальных исходов среди заболевших раком связаны с ожирением [20]. Эта ужасающая статистика должна открыть обществу глаза. В настоящее время эксперты изучают механизмы влияния жировых клеток на развитие рака, что может помочь в разработке новых эффективных лекарств.

В женском организме есть так называемые ткани-мишени. Их жизнедеятельность напрямую зависит от эстрадиола. Именно они являются наиболее вероятным «полигоном» для развития опухоли. По статистике, самая распространенная женская онкология – это рак молочной железы, шейки матки, яичников и эндометрия. Все эти заболевания имеют гормональную природу и называются гормонозависимыми. В основном они возникают после наступления менопаузы. В этом возрасте эстрадиол начинает синтезироваться не в яичниках, а в жировой ткани. При этом происходит провоцирование в клетках высокого уровня мутаций. Гормон взаимодействует с рецепторами клеток и подает сигнал, стимулирующий клеточное деление. А клетки злокачественной опухоли как раз и отличаются способностью к неограниченному росту [20].

Коварство этой болезни заключается в том, что клинические симптомы (а значит, и повод обратиться к врачу) появляются лишь на поздних стадиях развития болезни. В большинстве случаев болезнь обнаруживают лишь на терминальных стадиях, когда шансы на выздоровление невелики. Сохранить, а чаще продлить жизнь могут уже только радикальные методы: операция, курсы химио- или радиотерапии. Сейчас главным направлением исследований во всем мире стали проблемы не лечения, а профилактики и ранней диагностики рака. В нашей стране государство предоставляет возможность всем женщинам пройти необходимые исследования и получить медицинскую помощь. Каждой женщине нужно лишь выделить для этого время и посетить врача. Необходимо понять, что рак – это процесс управляемый, его можно контролировать. И большинство злокачественных заболеваний очень успешно лечатся на ранних стадиях.

Литература

1. Seidell J.S. The worldwide epidemic of obesity. In: Progress in obesity research. 8th International congress on obesity // B.guy-Grand, G.Aihaud, eds. London: John Libbey and Company Ltd., 1999. – P.47–53.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. – М.: Медицина, 2006. – 456 с.
3. Bray G.A. Obesity: a time bomb to be defused // Lancet. – 1998. – V.18 – P.160.
4. Diamanti-Kandarakis E., Bergiely A. The influence of obesity on hyperandrogenism and infertility in the female // Obes. Rev. – 2001. – V.2. – P.231–238.
5. Никитин Ю.П., Казаке Г.П., Симонова Г.И. Распространенность компонентов метаболического синдрома X в неорганизованной городской популяции (эпидемиологическое исследование) // Кардиология. – 2001. – №9. – С.37–40.
6. Reaven G.V. Banting Lecture: role of insulin resistance in human disease // Diabetes. – 1988. – V.37. – P.1595–607.
7. Дедов И.И., Андреева Е.Н., Пищулин А.А., Карпова Е.А. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение. Методическое пособие для врачей. – М.: РАМН, 2003. – 111 с.
8. Бабичев В.Н., Марова Е.И., Кузнецова Т.А. и др. Рецепторные механизмы гормонального сигнала в нейроэндокринологии // Пробл. эндокринологии. – 2000. – №5. – С.33–35.
9. Бутрова С.А. Ожирение (этиология, патогенез, классификация). – В кн.: Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа. / Под ред. акад. РАМН И.И.Дедова. – М.: Медицина, 2000. – С.111.
10. Пищулин А.А., Карпова Е.А. Овариальная гиперандрогения и метаболический синдром // РМЖ. – 2001. – №9. – С.93–98.
11. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. – М.: Медицина, 2002. – 295 с.
12. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. – М.: Медицина, 2000. – 320 с.
13. Andrew R., Phillips D.I., Walker B.R. Obesity and gender influence cortisol secretion and metabolism in man. // J. Clin. Endocrin. Metab. – 1998. – V.83. – №5. – P.1806–1809.
14. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа. / Под ред. акад. РАМН И.И. Дедова. – М.: Медицина, 2000.
15. Asayama K., Hayashi K., Hayashibe H. et al. Relationships between an index of body fat distribution (based on waist and hip circumferences) and stature, and biochemical complications in obese children // International J of Obesity & Related Metabolic Disorders. – 1998. – V.22. – №12. – P.1209–1216.
16. Balen A.H. Polycystic ovary syndrome — a systemic disorder // Clin. Obstet. Gynecol. – 2003. – V.17. – №2. – P.263–274.
17. Carmina E., Lobo R.A. Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome? // Fertil. Steril. – 1999. – V.71. – P.319–322.
18. Darren L. Roberts, Caroline Dive and Andrew G. Renehan. Biological Mechanisms Linking Obesity and Cancer Risk: New Perspectives // Annual Review of Medicine. – 2010. – V.61. – P.301–316.
19. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Hormonal contraception and postmenopausal hormonal therapy. – In: IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks in Humans (ed.), IARC Monographs. – 2007. – V.72. – 660 p.
20. Akhmedkhanov A., Zeleniuch-Jacquotte A., Toniolo P. Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives // Ann. NY Acad. Sci. – 2001. – P.296–315.

Информация об авторах:

Лапина Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117152, Москва, Загородное шоссе, 18а
Телефон: (495) 952-9661

Болдина Елена Борисовна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117152, Москва, Загородное шоссе, 18а
Телефон: (495) 952-9661