

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК: 618.145-007.61+618.145-006.6]-008.6

А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.В. Юнусова, И.В. Кондакова, А.А. Буланова, Е.В. Шаншашвили

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ
КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА
У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ И РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ**
ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск

Контактная информация*Чернышова Алена Леонидовна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения гинекологии***адрес:** Томск, пер. Кооперативный, 5; **тел.** +7(913)824-60-72, +7 (3822)41-80-83**e-mail:** alacher@list.ru

Статья поступила 18.01.2013, принята к печати 01.02.2013.

Резюме

Представлена проблема метаболической коррекции гормонально-метаболических нарушений у больных ГПЭ и РЭ в сочетании с метаболическим синдромом. Можно предположить, что наряду с традиционным лечением, метаболическая коррекция, проводимая у больных с ГПЭ и РЭ на фоне метаболического синдрома, будет способствовать снижению риска последующего рецидивирования РЭ. В этом плане эффективна разработка как методов прогнозирования течения ГПЭ на фоне метаболического синдрома, так и вариантов метаболической реабилитации таких больных.

Ключевые слова: метаболическая реабилитация, рак эндометрия, гиперпластические процессы эндометрия, метаболический синдром.

A.L. Chernyshova, L.A. Kolomiets, N.V. Yunusova, I.V. Kondakova, A.A. Bulanova, E.V. Shanshashvili

**PATHOGENETIC FOUNDATION
OF METABOLIC SYNDROME CORRECTION
IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA AND ENDOMETRIAL CANCER**
Research Institute of Oncology, Tomsk

Abstract

The literature review deals with the problem of metabolic correction of hormonal-metabolic disturbances in patients with EH and EC with the evidence of metabolic syndrome. Metabolic correction together with conventional treatment in EH patients with metabolic syndrome is expected to contribute to the reduction in the risk of EC development. The development of new methods for predicting EC outcome as well as options for metabolic rehabilitation of these patients is required.

Key words: metabolic rehabilitation, endometrial cancer, endometrial hyperplasia, metabolic syndrome.

Введение

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) [26]. Заболеваемость раком эндометрия в России увеличилась в 2 раза и составляет 28,5 случая на 100 тыс. населения [27; 35]. Согласно современным представлениям метаболический синдром является независимым фактором риска развития гиперпластических процессов и рака эндометрия, что обусловлено рядом патогенетических механизмов [7]. В проведенных ранее нами исследованиях выявлено, что рак эндометрия в сочетании с метаболическим синдромом встречается в 82,6 % случаев, что согласно теории Я.В. Бохман, соответствует I патогенетическому варианту рака эндометрия (гормонозависимому) [23; 34]. Высокая частота гиперпластических процессов и рака эндометрия у женщин на фоне метаболического синдрома диктует необходимость изучения патогенетических механизмов и особенностей клинического течения заболеваний эндометрия на фоне гормонально-метаболических нарушений. Больные с ме-

таболическим синдромом, в большей степени, чем в популяции в целом, предрасположены к развитию злокачественных новообразований [15]. При этом по данным ряда авторов, риск возникновения рака эндометрия в условиях метаболического синдрома возрастает в 2–3 раза [1; 19]. Кроме того, необходимо отметить, что у больных с метаболическим синдромом повышается риск развития не только рака эндометрия, но и таких злокачественных новообразований, как гепатоцеллюлярная карцинома, рак поджелудочной железы, рак почки, рак молочной железы [38; 42–44]. При этом повышается риск возникновения первично-множественных злокачественных новообразований, прежде всего сочетание типа «несемейного» рака эндометрия с раком молочной железы, яичников, толстой кишки [6; 8].

Критерии метаболического синдрома

МС в настоящее время является актуальной медико-социальной проблемой в мире. Это обусловлено широким распространением данного симптомокомплекса в популяции [2; 14]. На I Международном конгрессе по предиабету и МС (Берлин, 2005 г.), оценивая результаты национальных исследований, австралийский ученый Поль Зиммет на-

звал МС пандемией XXI века. Предполагается, что 25–35 % населения в России, западных странах страдают от метаболического синдрома. В возрасте старше 60 лет доля лиц с МС составляет приблизительно 43 % [3; 6].

Следует также отметить, что МС является одним из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений углеводного обмена, патологии репродуктивной системы. Это приводит к тяжелым сопутствующим заболеваниям, снижению трудоспособности и сокращению продолжительности жизни больных [11; 46].

В 1998 г. рабочая группа ВОЗ составляющими компонентами МС признала следующий симптомокомплекс: висцеральное (абдоминальное) ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе или ИНСД, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушения гемостаза, гиперурикемия, микроальбуминурия.

В настоящее время понятие МС расширяется. В него стали включать гиперандрогению у женщин, гиперлептинемия, лептинорезистентность, гипертрофию миокарда, повышение уровня свободных жирных кислот в крови, синдром апноэ во сне, активизацию симпатической нервной системы, наличие оксидативного стресса, провоспалительный статус, протромботический статус: повышение содержания фибриногена в крови, увеличение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов, повышение активности ингибитора активатора плазминогена-1 (РАИ-1) [24]. В начале 90-х годов появились данные о метаболических нарушениях у женщин, страдающих СПКЯ. Речь идет о развитии гипергликемии, дислипидемии, гипертензии и связанных с ними таких заболеваний, как ИНСД и сердечно-сосудистые заболевания [31]. Причем эти заболевания у женщин с СПКЯ манифестируют в относительно молодом возрасте. В частности, было показано, что СПКЯ часто сопутствует инсулинорезистентность и как следствие – компенсаторная гиперинсулинемия независимо от массы тела [5].

Ранее существующие критерии постановки диагноза МС, предложенные ВОЗ, экспертами образовательной программы США по холестерину, Американской ассоциацией эндокринологов, несколько отличались друг от друга в перечне комплекса симптомов МС и показателях. В апреле 2005 г. IDF определила единые критерии постановки диагноза «метаболический синдром» [34]. Согласно рекомендациям IDF обязательным критерием МС является центральное (абдоминальное) ожирение (окружность талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин – у европеоидной расы) в сочетании как минимум с двумя из следующих 4 факторов:

- повышение ТГ более 1,7 ммоль/л или специфическое лечение дислипидемии;
- снижение ЛПВП менее 1,03 ммоль/л у мужчин и менее 1,29 ммоль/л у женщин или специфическое лечение;
- повышение АД: систолического (САД) более 130 мм рт. ст. или ДАД более 85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия;
- повышение глюкозы венозной плазмы натощак более 5,6 ммоль/л или ранее выявленный СД2.

Помимо исследования основных диагностических критериев, IDF consensus group рекомендует – исследование дополнительных метаболических параметров, ассоциированных с МС, включающие: оценка нарушения распределения жировой ткани (распределение общего жира, распределение цен-

трального жира, биомаркеры жировой ткани: лептин, адипонектин, содержание жира в печени); атерогенная дислипидемия (апопротеин В, не-ЛПВП, мелкие частицы липопротеидов низкой плотности), дисгликемия (ОГТТ); инсулинорезистентность (уровень инсулина/проинсулина натощак, НОМА-IR, ИР по минимальной модели Бергмана, повышенные свободных жирных кислот (натощак и при ОГТТ), М-объем (клэмп-метод)); сосудистые нарушения, связанные с повышением АД (исследование эндотелиальной дисфункции, микроальбуминурия); провоспалительный статус (повышенный С-реактивный белок, повышенные воспалительные цитокины – фактор некроза опухолей, интерлейкин 6); протромботический статус (фибринолитические факторы (тканевый активатор плазминогена и т.д.), факторы свертывания (фибриноген и т.д.). Исследование этих факторов позволит со временем модифицировать диагностические критерии МС, а также предоставит дополнительные клинические данные по различным этническим группам [18].

Манифестным звеном патогенеза метаболического синдрома, по мнению большинства исследователей, является первичная инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. Инсулинорезистентность – это снижение биологического эффекта инсулина. Развивающаяся компенсаторная гиперинсулинемия, с одной стороны, вначале поддерживает углеводный обмен в норме, с другой – индуцирует развитие метаболических, гемодинамических и органных нарушений, приводящих в итоге к возникновению сахарного диабета типа 2 и сердечно-сосудистых заболеваний. В пользу ведущей роли инсулинорезистентности в развитии метаболического синдрома и отдельных его компонентов свидетельствуют результаты популяционных исследований, проведенных в ряде стран [38; 41]. Было выявлено, что инсулинорезистентность имела у 58 % обследованных с артериальной гипертензией, у 84 % – с гипертриглицеридемией, у 42 % – с гиперхолестеринемией, у 66 % – с нарушениями к толерантности к глюкозе, у 95 % – с метаболическим синдромом. Большой толчок в развитии абдоминально-висцерального ожирения и инсулинорезистентности привносят гормональные нарушения, возникающие особенно на этапе формирования менопаузального гомеостаза. Развивающийся гормональный дисбаланс способствует накоплению жира в висцеральных депо и развитию и прогрессированию инсулинорезистентности. С увеличением общей жировой массы тела резко возрастает тканевой синтез эстрогена и его метаболитов. Причем, нарушение секреции половых гормонов сопряжено со значительным увеличением продукции гонадотропинов и выраженным дефицитом гормона роста. При абдоминальном ожирении нарушается и периферический метаболизм кортикостероидов: увеличивается метаболический клиренс кортизола. В адипоцитах сальника вследствие повышения активности 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы ускоряется превращение неактивного кортизола в кортизол, который оказывает местное действие, стимулируя адипогенез в висцеральных депо [13].

Метаболический синдром: взаимосвязь с состоянием репродуктивной системы

Известно, что жировая ткань выполняет не только традиционные физиологические функции, направленные на сохранение энергии, регуляцию теплообмена и защиту, но и является своеобразной эндокринной железой, клетки которой – адипоциты, активно секретирующие разные гормоны (леп-

тин, резистин, адипонектин и др.), и цитокины (фактор некроза опухоли, интерлейкин-6, интерлейкин-8 и др.), регулируют ряд физиологических процессов [22; 28]. Кроме того, в настоящее время ожирение рассматривается в качестве одной из основных причин нарушений функции репродуктивной системы у женщин. Роль ожирения в генезе репродуктивной дисфункции была доказана во многих исследованиях [37].

О тесной взаимосвязи количества жировой ткани и функционирования репродуктивной системы свидетельствует тот факт, что масса тела является критическим фактором, регулирующим половое развитие [9]. У девочек с ожирением наблюдается более раннее наступление первой менструации, имеется риск преждевременного полового созревания. Объем жировой ткани определяет возраст наступления первой менструации [17]. Если происходит чрезмерное уменьшение количества жировой ткани и возникает дефицит массы тела (в результате физических нагрузок или нарушения режима питания), возможно исчезновение самостоятельных менструаций, т.е. развитие аменореи [33]. Механизмы влияния жировой ткани на репродуктивную функцию в настоящее время не получили однозначной трактовки [36].

Известно, что одним из основных гормонов жировой ткани является лептин, который играет ключевую роль в гомеостазе энергии, сигнализируя головному мозгу о запасах энергии [8; 29]. У больных с ожирением отмечается повышение уровня этого гормона, которое не сопровождается развитием ожидаемого эффекта (снижением потребления пищи и увеличением затрат энергии). Так нарушение функции лептина и резистина сопряжено со значительным увеличением секреции инсулина поджелудочной железой. При этом снижается биологическое действие инсулина, развивается ИР, что ведет к развитию сахарного диабета второго типа [10]. Нарушение биосинтеза и секреции лептина, а также утрата им способности оказывать биологическое действие могут вызывать репродуктивную дисфункцию. Избыток лептина может оказывать негативное влияние на выработку гонадотропинов, в результате чего подавляется созревание доминантного фолликула в яичниках и блокируется овуляция [21].

Известно, что увеличение массы жировой ткани выше нормы на 20 % и более приводит к нарушениям функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [25]. Ожирение, особенно андроида, является одним из главных факторов риска развития яичниковой гиперандрогении, при этом более чем у 1/3 женщин может сформироваться СПКЯ. СПКЯ является основной причиной нерегулярного ритма менструаций, эндокринного бесплодия, гирсутизма, алопеции, себореи и акне, развития гиперпластических изменений в эндометрии [3]. Возникновению поликистозных яичников при ожирении, с одной стороны, может способствовать усиленное превращение эстрогенов в андрогены в стромальных клетках жировой ткани, что сопровождается возникновением гиперандрогении [20]. С другой стороны, при ожирении развиваются инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. Как известно, инсулин не только регулирует уровень глюкозы в сыворотке крови, но и оказывает многочисленные эффекты на функцию гипоталамо-яичниковой системы [45]. Под его влиянием усиливается стероидогенез в яичниках (в меньшей степени – в надпочечниках), соответственно, увеличивается продукция мужских половых гормонов. Избыточное количество инсулина, характерное для женщин с ожирением,

блокирует выработку в печени белков, связывающих половые стероидные гормоны [47]. Вследствие этого увеличивается уровень биологически активных фракций андрогенов, способных усиливать рост волос, что приводит к гирсутизму [28].

Частота нарушений менструальной функции у женщин с избыточной массой тела достигает 70 %. Основой для их формирования служат хроническая ановуляция, яичниковая гиперандрогения, часто приводящая к формированию синдрома поликистозных яичников, а развивающаяся на этом фоне гиперэстрогения – к пролиферативным процессам эндометрия [23].

В норме около 95–97 % половых стероидов находится в связанном состоянии в комплексе с глобулином, связывающим половые стероиды ПССГ [7]. В условиях гиперинсулинемии, являющейся результатом инсулинорезистентности, в печени снижается синтез белков-переносчиков гормонов, в частности ПССГ, а также белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста (ИФР). В результате в крови увеличиваются биологически доступные фракции андрогенов, в основном тестостерона, эстрадиола, ИФР, что приводит к повышению их биологического воздействия на органы и ткани [22].

Обладая сродством к рецепторам ИФР I типа, инсулин, совместно с ИФР-I, в клетках теки и стромы яичников способствует усилению ЛГ – зависимого синтеза андрогенов в яичниках, повышая активность цитохрома P-450c17a, основного регулятора андрогенеза в яичниках и надпочечниках [37]. Повышенные уровни свободного тестостерона и андростендиона, активация андрогенеза в яичниках приводят к атрезии фолликулов, способствуя развитию хронической ановуляции [34].

Помимо накопления стероидных гормонов, в жировой ткани идет активная их конверсия. Под действием ароматазы жировой ткани происходит превращение андрогенов в эстрогены, главным образом андростендиона в эстрон. Если у женщин с нормальной массой тела лишь около 1% андростендиона конвертируется в эстрон, то при ожирении его конверсия увеличивается в 10 раз [5].

Таким образом, при метаболическом синдроме, особенно при абдоминальном фенотипе ожирения, за счет повышения концентрации эстрогена и фракции биодоступного эстрадиола развивается относительная гиперэстрогения [6]. Длительная гиперэстрогения при дефиците прогестерона и отсутствии его нормальной секреторной трансформации способствует развитию пролиферативных процессов в эндометрии [10]. В то же время под воздействием повышенных концентраций эстрогена в эндометрии увеличивается экспрессия ИФР-I, а пониженный уровень связывающих белков увеличивает биодоступность этого фактора роста. Инсулин и ИФР-I способны напрямую, без участия эстрогенов, стимулировать пролиферацию эндометрия [32]. Кроме того, и ИФР-I, и эстрогены могут одновременно активировать ранние ответы некоторых онкогенов, участвующих в регуляции клеточного роста, что указывает на синергизм их действия в индукции клеточной пролиферации. Таким образом, ИФР-I поддерживает эстрогензависимую пролиферацию, а в условиях гиперэстрогении участвует в формировании пролиферативных процессов в эндометрии [23].

Рак эндометрия на фоне метаболического синдрома: факторы риска и прогноза

ГПЭ, являясь пролиферативными заболеваниями, при длительном их течении и частом реци-

дивировании, особенно в сочетании с метаболическим синдромом, могут быть фоном, на котором возможно развитие злокачественного поражения. Нами ранее был проведен анализ факторов риска развития РЭ у больных с ГПЭ на фоне метаболического синдрома с построением формулы для оценки индивидуального риска. При анализе наиболее информативных показателей, вошедших в дискриминантную модель, оказалось, что наряду с некоторыми антропометрическими параметрами (обхват талии и бедер, сагитальный диаметр) для этой группы больных значимыми оказались некоторые клинико-anamnestические параметры: возраст, возраст появления вторичных половых признаков, масса пациентки при рождении, вид вскармливания [34]. Известно, что риск развития РЭ повышается с возрастом [7], однако у больных ГПЭ с метаболическим синдромом это параметр должен интерпретироваться, по-видимому, только во взаимосвязи с другими важными известными факторами риска, так как значительная часть больных с атипичной гиперплазией эндометрия и метаболическим синдромом в репродуктивном возрасте имеет значительный риск развития РЭ, особенно при наличии бесплодия [33]. При определении факторов, формирующихся внутриутробно и создающих предрасположенность к возникновению РЭ выделяют большую массу тела при рождении, искусственное вскармливание, более поздний возраст появления вторичных половых признаков [23].

Можно предположить, что избыточные метаболические сигналы (гипергликемия, гиперинсулинемия) во время беременности являются одним из стимулов к прибавке массы на ранних этапах жизни. Принято считать, что гипергликемия у матери во время беременности приводит к гиперинсулинемии у плода. Повышение секреции инсулина является одной из причин увеличения массы новорожденного в связи с усилением липосинтеза и жиросотложения. Большая, чем в норме, масса плода сочетается, как правило, с усилением эстрогенообразования и более высокой гиперэстрогемией во время беременности, а у женщин, родившихся с массой свыше 4000 г., в возрасте 15–30 лет имеется тенденция к более высокой инсулинемии в глюкозотолерантном тесте, а в случае раннего менархе – к более высокой концентрации в крови свободного эстрадиола [8; 34]. В свою очередь известно, что гиперэстрогемия является значимым фактором риска развития РЭ [5]. Кроме того, одним из важных моментов в развитии метаболических нарушений является характер вскармливания. Искусственное вскармливание, как известно, в большинстве случаев вызывает нарушения углеводного и липидного обмена в условиях сниженного иммунитета [6]. Вошедшие в уравнение дискриминантной функции гормонально-метаболические показатели (ХС-ЛПНП, лептин, тестостерон, прогестерон, уровень гликемии натощак) демонстрируют широкий спектр соответствующих нарушений, выраженных в наибольшей степени у больных РЭ с метаболическим синдромом. Наряду с другими показателями уровень экспрессии PTEN явился значимым признаком, что согласуется с данными ряда авторов о наличии данного белка в большинстве случаев в гиперплазированном эндометрии и о постепенной утрате экспрессии этого онкосупрессора, в значительной степени блокирующего проведение сигнала с активированного рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 типа, преимущественно в эндометриодных карциномах [39].

Выявлено, что факторы, ассоциированные с метаболическим синдромом, такие как гиперинсулинемия, избыток ИФР, недостаток экспрессии белков, связывающих ИФР, гиперлептинемия, гиперлипидемия, сочетающиеся часто с гиперэстрогемией, способны оказывать модифицирующее воздействие на прогноз больных РЭ через связь с глубиной инвазии опухоли в миометрий и распространением опухоли на цервикальный канал [9; 34]. Полученные собственные данные предварительных исследований выявили, что уровень ИФР-I, основного белка связывающего ИФР (IGFBP-3) и протеиназы IGFBP-4 и -5 - RAPP-A в опухолях эндометрия достоверно выше по сравнению с гиперплазированным эндометрием с максимальными значениями показателей у больных РЭ с метаболическим синдромом. Уровень ИФР-I и RAPP-A в опухолях эндометрия зависел от экспрессии рецепторов стероидных гормонов и онкосупрессора PTEN и был значительно выше в PTEN-негативных и рецептор-положительных опухолях. Полученные данные представляют значительный интерес, поскольку PTEN подавляет антиапоптозные эффекты фосфоинозитол-3 киназа/серин-треонин протеинкиназа/Akt сигнального пути, который активируется в клетке при связывании рецептора ИФР со своими лигандами. Получены данные о взаимосвязи между уровнем основного белка, связывающего ИФР – IGFBP-3 – у больных РЭ с метаболическим синдромом и уровнем лептина, инсулина и глюкозы в сыворотке крови, что, возможно, свидетельствует о наличии регуляции внутриопухолевого уровня IGFBP-3 лептином, инсулином и глюкозой [39].

Анализ наиболее значимых факторов, вошедших в дискриминантные прогностические модели для больных РЭ с метаболическим синдромом и без метаболических нарушений, показал, что статистически значимым фактором в обеих моделях является уровень металлопротеиназы RAPP-A в опухоли. Исследования показали, данный белок обладает свойствами специфической протеиназы IGFBP-4 и -5, секретируется не только клетками трофобласта, но и обнаруживается в фолликулярной жидкости, в семенной и простатической жидкости, продуцируется стромальными клетками нормального, гиперплазированного и малигнизированного эндометрия, а также рядом опухолей эпителиального происхождения [34]. Причем в малигнизированном эндометрии уровень экспрессии RAPP-A был значительно выше по сравнению с гиперплазированным (иммуногистохимическое исследование) [23], что созвучно полученным нами данным. В тоже время результаты нашего исследования показали, что в части опухолей RAPP-A не продуцируется. В плане прогноза в обеих группах высокий уровень RAPP-A в опухоли ассоциировался с неблагоприятным прогнозом. Учитывая полученные результаты и имеющиеся данные литературы можно предположить, что больные с ГПЭ и РЭ с метаболическим синдромом имеют собственные факторы прогноза, отличные от общей группы больных и ассоциированные с системой инсулиноподобных факторов роста.

Современные методы коррекции метаболического синдрома у больных с гиперпластическими процессами эндометрия

Известно, что риск опухолевой трансформации ГПЭ возрастает в 7–9 раз при различных метаболических нарушениях гормонального обмена в

организме [32]. Вместе с тем нет единой точки зрения на вопрос, каким образом рассматривать в данном контексте метаболический синдром – как один из многих известных модифицирующих факторов риска или как фундамент (основа), на котором формируются ГПЭ, которые при определенных условиях переходят в рак. Традиционные методы лечения ГПЭ, в том числе и ГПЭ на фоне метаболического синдрома не включают коррекцию метаболических нарушений [31]. Однако имеются примеры регрессии атипичной эндометриальной гиперплазии, резистентной к прогестинам, у больных в сочетании с диабетом, инсулинорезистентностью, синдромом поликистозных яичников и бесплодием при терапии метформином или метформином в сочетании с оральными контрацептивами [23]. Можно предположить, что метаболическая коррекция гормонально-метаболических нарушений у больных ГПЭ в сочетании с метаболическим синдромом и высоким риском развития РЭ будет способствовать снижению риска развития РЭ. В этом плане эффективна разработка как методов прогнозирования течения ГПЭ на фоне метаболического синдрома, так и вариантов метаболической реабилитации таких больных.

**Современные подходы
к метаболической реабилитации больных
раком эндометрия**

Возможность лечения и коррекции метаболического синдрома (а так же отдельных составляющих этого синдрома) представлена во многих исследованиях. В коррекции метаболического синдрома важное место занимает изменение образа жизни – соблюдение диеты и выполнение умеренных физических упражнений. В литературе имеются данные трех крупных исследований (Da Qing study, 2008; DPP, 2009; FDP, 2005), которые показали, что изменение образа жизни у лиц с метаболическими нарушениями в течение 3 лет снижает риск развития осложнений МС почти на 58 % [3]. Доказано, что систематическое соблюдение диеты и выполнение физической нагрузки (снижение массы тела на 5 %, ограничение жиров в суточном рационе и насыщенных жирных кислот, увеличение доли приема клетчатки, физическая нагрузка не менее 30 мин в день) с продолжительностью не менее 3–6 мес приводит к достоверному снижению массы тела на 11%, окружности талии – на 9%, уровня холестерина ЛПНП – на 13% и триглицеридов – на 24%; это сочетается с улучшением инсулиночувствительности – на 15% [4].

Но несмотря на то, что в последние годы существенно изменились принципы лечения метаболического синдрома, ни один из многочисленных предлагаемых способов терапии не обеспечивает длительного успеха [4,12]. По крайней мере, не менее чем у 90% пациенток исходная масса тела восстанавливается в течение первого года после окончания диетотерапии [18]. Именно поэтому в литературе данное обстоятельство называется «weight cycling» (круговорот веса тела) [30]. В лечении основного компонента МС – ожирения наиболее эффективным способом является сочетание диетотерапии, повышение физической нагрузки и поведенческой терапии, при условии длительного наблюдения и поддержки со стороны медицинских работников [40].

В этом плане весьма перспективными средствами лечения метаболического синдрома представляются диеты, в которых делается акцент на полезных для здоровья продуктах, в частности дие-

ты DASH и средиземноморская. Эти диеты богаты фруктами, овощами и клетчаткой, содержат мало насыщенных жиров и могут включать много мононенасыщенных жиров. В рамках программ по снижению веса такой рацион позволит устранить многие факторы риска метаболического синдрома, включая инсулинорезистентность и воспаление. Хороший положительный эффект имеется при присоединении физических нагрузок, который обусловлен повышением чувствительности к инсулину, снижением уровня глюкозы в крови. При этом доказано, что улучшение чувствительности к инсулину зависит от степени физических нагрузок: чем выше эти нагрузки, тем больше эффект. Кроме того, выявлено, что физическая активность, даже в отсутствие снижения веса, способствует уменьшению жировых отложений в клетчатке внутренних органов и в подкожной клетчатке живота. Важным моментом является необходимость индивидуального подхода к выбору объема (частота, длительность по времени) и типа (статический, динамический) физических упражнений.

Отмечается, что наиболее значимым медицинским последствием ожирения является сахарный диабет второго типа, так как ожирение является важнейшим среди ведущих факторов риска развития сахарного диабета [14].

При этом следует отметить определенные особенности метаболического синдрома у больных РЭ. Больные РЭ – соматически отягощенный контингент больных с длительным анамнезом по гипертонической болезни и сахарному диабету. Причем более 40 % больных РЭ получают, как правило, до установки основного диагноза систематическую антигипертензивную терапию, а 14 % – антидиабетическое лечение [18]. Частота встречаемости диабета у всех больных РЭ по данным литературы составила от 1,3 до 22 %, причем отмечается, что при проведении теста на толерантность глюкозе у 72 % больных РЭ выявляется нарушения толерантности к глюкозе, что созвучно и нашим собственным данным [19]. Закономерно, что у больных РЭ в сочетании с метаболическим синдромом эти нарушения выявляются еще чаще, причем нарушение толерантности к глюкозе превалирует.

В этом аспекте необходимо отметить многочисленные многоцентровые исследования по предупреждению развития сахарного диабета второго типа у больных с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе, в абсолютном большинстве которых было показано, что интенсивное изменение стиля жизни (диетотерапия, повышение физической активности) или изменение стиля жизни в сочетании некоторыми антидиабетическими и весоредуцирующими препаратами (метформин, акарбоза, троглитазон, орлистат) при их длительном использовании (не менее года) более чем на 25 % снижает риск возникновения сахарного диабета 2 типа и даже смертность от осложнений диабета. Причем четко показано, что средством повышения действенности лечения ожирения является фармакотерапия, которая помогает более интенсивно снижать массу тела, предотвращает развитие рецидивов, улучшает метаболические показатели и закрепляет приверженность больных лечению [32].

В ряде исследований показано, что возможна коррекция метаболических нарушений в составе комплексной терапии как у больных ГПЭ в плане профилактики РЭ, так и у больных РЭ в плане повышения качества жизни и снижения неассоциированной с основным заболеванием летальности. Уникальной осо-

бенностью РЭ является то, что эти больные как правило страдают ожирением, ожирение явилось значимым фактором риска развития РЭ у этих больных и эти больные как правило не предпринимают никаких усилий по изменению стиля жизни и борьбой с ожирением после установки диагноза. Показано, что интервенционные программы по изменению образа жизни (гипокалорийная диета, физические нагрузки, формирование ограничительного типа пищевого поведения) у больных РЭ с ожирением возможны и достаточно эффективны, высока приверженность больных такому лечению [16]. Интересно отметить, что даже у значительной части соматически здоровых женщин с ожирением имеются психо-эмоциональные нарушения (тревога, депрессии, тревожно-депрессивные нарушения, ипохондрия) и нарушение пищевого поведения [30]. У больных РЭ с ожирением, ведущих обычный для себя образ жизни после проведенного лечения, качество жизни обычно не страдает, однако со временем статистически значимо по сравнению с больными РЭ, изменившими стиль жизни (питание, физические нагрузки), возрастает количество депрессий [24]. Результаты 12-месячного рандомизированного интервенционного исследования по изменению стиля жизни у тучных больных РЭ I–II стадии показали, что хотя в целом данная интервенция не влияла на глобальное качество жизни, однако у похудевших пациентов статистически значимо повысилась самоэффективность (психологический термин, означающий убеждение человека, что в сложных ситуациях он сможет действовать активно, вера в эффективность собственных действий), эмоциональное здоровье, изменился тип пищевого поведения с преобладанием самоограничительного варианта. Однако у успешно похудевших больных РЭ частота эпизодов дисингибирования (растормаживания) – т.е. количество эпизодов потери контроля над питанием вследствие дисингибиторов (стресс, изменение настроения, алкоголь) была выше, чем у пациентов, набравших вес, что диктует необходимость пристального изучения данного феномена [21].

Известно еще одно исследование по изучению ассоциации качества жизни у больных РЭ в зависимости от индекса массы тела и уровня физической нагрузки (физических упражнений). Выявлено, что женщины, регулярно встречающиеся со специалистами здравоохранения по вопросам снижения веса, выполнения физических упражнений по сравнению с женщинами, не получающими такой помощи, имеют более высокий уровень качества жизни. Многофакторный регрессионный анализ выявил, что у больных РЭ как уровень выполнения физических упражнений, так и значения индекса массы тела явились факторами, ассоциированными с качеством жизни [47]. Результаты данных исследований наглядно демонстрируют существенную роль врача-онкогинеколога и врача-психотерапевта (психиатра) в формировании мотивации и повышении приверженности и в целом эффективности данного вида метаболической реабилитации больных РЭ с метаболическим синдромом.

Как ранее было отмечено, рациональная фармакотерапия помогает более интенсивно снижать массу тела, предотвращает развитие рецидивов, улучшает метаболические показатели и закрепляет приверженность больных лечению. В данном аспекте необходимо отметить исследования L.A. Cantrell et al. (2010), где показано, что известный антидиабетический препарат метформин ингибирует пролиферацию в клеточных линиях РЭ ECC-1 и Ishikawa за счет активации аденозинмонофосфатазы и ингибирования mTOR сигнального пути.

Недавно были представлены новые аспекты метформина, который, кроме своего мягкого гипогликемического действия, снижает выраженность гиперинсулинемии, облегчает высвобождение инсулина из бета-клеток поджелудочной железы, увеличивает экспрессию инсулиновых рецепторов на адипоцитах, уменьшает пролиферацию эндотелиоцитов, гладкой мускулатуры и фибробластов в условиях гипоксии [18]. На клиническом материале в исследованиях Л.М. Берштейн с соавт. (2004) показано, что больные РЭ с высоко- и умереннодифференцированными опухолями имели статистически более высокий уровень инсулина и С-пептида в сыворотке крови по сравнению больными с низкодифференцированными и неэндометриоидными опухолями. Кроме того, уровень инсулинемии позитивно коррелировал со стадией заболевания только в группе высоко- и умереннодифференцированных опухолей. У части больных РЭ гиперинсулинемия и инсулинорезистентность ассоциировалась с агрессивным течением заболевания, но это не являлось результатом повреждения ДНК, что, по-видимому, позволяет предположить эффективность антидиабетических препаратов, глитазонов и статинов в лечении этой категории больных [8].

В настоящее время одобрены два лекарственных препарата для длительного лечения ожирения: сибутрамин и орлистат. Сибутрамин относится к ингибиторам обратного захвата норадреналина и серотонина. Нормализует уровень углеводов и липидов в крови в соответствии со степенью снижения веса. Орлистат – ингибитор панкреатической липазы, снижает всасывание поступающих с пищей жиров на 30 % и приводит к снижению уровня глюкозы и артериального давления в соответствии со степенью снижения веса, при этом уровень липидов снижается сильнее, вероятнее всего из-за уменьшения всасывания жиров. Что касается методов хирургического лечения ожирения, то в настоящее время это один из самых распространенных и эффективных методов лечения. Выделяют два основных метода: уменьшение объема желудка (наиболее распространенная из них – бандажирование желудка), и те, которые в дополнение к этому снижают всасывание питательных веществ в кишечнике (гастрошунтирование). Наряду с вышеперечисленными методами достаточно эффективными показали себя такие методы, как вертикальная гастропластика или билеопанкреатическое шунтирование (с выключением двенадцатиперстной кишки или без него) [15].

Таким образом, гиперпластические процессы и рак эндометрия на фоне метаболического синдрома являются важной медицинской и социальной проблемой. Метаболическая коррекция гормонально-метаболических нарушений у больных ГПЭ с высоким риском развития РЭ будет способствовать снижению риска злокачественной трансформации, что определяет необходимость дальнейшей разработки как методов прогнозирования течения ГПЭ на фоне метаболического синдрома, так и вариантов метаболической реабилитации таких больных. Метаболическая реабилитация больных РЭ, это, прежде всего, изменение стиля жизни в сочетании с рациональной фармакотерапией, которая позволит улучшить качество жизни этой категории больных, а также повысить показатели выживаемости вследствие снижения выраженности сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и ее осложнений, минимизации проявлений поздних сосудистых осложнений, сахарного диабета и снижения риска развития полинеоплазий.

Литература

1. Александровский Я.А. Молекулярные механизмы взаимовлияния патологических процессов при совместном протекании сахарного диабета и рака. Научные и клинические аспекты // Биохимия. – 2002. – Т. 67, № 12. – С. 1611–31.
2. Анцифиров М. Б. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа / Под ред. академика РАМН И.И. Дедова. – М., 2000. – С. 53–61.
3. Артымук Н. В., Гуляева Л.Ф., Иленко Е.В. и др. Молекулярно-генетические аспекты рака эндометрия у женщин с нейроэндокринными нарушениями // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – Приложение №1. – С. 5–8.
4. Баринов В.В. Мировые стандарты и результаты лечения рака эндометрия // Матер. V ежегодной Российской онкол. конференции. – М., 2002. – С. 82–3.
5. Берштейн Л.М., Чернобровкина А.Е., Гамаюнова В.Б. и др. Активность ароматазы, тканевое содержание эстрогенов и особенности течения рака тела матки // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49, № 1. – С. 55–9.
6. Берштейн Л.М. Возраст, факторы внешней среды и гормональный канцерогенез // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47, № 2. – С. 148–53.
7. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. – СПб.: Наука, 2000. – 199 с.
8. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы. – СПб: Наука, 2004. – 340 с.
9. Берштейн Л.М. Современная эндокринология гормонозависимых опухолей // Вопр. онкол. – 2002. – Т. 48, №4. – С. 496–503.
10. Берштейн, Л.М. Эпидемиология, патогенез и пути профилактики рака эндометрия: стабильность или эволюция? // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 1–8.
11. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // РМЖ. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 56–62.
12. Бутрова С.А. Лечение ожирения: рекомендации для врачей. – М.: Медицина, 2002. – 21 с.
13. Вайнтрауб Б.Д. Молекулярная эндокринология. Фундаментальные исследования и их отражение в клинике. – М.: Медицина, 2003. – С. 191–233.
14. Васильев Д.А., Семенова Н.В., Берштейн Л.М. Сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе и злокачественные образования: степень риска и меры воздействия // Росс. онкол. журн. – 2007. – № 3. – С. 25–8.
15. Глазкова О.Л., Топольская И.В., Подзолкова Н.М. Динамика метаболического синдрома у больных с железисто-кистозной гиперплазией эндометрия на фоне гормональной терапии. – Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Сб. науч. матер. Под ред. В.И.Кулакова, В.Н.Серова. – 2002. – 1(1). – С. 146–7.
16. Давыдов М.И., Кузнецов В.В., Нечушкина В.М. Лекции по онкогинекологии. – М.: «Медпресс-информ», 2009. – 427 с.
17. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения // Ожирение и метаболизм. – 2004. – 1. – С. 3–9.
18. Заднионченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю., Порывкина О.Н. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы // Consillium Medicum. – 2005. – Т. 7, № 9. – С. 725–33.
19. Квачевская, Ю.О. Особенности рака эндометрия при синдроме инсулинорезистентности. Дисс. ... канд. мед. наук. – СПб, 2000. – 162 с.
20. Киселев В.И., Мужейник Е.Л. Роль метаболитов эстрогенов в канцерогенезе репродуктивных органов // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 3. – С. 1–4.
21. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В. Метаболический синдром: принципы лечения // Рус. мед. журн. – 2005. – Т. 13, № 7. – С. 451–8.
22. Коломиец Л.А., Чернышова А.Л., Крицкая Н.Г., Бочкарева Н.В. Клинико-морфо-биохимические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия. – Томск: НТЛ, 2003. – 114 с.
23. Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В., Чернышова А.Л. и др. Рак эндометрия и метаболический синдром. Томск: Изд-во «Иван Федоров», 2010. – 226 с.
24. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д. Факторы риска возникновения злокачественных новообразований органов репродуктивной системы женщин // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49, № 4. – С. 496–501.
25. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. – М., 2001. – 247 с.
26. Мерабишвили В.М., Сафронникова Н.Р. Злокачественные новообразования женских половых органов (заболеваемость) // Матер. IX Всероссийской конференции онкологов «Гормонозависимые опухоли». – СПб, 2002. – 518 с.
27. Никанорова Л.В., Попова А.А., Ковалев Б.Н., Старинский В.В. Рак тела матки (основные статистические показатели) // Матер. IX Всероссийской конференции онкологов «Гормонозависимые опухоли». – СПб, 2002. – 518 с.
28. Никитина В.П. Состояние эндокринной системы у больных раком тела матки. Автореферат дисс. ... д-ра мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2005. – 26с.
29. Панков Ю.А. Революционные перемены в эндокринологии // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т. 51, № 6. – С. 3–8.
30. Петунина Н.А. Современные подходы к лечению ожирения // Гинекология. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 32–5.
31. Соколова Е.И., Миронова Е.К., Зыкова А.А. Гормональная дезинтеграция при метаболическом синдроме // Клиническая медицина. – 2008. – № 2. – С. 52–7.

32. Топольская И.В. Дифференцированная гормональная терапия гиперпластических процессов эндометрия у больных с метаболическим синдромом. – Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2002. – 142с.
33. Цаллагова Е.В., Прилепская В.Н. Роль снижения избыточной массы тела в восстановлении функции репродуктивной системы женщины // Гинекология. – 2005. – Т. 1, № 7. – С. 51–3.
34. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В. Рак эндометрия у больных с метаболическим синдромом. – Издано LAP LAMBERT Academic Publishing. 2011-08-26. – ISBN-13 : 978-3-8454-3012-6. – 265с.
35. Чиссов В.И., Старинский В.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2007 г. – М., 2008. – 176 с.
36. Alcazar J.L., Galan M.J., Jurado M., Lopez-Garcia G. Intratumoral blood flow analysis in endometrial carcinoma: correlation with tumor characteristics and rise for recurrence // Gynecol. Oncol. – 2002. – 84. – P. 245–51.
37. Burroughs K.D., Dunn S.E., Barrett L.C., Taylor J.A. Insulin-like growth factor I: a key regulator of human cancer risk // J. Nat. Cancer Inst – 1999. – 91. – P. 579–81.
38. Cannata D., Fierz Y., Vijayakumar A., LeRoith D. Type 2 diabetes and cancer: what is the connection? // Mt Sinai J Med. – 2010. – 77(2). – P. 197–213.
39. Horn L.C., Schmidt D. Recommendations for the oncologic pathology report and morphologic factors associated with prognosis in endometrial carcinoma // Zentral. Gynecol. – 2002. – 124. – P. 36–44.
40. Kalli K.R., Chen B.K., Bale L.K. et al. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) expression and insulin-like growth factor binding protein-4 protease activity in normal and malignant ovarian surface epithelial cells. // Int.J. Cancer. -2004/-Vol.110(5).-P.633-640.
41. Kuramoto H., Jobo T., Ohkawara S. et al. Endometrial carcinoma: one disease? // Endometr. Cancer. – 2000. – 10. – P. 69–70.
42. Larsson S.C., Wolk A. Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies // Diabetologia. – 2011. – 54(5). – P. 1013–8.
43. Larsson S.C., Mantzoros C.S., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis // International Journal of Cancer. – 2007. – 121(4). – P. 856–862.
44. Li D., Tang H., Hassan M.M. et al. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies // Cancer Causes and Control. – 2011. – 22(2). – P. 189–97.
45. Session R., Kalli K.R., Tummon I.S. et al. Treatment of atypical endometrial hyperplasia with aninsulin-sensitizing agent // Gynecol Endocrinol. – 2003. – 17. – P. 405–7.
46. Wang C., Wang X., Gong G. et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // International Journal of Cancer. – 2011. – 7(6). – P. 1639–48.
47. Yamada K., Araki M. Tumor suppressor PTEN: modulator of cell signaling, growth, migration and apoptosis // J. of cell science. – 2001. – 114. – P. 2375–82

Список сокращений

ГПЭ
ДАД
МС
ИНСД
РЭ
МС
СПКЯ
ТГ
ЛПВП
ИР
ПССГ
ИФР
ЛГ
ЕН
ЕС
IDF

гиперпластическими процессами
диастолическое артериальное давление
метаболический синдром
инсулин независимый сахарный диабет
раком эндометрия
Метаболический синдром
синдром поликистозных яичников
триглицеридов
липопротеидов высокой плотности
инсулинорезистентность
половые стероиды связывающие глобулин
инсулиноподобных факторов роста
лютеинизирующего гормона
endometrial hyperplasia
endometrial cancer
International Diabetes Federation