

УДК 618.14-007.61:611.664:611-018.26

**Н.Ю. Вороненко**

*Национальная медицинская академия последипломного образования  
им. П.Л. Шупика, г. Киев*

## **ВЛИЯНИЕ ДИСФУНКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ НА РАЗВИТИЕ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ**

Рассматриваются вопросы этиопатогенеза метаболического синдрома (МС). Показано, что при МС наблюдается нарушение секреции некоторых адипоцитокинов, а также раскрыты возможные механизмы взаимосвязи МС с развитием гиперпластических процессов эндометрия. Приведены пороговые величины концентраций таких адипокинов как адипонектин и лептин, а также гормона инсулина, увеличивающих риск развития гиперплазии эндометрия.

**Ключевые слова:** *метаболический синдром, ожирение, адипоцитокины, гиперплазия эндометрия.*

За последние годы частота гиперпластических процессов эндометрия во многих странах мира, в том числе и в Украине, значительно возросла [1]. Учитывая высокую вероятность малигнизации таких гиперплазий, особенно значимую для женщин в периоде менопаузального перехода, актуальность изучения этой проблемы несомненна. Согласно долгосрочному прогнозу ВОЗ [2], уже через несколько лет рак эндометрия может занять лидирующее место в структуре женской онкологической заболеваемости. Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) приблизительно в 50 % случаев прогрессируют в злокачественную патологию с наступлением пери- и постменопаузы. Такая вероятность во многом зависит от степени выраженности гиперпролиферации в эндометрии, что обусловливается наличием дисгормональных и метаболических нарушений [3, 4].

Ярким примером тяжелого метаболического дисбаланса может служить метаболический синдром (МС). В современном представлении МС представляет собой набор кардиометаболических факторов риска, включающих ожирение, резистентность к инсулину, артериальную гипертензию и дислипидемию [5–9]. На сегодняшний день ос-

новной концепцией этого синдрома является понятие о кластере компонент, связанных с повышенным риском развития сахарного диабета второго типа и сердечно-сосудистых заболеваний [10–13]. Независимо от определения МС, результаты многочисленных исследований, основанных на оценке численности населения, свидетельствуют о том, что около 100 млн человек в мире имеют МС. Это состояние характеризуется наличием резистентности к инсулину, что, предположительно, является соединительным звеном между снижением физической активности и развитием МС [14–16].

Согласно критериям Международной федерации диабета [10, 17], для постановки диагноза МС необходимо наличие основного критерия – абдоминального ожирения, а также двух из трех следующих: артериальной гипертензии; гипергликемии; дислипидемии.

Для МС характерным является андронидный тип ожирения, формирующийся вследствие большого количества рецепторов к кортизолу и незначительной экспрессии инсулиновых рецепторов на адипоцитах висцеральной жировой ткани [8, 13, 18]. В результате наблюдаемых при МС гиперкортицизма, инсулинорезистентности и гиперандрогении

© Н.Ю. Вороненко, 2013

происходит увеличение адипоцитов в объеме, что, в свою очередь, еще больше способствует уменьшению плотности инсулиновых рецепторов на поверхности адипоцитов, увеличивая инсулинорезистентность и замыкая «порочный круг» [19, 20].

В адипоцитах происходит синтез биологически активных веществ – адипоцитокинов, например, липокалина, резистина, ретинол-связывающего протеина-4, адипонектина и лептина, которые носят название адипокины.

Липокалин-2 (ЛКН2) является недавно открытым адипокином, который влияет на метаболизм глюкозы и чувствительность к инсулину. Липокалины представляют собой класс протеинов, которые транспортируют различные молекулы, такие как, например, ретинол, жирные кислоты и стероиды. Именно связи с этими веществами и определяют биологическую активность липокалинов [21, 22]. Некоторые исследования показывают, что сывороточные уровни ЛКН2 значительно повышены у больных ожирением животных и у людей с сахарным диабетом II типа [23].

В других работах установлено, что, наоборот, ЛКН2 является антагонистом эффектов, которые оказывает на адипоциты и макрофаги фактор некроза опухолей- $\alpha$ . При этом снижение уровня этого адипокина может выключать защитный механизм против воспалительного процесса [22]. Таким образом, несмотря на то что ЛКН2 считается адипоцитокином, непосредственно связанным с воспалением, биологическая роль этой молекулы требует более глубокого дальнейшего изучения.

Ретинол-связывающий протеин-4 (РСП-4) тоже относится к семейству липокалинов и является специфическим переносчиком ретинола (витамина А). РСП-4 секретируется преимущественно в адипоцитах и клетках печени и кодируется геном РСП-4, локализованным в хромосоме 10q23-q24. Повышенные сывороточные уровни РСП-4 наблюдаются у людей с ожирением, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом II типа, а также при других инсулинорезистентных состояниях: неалкогольной жировой болезни печени и МС [18, 24, 25].

Известно, что ретинол (лиганд для РСП-4) патофизиологически связан с функционированием  $\beta$ -клеток. РСП циркулирует в крови

в комплексе с транстретином – транспортным протеином тироксина. Исследованиями последних лет установлено, что транстретин существует как функциональный компонент стимуляции секреции панкреатических  $\beta$ -клеток. А присоединение РСП к рецептору ингибируется транстретином. Поэтому возможно, что повышенные сывороточные уровни РСП-4 предупреждают усиление стимулирующего эффекта транстретина на секреторную функцию  $\beta$ -клеток [17, 19]. Однако, несмотря на значительные научные достижения в изучении биологических эффектов адипоцитокинов, механизмы, которые могут влиять на инсулинорезистентность при изменении уровня РСП-4, еще недостаточно выяснены.

Резистин, также известный как специфический для жировой ткани секреторный фактор (adipose tissue-specific secretory factor – ADSF), представляет собой богатый цистеином, полученный из жировой ткани пептидный гормон, который у человека кодируется геном RETN [26]. После идентификации резистина как адипокина в 2001 году [13], роль и значение этой молекулы активно изучается. Резистин секретируется зрелыми адипоцитами пропорционально уровню ожирения и противодействует инсулин-опосредованному поглощению глюкозы инсулин-чувствительными клетками у мышей. Введение диким мышам препарата рекомбинантного резистина приводило к инсулинорезистентности, тогда как введение анти-резистиновых антител повышало чувствительность к инсулину у животных с ожирением и резистентностью к инсулину [8]. Однако на аминокислотном уровне человеческий резистин лишь на 59 % гомологичен мышинной молекуле резистина. Кроме того, в отличие от мышинного, человеческий резистин экспрессируется в меньшей степени в адипоцитах и в большей степени в циркулирующих моноцитах крови. Поэтому на сегодняшний день остаются недостаточно изученными взаимосвязи между сывороточными концентрациями резистина и маркерами инсулинорезистентности и МС.

Адипонектин является полипептидным гормоном, количество которого в организме обратно пропорционально объему жировой ткани [10, 27]. Адипонектин можно назвать протектором организма человека от развития

МС, так как этот адипокин имеет противовоспалительные свойства, повышает чувствительность к инсулину, снижая экспрессию эндотелиальных молекул адгезии и, таким образом, предотвращая развитие атеросклероза [9, 11, 28, 29]. При этом в условиях увеличения адипоцита в объеме концентрация адипонектина снижается, вызывая развитие МС.

Механизм действия лептина заключается в его влиянии на гипоталамические рецепторы головного мозга. Этот адипокин угнетает эффекты потенциальных стимуляторов аппетита (нейропептида Y, анандамида), стимулируя супрессор аппетита (нейрональный синтез  $\alpha$ -меланоцит-стимулирующего гормона) [11, 30]. Тем самым достигается длительное подавление аппетита. Недостаток лептина или его рецепторов приводит к неконтролируемому потреблению пищи и, соответственно, к развитию ожирения. Известно два основных сигнализатора ожирения – лептин и инсулин [8, 30]. Однако у больных ожирением людей определяется повышение уровня этого лептина в десятки раз. Это объясняется тем, что такие больные резистентны к эффектам лептина. Так, например, пациенты с сахарным диабетом II типа резистентны к эффектам инсулина. Согласно современным представлениям, лептин не только является центральным регулятором массы жировой ткани, но и участвует в индукции инсулинорезистентности путем периферических механизмов.

Недавно было обнаружено, что уровень адипонектина, независимо от наличия отрицательной корреляционной связи с инсулинорезистентностью, имеет еще и обратную зависимость с развитием доброкачественной патологии молочных желез [30].

Другие эпидемиологические данные показывают, что лептин не только участвует в провоспалительных реакциях, но и может стимулировать клеточный рост [21, 24, 30]. Тем самым может объясняться патогенетический путь влияния ожирения на риск развития рака. Бесспорно, существует необходимость проведения более глубоких исследований для прояснения механизмов, лежащих в основе действия адипоцитокинов, и их потенциальной роли в канцерогенезе.

Целью исследования стало изучение влияния некоторых адипоцитокинов на развитие ГПЭ у женщин репродуктивного возраста с МС.

**Материал и методы.** Исследование проводилось на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО им. П.Л. Шупика, в поликлиническом отделении ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», а также на базе гинекологических отделений Киевского городского эндокринологического центра (до 2008 г. – Киевской городской клинической больницы № 16).

На I этапе было проведено комплексное клиническое обследование состояния репродуктивного здоровья у 750 женщин с МС (по 250 женщин разных возрастных групп с МС). В результате скрининга была выявлена структура нарушений репродуктивной системы в каждом возрастном периоде. Скрининг контрольной группы пациенток без метаболического синдрома проводили у 150 женщин репродуктивного возраста.

Для изучения состояния репродуктивной системы проводили гинекологическое обследование с общепринятыми методиками с учетом дня менструального цикла. Всем женщинам осуществлялось ультразвуковое исследование гениталий (матки, эндометрия, придатков) на ультразвуковом аппарате ATL 1600 (PHILIPS, производства США) с применением вагинального (с переменной частотой 4,0–7,5 мГц) трансдьюсера. Исследования проводили динамично в фолликулярной и лютеиновой фазах менструального цикла или в любой день цикла в условиях олиго-/аменореи.

Для своевременного выявления ГПЭ и их правильной клинической интерпретации и установления гормонозависимости гиперпластического процесса нами применялась этапность в использовании современных высокоинформативных методик.

Для ранней диагностики ГПЭ мы использовали трансвагинальное ультразвуковое исследование, в ходе которого оценивали толщину эндометрия, однородность структуры, особенности эхогенности и контуров М-эха (табл. 1).

Основным ультразвуковым критерием ГПЭ в репродуктивном периоде мы считали увеличение его толщины более 16 мм [4].

Согласно протоколу, утвержденному приказом МЗ Украины от 31.12.04 № 676, всем женщинам с ГПЭ удаляли измененный эндо-

Таблица 1. Ультразвуковые признаки разных видов патологии эндометрия

Виды патологии эндометрия	Ультразвуковые признаки				
	структура	включения	звукпроводимость	внешний контур М-эхо	рельеф плотности
Простая гиперплазия	Неоднородная +	Мелкие множественные эхопозитивные	Повышена	Ровный	Неизменен
Комплексная гиперплазия	Неоднородная ++	Мелкие множественные эхонегативные	Незначительно повышена	Ровный	Неизменен
Полипы	Неоднородная +++	Разной плотности и размеров	Средняя или резко повышена	Округлые образования разного диаметра	Деформирован
Атипичная гиперплазия	Преимущественно неоднородная	Мелкие эхопозитивные и эхонегативные	Повышена	Преимущественно неровный, иногда отсутствие границы с миометрием	Неизменен или деформирован

метрий с последующим морфологическим исследованием.

Удаление гиперплазированных тканей эндометрия выполнялось нами у женщин раннего и активного репродуктивного возраста преимущественно методом вакуумной аспирации с помощью аспиратора «Биомед 7С» (Украина) с использованием адаптеров и гибких канюль Кармана. Данный аспирационный метод позволяет снизить количество осложнений за счет уменьшения травматического воздействия вакуума на базальный слой эндометрия по сравнению с кюретажем, а использование одноразовых канюль – предотвратить инфекционные осложнения. У женщин позднего репродуктивного возраста предпочтение отдавалось применению традиционного кюретажа полости матки. Всем пациенткам применяли гистероскопический визуальный контроль состояния полости матки с применением при необходимости прицельной биопсии. Эндоскопические процедуры выполняли на офисном операционном гистероскопе «Karl Storz» (Германия).

В ходе нашего исследования мы не применяли Пайпель-биопсию, несмотря на ее низкую травматичность, вследствие ограниченной точности диагностики ГПЭ, особенно в случаях с фокусной локализацией патологии, а также в связи с отсутствием лечебного эффекта ее применения [31].

Детализация дальнейшей тактики выполнялась в зависимости от вида патологии эндометрия. Для установления патоморфоло-

гического варианта ГПЭ использовали современную классификацию гиперплазии эндометрия, разработанную и утвержденную ВОЗ в 1994 г. [32], согласно которой выделяют:

- простую и комплексную атипичную ГЭ;
- простую и комплексную атипичную ГЭ;
- аденокарциному.

На втором этапе исследования для углубленного изучения были сформированы две группы: основная, состоящая 35 женщин репродуктивного возраста с МС, и контрольная, в состав которой входили 54 здоровых пациентки репродуктивного возраста.

Особенности состояния аутокринно-паракринной системы жировой ткани определяли по содержанию адипоцитокинов (лептина, адипонектина, ретинол-связывающего протеина-4, липокалина-2) в сыворотке крови как маркеров МС иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирм DSL и DRG (USA), а также фирмы IBL (Japan). Уровень инсулина также определяли иммуноферментным методом ELISA с использованием тест-системы фирмы DRG (USA). Оптическую плотность определяли на фотометре MSR-1000 (Syntron, USA, 1995).

Эндокринологические исследования проведены в лаборатории эндокринологии с группой биохимии ГУ «Институт ПАГ АМН Украины» (зав. лабораторией – д-р. мед. наук., профессор З.Б. Хоминская).

Полученные цифровые данные обрабатывали с использованием программ Excel Microsoft Office 2003 и лицензионной версии

Stata 12 с применением методов вариационной статистики. Анализ сопоставимости распределений качественных признаков в группах проводили с использованием критерия ч-квадрат. Сравнение количественных параметров базировалось на предварительной оценке нормальности распределения данных по критерию Шапиро–Уилка. Для сравнения показателей с нормальным характером распределения использовали t-критерий Стьюдента. При отклонении исходных характеристик от параметров нормального распределения использовали непараметрические критерии Манна–Уитни для попарного сравнения и Краскелла–Уоллиса при одновременном сравнении больше двух групп. Статистическую значимость различий оценивали на уровне не ниже 95 % (риск ошибки  $p < 0,05$ ). Оценку характера связи между показателями проводили с помощью ранговых коэффициентов корреляции. Для прогностической оценки риска развития клинической патологии и определения пороговых уровней показателей применяли ROC-анализ с оценкой чувствительности, специфичности и прогностической эффективности пороговых значений.

**Результаты и их обсуждение.** На I этапе исследования нами проведено комплексное клиническое обследование состояния репродуктивного здоровья 750 женщин с МС в возрасте от 18 до 44 лет. Согласно задачам исследования, было сформировано три клинических группы женщин (по 250 человек в каждой). При этом в первую группу вошли пациентки раннего репродуктивного возраста (18–24 года), ко второй относились пациентки активного репродуктивного возраста (25–34 года), а третью группу составили женщины позднего репродуктивного возраста (35–42 года).

Результаты исследования показали, что у пациенток с МС существенно чаще наблюдаются нарушения менструального цикла (табл. 2), а именно: аменорея диагностировалась у 213 (28,3 %) женщин с МС (у 4,7 % у женщин группы контроля,  $p < 0,05$ ), на дисфункциональные маточные кровотечения жаловалась 361 (48,3 %) пациентка с МС (17,3 % женщин без нарушений соматического состояния,  $p < 0,05$ ).

Согласно результатам наших исследований, у 594 (79,2 %) пациенток с МС был по-

ставлен диагноз СПКЯ (табл. 2), по критериям, принятым на Роттердамском консенсусе в 2003 году и у 17 (11,3 %) пациенток без МС соответственно ( $p = 0,011$ ). Также обращает на себя внимание высокая частота гиперпролиферативных процессов эндометрия у женщин с МС (табл. 2), что может трактоваться как следствие хронической относительной гиперэстрогении на фоне ожирения, ановуляции и поликистоза яичников (47,2 % при МС по сравнению с 15,3 % у здоровых женщин,  $p = 0,0001$ ). В ходе исследования было выявлено, что пациентки с МС существенно чаще страдают бесплодием, чем здоровые женщины контрольной группы (56,3 и 25,3 % соответственно,  $p = 0,001$ ).

Результаты наших исследований показывают (табл. 2), что в группе женщин с МС частота доброкачественных заболеваний молочных желез (ДЗМЖ) существенно выше, чем у здоровых женщин группы контроля – соответственно 487 (64,9 %) и 41 (27,3 %);  $p = 0,0001$ .

Следовательно, метаболические изменения, свойственные патогенезу МС, приводят к возникновению таких дисгормональных нарушений, как аменорея и маточные кровотечения, гиперплазия эндометрия и ДЗМЖ. При этом выявленный характер влияния МС на женскую репродуктивную систему подтверждается еще и тем, что уровни эндометриоза (12,3 и 13,3 % соответственно,  $p = 0,724$ ), патологии шейки матки (28,9 и 26,3 % соответственно,  $p = 0,568$ ), и доброкачественных опухолей яичников (27,6 и 15,3 % соответственно,  $p = 0,12$ ) при МС существенно не отличаются от данных здоровых женщин (табл. 2).

Нами установлено наличие возрастной зависимости распределения нарушений репродуктивной системы при МС. Так, для женщин раннего репродуктивного возраста оказалась характерной большая частота нарушений менструального цикла по типу олигоменореи, различные формы поликистоза яичников, среди которых они встречались у 197 (78,8 %) человек. В активном репродуктивном возрасте у женщин с МС преобладали такие состояния, как бесплодие, ДЗМЖ, аменорея, лейомиома матки. У пациенток позднего репродуктивного возраста характерными оказались такая патология репродуктивной системы, как гиперплазия эндометрия,

Таблиця 2. Встречаемость различной патологии репродуктивной системы у обследованных женщин, абс.ч. (%)

Вариант патологии	Здоровые (n=150)	МС (n=750)	p	В том числе в группе с МС, согласно репродуктивному возрасту			p
				ранний	активный	поздний	
Нарушения менструального цикла							
амеорея	7 (4,7)	213 (28,4)	0,0001	65 (26,0)	87 (34,8)	61 (24,4)	0,021
ДМК	26 (17,3)	361 (48,1)	0,0001	92 (36,8)	156 (62,4)	113 (45,2)	0,0001
СПКЯ	17 (11,3)	594 (79,2)	0,0001	197 (78,8)	212 (84,8)	185 (74,0)	0,011
Гиперпролиферативные процессы эндометрия	23 (15,3)	354 (47,2)	0,0001	9 (3,6)*	125 (50,0)*	220 (88,0)*	0,0001
Лейомиома матки	14 (9,3)	131 (17,5)	0,003	2 (0,8)	57 (22,8)	72 (28,8)	0,0001
Доброкачественные опухоли яичников	23 (15,3)	207 (27,6)	0,0003	60 (24,0)	67 (26,8)	80 (32,0)	0,12
Эндометриоз	20 (13,3)	92 (12,3)	0,724	12 (4,8)	50 (20,0)	30 (12,0)	0,0001
Патология шейки матки	40 (26,3)	217 (28,9)	0,568	65 (26,0)	72 (28,8)	80 (32,0)	0,33
Бесплодие	38 (25,3)	422 (56,3)	0,0001	40 (16,0)	185 (74,0)	197 (78,8)	0,0001
Доброкачественные заболевания молочных желез	41 (27,3)	487 (64,9)	0,0001	40 (16,0)	216 (86,8)	230 (92,0)	0,0001

Примечание. p – оценка статистической значимости различий между группами по критерию хи-квадрат ( $\chi^2$ ).

лейомиома матки, нарушения менструально-го цикла по типу метроррагии (табл. 2).

Для оценки состояния эндометрия тщательному обследованию подлежали все женщины с МС, а также здоровые женщины контрольной группы.

Ультразвуковые признаки ГПЭ были диагностированы у 312 (41,6 %) женщин с МС, что обусловило необходимость выполнения вакуумной аспирационной биопсии 135 (21,3 %) пациенткам раннего и активного репродуктивного возраста, и лечебно-диагностического кюретажа полости матки 177 (23,6 %) женщинам позднего репродуктивного возраста. Во всех указанных случаях мы получили гистологическое подтверждение

ГПЭ (табл. 3). Таким образом, использование трансвагинальной сонографии в качестве начального скрининга состояния эндометрия для определения показаний к последующей биопсии с гистероскопическим контролем можно считать высокоинформативным стандартом менеджмента женщин с МС.

Хирургический гемостаз на фоне ДМК с последующим патоморфологическим исследованием полученных биоптатов эндометрия был выполнен у 83 (11,1 %) пациенток с МС, из них у 22 (2,9 %) гистологически установлен диагноз ГПЭ (табл. 3).

В случаях ультразвуковой и гистероскопической визуализации полипов или очаговой гиперплазии тканей полости матки выполня-

лась прицельная резекция указанных патологических образований. Патоморфологическое исследование в 19 (8,4 %) случаях позволило диагностировать полипоз эндометрия. При анализе структуры ГПЭ у женщин репродуктивного возраста с МС выявлены возрастные закономерности (табл. 3).

плексной неатипичной ГЭ – у 20 (8,0 %), а также полипозом встречается простая ГЭ с клеточной атипией – 3 (1,2 %) случая. Это может быть свидетельством длительного гормонального дисбаланса половых стероидных гормонов (гипопрогестеронемия и относительная гиперэстрогения на фоне хроничес-

Таблица 3. Структура гиперпластических процессов эндометрия у женщин разных возрастных групп с метаболическим синдромом, абс. ч. (%)

ГПЭ	Группа женщин с МС в соответствии с репродуктивным возрастом			Здоровые (n=150)
	ранний (n=250)	активный (n=250)	поздний (n=250)	
Наличие ГПЭ	9 (3,6)*	125 (50,0)*	220 (88,0)*	23 (15,3)
В том числе:				
простая неатипичная ГЭ	7 (2,8)*	95 (38,0)*	109 (43,6)*	15 (10,0)
комплексная неатипичная ГЭ (аденоматоз без атипии)	–	20 (8,0)*	82 (32,8)*	4 (2,7)
простая атипичная ГЭ	–	3 (1,2)	15 (6,0)*	1 (0,7)
комплексная атипичная ГЭ (аденоматоз с атипией)	–	–	-2 (0,8)	–
полипоз	2 (0,8)	7 (2,8)	12 (4,8)	3 (2,0)
аденокарцинома	–	–	–	–
Всего		354 (47,2)*		23 (15,3)

\*Разница статистически значима по сравнению с показателем контрольной группы (здоровые) ( $p < 0,05$  – оценка по критерию хи-квадрат).

Так, если среди пациенток раннего репродуктивного возраста ГПЭ встречались почти у каждой второй – 354 (47,2 %), то среди женщин активного и позднего репродуктивного возраста – у подавляющего большинства пациенток – 125 (50,0 %) и 220 (88,0 %), соответственно ( $p < 0,05$ ), то есть имел место проградентный рост заболеваемости ГПЭ с возрастом. При этом разница также статистически значима и по отношению к показателям контрольной группы (табл. 3).

В структуре ГПЭ у женщин раннего репродуктивного возраста преобладали простая ГЭ без атипии – у 7 (2,8%) и полипоз – у 2 (0,8%), что может объясняться возрастной функциональной гиперпролактинемией и гипогестагенией в сочетании в воспалительными заболеваниями органов малого таза, играющими существенную роль в генезе эндометриальных полипов [2]. В активном репродуктивном возрасте наряду с простой неатипичной ГЭ у 95 (38,0 %) пациенток и ком-

кой ановуляции) при сопутствующих нарушениях гормонального гомеостаза центрального генеза и включении мутационных механизмов трансформации эндометриальной гиперплазии в эндометриальную интраэпителиальную неоплазию. В позднем репродуктивном возрасте имеет место наибольшая частота ГПЭ – 220 (88,0 %), при этом растет удельный вес простых и комплексных гиперплазий с атипией – 46 (18,4 %).

Таким образом, в ходе нашего исследования было обнаружено, что у женщин с МС существенно преобладают те формы ГПЭ, которые обуславливаются гормональным дисбалансом. На сегодня доказано, что простая и комплексная неатипичная ГЭ являются результатом абсолютной или относительной гиперэстрогении, как раз характерной для МС у женщин репродуктивного возраста [2, 3]. Эстрогены имеют внутриклеточные рецепторы, взаимодействие с которыми опосредует каскад генетических процессов,

запускающих биосинтез белка. Пролиферация и дифференцировка клеток во время клеточного цикла – основные физиологические эффекты эстрогенов [15]. В то же время прогрессирование неатипических форм ГПЭ в атипические гиперплазии представляет собой независимый от гормонального воздействия процесс локального роста. Именно поэтому у женщин с дисгормональными нарушениями, свойственными МС, так важны своевременная профилактика и дифференцированный менеджмент ГПЭ на этапе до появления клеточной атипии, который легче поддается консервативной гормональной терапии [2].

В ходе исследования мы выделили группу из 35 пациенток с МС для углубленного исследования особенностей функционирования аутокринно-паракринной системы жировой ткани на фоне МС и ее взаимосвязи с состоянием эндометрия. Контрольную группу составили 54 здоровых женщины без МС. В результате анализа мы выявили статистически значимое снижение уровня адипонектина – (12,7±6,7)  $\mu\text{g/ml}$  при МС в сравнении с (16,2±6,2)  $\mu\text{g/ml}$  у здоровых ( $p=0,012$ ), повышение уровней лептина – (1032,4±345,2)  $\text{ng/ml}$  при МС в сравнении с (583,5±379,2)  $\text{ng/ml}$  у здоровых ( $p=0,0001$ ) и инсулина – (23,5±11,3)  $\mu\text{IU/mL}$  при МС в сравнении с (15,3±8,1)  $\mu\text{IU/mL}$  у здоровых ( $p=0,0001$ ). При этом мы не обнаружили существенных различий в сывороточных уровнях липокалина-2, ретинол-связывающего протеина-4 и резистина (табл. 4).

Клинически подавляющее большинство женщин с МС жаловались на нерегулярный характер менструального цикла (94,3 %), что существенно превышало соответствующий показатель контрольной группы (5,6 %,  $p<0,001$ ). Также мы выяснили, что у женщин репродуктивного возраста с МС наблюдалась

высокая частота таких нарушений менструального цикла, как аменорея и метроррагия. Так, 13 (37,1 %) пациенток с МС жаловались на аменорею ( $p<0,001$  по сравнению со здоровыми женщинами контроля) и 20 (57,1 %) отмечали метроррагии ( $p<0,001$  по сравнению с контрольной группой). Согласно полученным данным табл. 5, 6, у женщин с МС преобладали нарушения менструального цикла по типу олигоменореи – 33 (94,3 %),  $p<0,05$ .

Таким образом, при МС часто наблюдаются нарушения менструального цикла: олигоменорея, аменорея и метроррагия, – как проявление относительной гиперэстрогении на фоне хронической ановуляции.

Установлено, что продолжительность менструального цикла у обследованных женщин с МС составляла (59,2±2,1) дня, а у здоровых – (28,4±3,8) дня ( $p<0,05$ ).

При анализе продолжительности менструации выяснилось, что у пациенток репродуктивного возраста с МС она имела затяжной характер – 6,1 дня. Полученные данные статистически достоверно превышали этот показатель у здоровых пациенток в контрольной группе (3,4 дня;  $p<0,05$ ).

Таким образом, олиго-/аменорея с длительными менструациями на фоне хронической относительной гиперэстрогении является одним из клинических проявлений МС. Это подтверждает патогенетическую роль МС в генезе ановуляторных метроррагий как клинических проявлений ГПЭ. В ходе дальнейшего исследования согласно диагностическому алгоритму, использованному нами на первом этапе, ГПЭ гистологически были подтверждены у 13 (37,1 %) пациенток с МС и у 8 (14,8 %) – в контрольной группе (рис. 1).

Учитывая высокую частоту клинических проявлений нарушений менструального цикла

Таблица 4. Уровни адипоцитокинов и инсулина у обследованных женщин ( $M\pm\sigma$ )

Показатель	МС (n=35)	Здоровые (n=54)	p
Адипонектин, $\mu\text{g/ml}$	12,7±6,7	16,2±6,2	0,012
Лептин, $\text{ng/ml}$	1032,4±345,2	583,5±379,2	0,0001
Липокалин-2, $\text{ng/ml}$	36,1±25,4	36,0±20,5	0,98
Ретинол-связывающий протеин-4, $\text{mg/l}$	49,8±16,6	51,7±18,5	0,62
Резистин, $\text{ng/ml}$	5,5±2,5	6,7±3,0	0,07
Инсулин, $\mu\text{IU/mL}$	23,5±11,3	15,3±8,1	0,0001



Таблиця 5. Характер менструального цикла у обстежених жінок, абс.ч. (%)

Характер цикла	МС (n=35)	Здорові (n=54)	p
Регулярний	2 (5,7)	51 (94,4)	<0,001
Нерегулярний	33 (94,3)	3 (5,6)	<0,001
Аменорея	13 (37,1)	0	<0,001
Метроррагія	20 (57,1)	0	<0,001

Таблиця 6. Аналіз тривалості менструального цикла у обстежених жінок, абс. ч. (%)

Характер цикла	Жінки з МС (n=35)	Контрольна група (n=54)
Регулярний цикл (25–35 днів)	2 (5,7)*	51 (94,4)
Нерегулярний цикл (<22 або >35 днів)	33 (94,3)*	3 (5,6)
Регулярний цикл, укорочений (24,8±1,4 дня)	–	16 (29,6)
Регулярний цикл, удлинений (32±2,6 дня)	2 (5,7)	10 (18,5)
Нерегулярний цикл, укорочений (<22 днів)	–	1 (1,9)
Нерегулярний цикл, удлинений (>35 днів)	33 (94,3)*	2 (3,7)

\*p<0,05; різниця статистично значима відносно показателя контрольної групи.

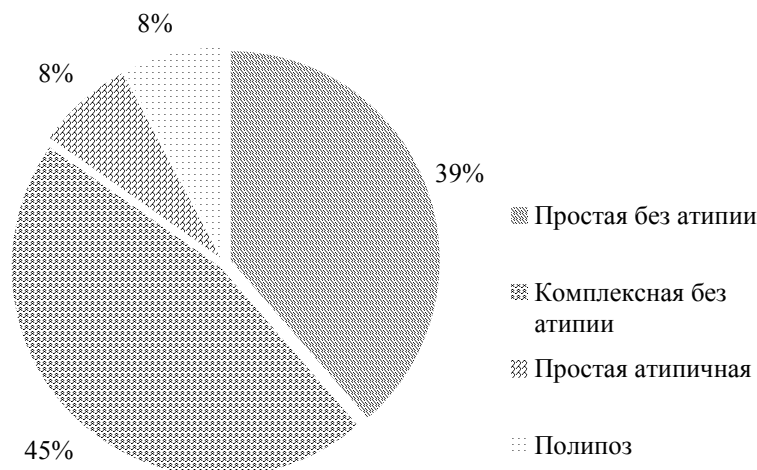


Рис. 1. Структура ГПЭ у жінок з МС

и существенно более высокий уровень ГПЭ у жінок з МС в сравнении со здоровыми пациентками группы контроля – (13 (37,1%) и 8 (14,8 %) соответственно (p<0,05), а также наличие дисадипокинемии при МС (табл. 4), мы изучили зависимость наличия ГПЭ от сыровоточных концентраций адипоцитокінов. С этой целью мы провели сравнительный анализ уровней адипокинов в группах пациенток с патологией и без патологии молочных желез (табл. 7).

В результате мы определили, что как для группы здоровых, так и для группы жінок з

МС характерны общие закономерности по изменению уровней адипоцитокінов, связанных с развитием патологии эндометрия (табл. 7). Так, развитие ГПЭ ассоциируется со статистически значимым повышением концентраций инсулина – (27,8±11,3) μIU/ml (p=0,009) в группе с МС и (21,9±10,7) μIU/ml (p=0,010) в группе здоровых и лептина (1301,5+218,0) ng/ml (p=0,0001) в группе с МС; (996,1+282,9) ng/ml (p=0,007) в группе здоровых, а также со статистически значимым снижением уровней адипонектина – (10,9±3,5) rg/ml (p=0,009) в группе

Таблиця 7. Уровни адипоцитокинов и инсулина у обследованных женщин в зависимости от наличия или отсутствия ГП ( $X \pm d$ )

Показатель	МС (n=35)			Контрольная группа (n=54)		
	с ГПЭ (n=13)	без ГПЭ (n=22)	p	с ГПЭ (n=8)	без ГПЭ (n=46)	p
Инсулин, $\mu\text{U/ml}$	27,8 $\pm$ 11,3	16,9 $\pm$ 4,9	0,009	21,9 $\pm$ 10,7	14,1 $\pm$ 7,1	0,010
Лептин, ng/ml	1301,5 $\pm$ 218,0	873,3 $\pm$ 137,4	0,0001	996,1 $\pm$ 282,9	511,7 $\pm$ 271,7	0,007
Липокалин, ng/ml	32,0 $\pm$ 11,7	38,2 $\pm$ 25,7	0,214	37,3 $\pm$ 9,1	35,7 $\pm$ 22,0	0,844
Адипонектин, r g/ml	10,9 $\pm$ 3,5	16,1 $\pm$ 7,7	0,009	5,9 $\pm$ 0,73	18,1 $\pm$ 8,8	0,0003
Резистин, ng/ml	6,05 $\pm$ 3,1	5,2 $\pm$ 2,2	0,364	5,5 $\pm$ 1,8	6,9 $\pm$ 3,1	0,218
PCP-4, mg/l	55,9 $\pm$ 22,3	48,5 $\pm$ 12,5	0,570	55,1 $\pm$ 23,1	51,1 $\pm$ 11,8	0,585

Примечание. p – оценка по критерию Манна–Уитни.

с МС; (5,5 $\pm$ 1,8) ng/ml (p=0,0003) в группе здоровых. При этом мы не выявили существенных изменений уровней липокалина-2 – (32,0 $\pm$ 11,7) ng/ml (p=0,214) в группе с МС; (37,3 $\pm$ 9,1) ng/ml (p=0,844) у здоровых, резистина – (6,05 $\pm$ 3,1) ng/ml (p=0,364) в группе с МС; (5,5 $\pm$ 1,8) ng/ml (p=0,218) в группе здоровых и ретинол-связывающего протеина-4 – (55,9 $\pm$ 22,3) mg/l (p=0,570) в группе с МС; (55,1 $\pm$ 11,8) mg/l (p=0,585) в группе здоровых при наличии ГПЭ.

В связи с выявленными различиями уровней адипокинов при наличии или отсутствии ГПЭ следующим этапом нашего исследования было определение пороговых уровней адипокинов, которые имели бы прогностическое значение для определения риска развития ГПЭ. Для этого мы использовали мето-

дику ROC-анализа с расчетом параметров чувствительности и специфичности для отдельных уровней показателей. Полученная ROC-кривая отражает соотношение истинно-положительного прогноза (чувствительность) к ложно-положительному (100 – специфичность) для всего диапазона значений изучаемого показателя. Оптимальным пороговым уровнем сывороточных концентраций адипоцитокинов для оценки формирования риска развития ГПЭ является значение показателя с оптимальным балансом чувствительности и специфичности (максимальная прогностическая эффективность). Результаты проведенного анализа с оценкой адекватности представленных моделей (согласно коэффициенту AUC) приведены в табл. 8.

Таблиця 8. Пороговые значения показателей для прогноза развития ГПЭ у пациенток с метаболическим синдромом

Показатель	Пороговые значения	Чувствительность, %	Специфичность, %	Прогностическая эффективность, %	Оценка адекватности модели (AUC, p)
Инсулин	>26,0 $\mu\text{U/ml}$	52,3 (32,4–71,7)	89,7 (78,5–93,9)	79,8 (70,3–86,8)	AUC=0,77; p=0,004
Лептин	>1000 ng/ml	85,7 (65,4–95,0)	70,5 (58,9–80,1)	74,2 (64,2–82,1)	AUC=0,83; p=0,0003
Липокалин	<35,0 ng/ml	71,4 (50,0–86,2)	44,1 (32,9–55,9)	50,6 (40,4–60,7)	AUC=0,59; p=0,193
Адипонектин	<12,0 $\mu\text{g/ml}$	57,1 (36,6–75,5)	79,4 (68,4–87,3)	74,2 (64,2–82,1)	AUC=0,76; p=0,003
Резистин	<7,0 ng/ml	85,7 (65,4–95,0)	30,9 (21,2–42,6)	43,8 (34,0–54,2)	AUC=0,54; p=0,338
Ретинол-связывающий протеин-4	<50,0 mg/l	47,6 (28,3–67,3)	75,0 (63,6–83,8)	68,5 (58,3–77,3)	AUC=0,52; p=0,422

Графическая характеристика пороговых уровней основных статистически значимых показателей относительно фактического распределения значений в группах в зависимости от наличия ГПЭ представлена на рис. 2.

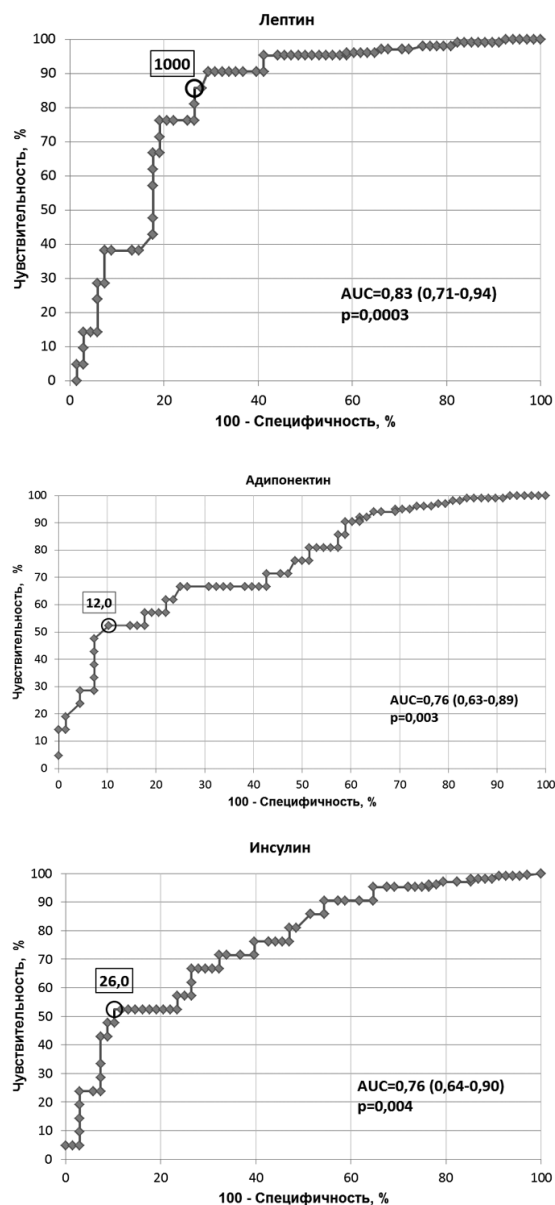


Рис. 2. Определение пороговых уровней по соотношению истинно-положительной (чувствительность) и ложно-положительной (100 – специфичность) прогностической оценки развития ГПЭ при МС для отдельных значений исследуемых адипоцитокинов (лептина, липокалина и адипонектина) и инсулина: коэффициент AUC – площадь по кривой (статистическая оценка адекватности модели)

Базируясь на полученных пороговых значениях отдельных показателей, мы провели оценку относительного риска частоты ГПЭ для соответствующих диапазонов показателей – выше и ниже пороговых значений (рис. 3). Полученные результаты свидетельствуют о том, что статистически значимое повышение вероятности развития ГПЭ может быть обусловлено повышением уровня лептина  $>1000,0$  ng/ml (относительный риск 8,05;  $p<0,001$ ) и инсулина  $>26,0$  mIU/mL (относительный риск 4,05;  $p<0,001$ ). Снижение уровня адипонектина  $<12,0$  µg/ml (относительный риск 3,23;  $p<0,001$ ) также повышает риск развития ГПЭ у женщин с МС.

Прогностическая оценка относительных рисков для исследуемых факторов является гомогенной – коэффициент гетерогенности относительных рисков изучаемых параметров  $I^2=24,0$  % ( $p=0,254$ ), что позволило нам для анализа использовать модель оценки с фиксированными эффектами.

### Выводы

Полученные нами результаты демонстрируют существенно повышенный риск развития ГПЭ у женщин с МС. При этом влияние ожирения как компоненты МС на этот риск реализуется за счет ассоциированного с дисфункцией жировой ткани нарушения концентраций некоторых адипоцитокинов (повышение уровня лептина при снижении уровня адипонектина) на фоне гиперинсулинемии. При этом наибольшее влияние на формирование риска ГПЭ имеет гиперлептинемия: при повышении сывороточной концентрации лептина выше  $1000,0$  ng/ml вероятность развития эндометриальных гиперплазий увеличивается в 8 раз. Интересно также, что у худых здоровых женщин также была обнаружена указанная взаимосвязь. Так, в контрольной группе пациенток с наличием ГПЭ наблюдалось существенное изменение уровней адипонектина и лептина на фоне гиперинсулинемии.

Активно синтезируемые гипертрофированными жировыми клетками цитокины могут оказывать непосредственное локальное влияние на процессы ангиогенеза и участвовать в местных провоспалительных механизмах, не только формируя гиперпролиферативную патологию эндометрия в репродуктивном возрасте, но и существенно увеличивая риск канцерогенеза во время менопаузаль-

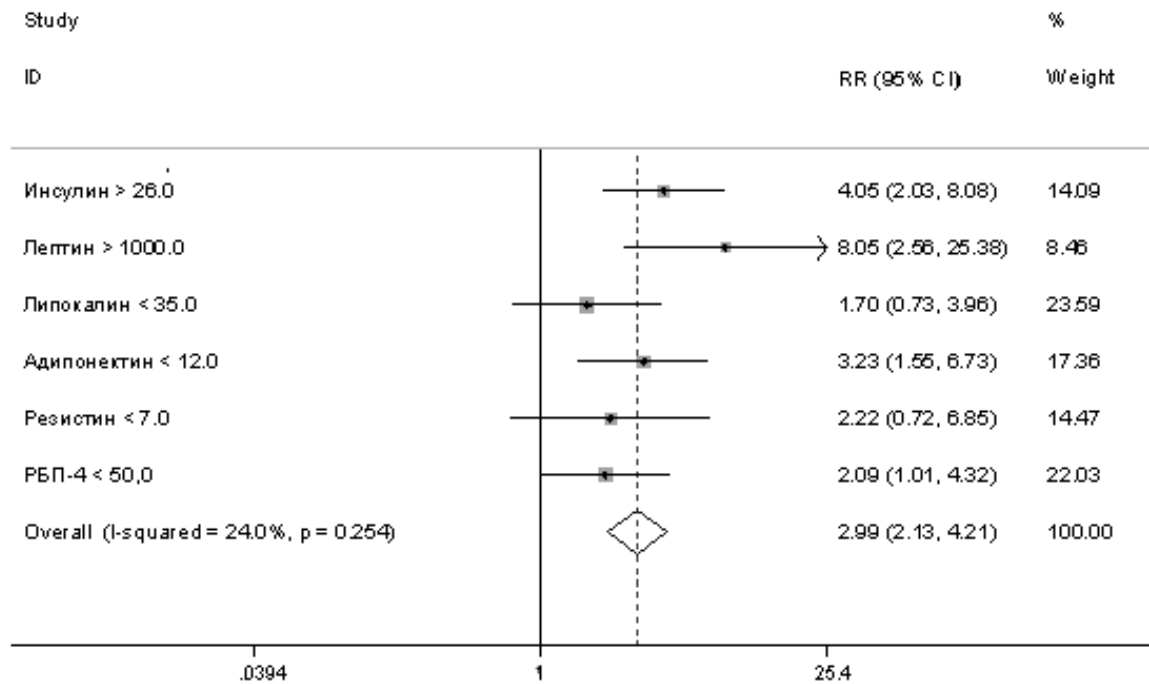


Рис. 3. Прогностические уровни адипоцитокинов и относительный риск формирования ГПЭ

ного перехода и в постменопаузе. Не вызывает сомнений высокая вероятность прогрессирования ГПЭ с клеточной атипией в онкологическую патологию. С этой точки зрения модификация образа жизни у женщин репродуктивного возраста с МС (потеря массы

тела, увеличение физической активности, диетические изменения) важна не только в свете предупреждения развития сахарного диабета II типа, инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний, но и с целью профилактики рака эндометрия в постменопаузе.

### Список литературы

1. Cancer statistics, 2007 / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward [et al.] // *CA Cancer J. Clin.* – 2007. – № 57. – P. 43–66.
2. Adenocarcinoma of the endometrium: an institutional review / D. Cavanagh, J.V. Fiorica, M.S. Hoffman [et al.] // *Cancer Control.* – 1999. – № 6. – P. 354–360.
3. Clark T. J. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice / T. J. Clark, D. Neelakantan, J. K. Gupta // *Eur. J. Obstet. Gynecol Reprod Biol.* – 2006. – № 125. – P. 259–264.
4. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: an update / L. C. Horn, A. Meinel, R. Handzel, J. Einkenkel // *Ann. Diagn Pathol.* – 2007. – № 11. – P. 297–311.
5. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain / E. Cavusoglu, C. Ruwende, V. Chopra [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006 – № 27. – P. 2300– 2309.
6. Plasma retinol-binding protein-4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes / Y. M. Cho, B. S. Youn, H. Lee [et al.] // *Diabetes Care.* – 2006. – № 29. – P. 2457–2461.
7. Adiponectin and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / B. B. Duncan, M. I. Schmidt, J. S. Pankow [et al.] // *Diabetes.* – 2004. – № 53. – P. 2473–2478.
8. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue / J. Y. Kim, E. van de Wall, M. Laplante [et al.] // *J Clin. Invest.* – 2007. – № 117. – P. 2621–2637.

9. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure / C. Kistorp, J. Faber, S. Galatius [et al.] // *Circulation*. – 2005. – № 112. – P. 1756–1762.
10. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome / T. Kadowaki, T. Yamauchi, N. Kubota [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2006. – № 116. – P. 1784–1792.
11. Adiponectin and leptin metabolic biomarkers in chinese children and adolescents / J. Mi, M. N. Munkonda, M. Li [et al.] // *Obes.* – 2010. – № 1. – P. 79–81.
12. Subcutaneous and visceral adipose tissue gene expression of serum adipokines that predict type 2 diabetes / K. Samaras, N. K. Botelho, D. J. Chisholm [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2010. – № 18 (5). – P. 884–889.
13. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion / T. Skurk, C. Alberti-Huber, C. Herder, H. Hauner // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – № 92. – P. 1023–1033.
14. *Fernandez-Real J. M.* Innate immunity, insulin resistance and type 2 diabetes / J. M. Fernandez-Real, J. C. Pickup // *Trends Endocrinol Metab.* – 2008. – № 19. – P. 10–16.
15. Group REA-SPcw Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // *Hum. Reprod.* – 2004. – № 19. – P. 41–47.
16. Insulin resistance is unrelated to circulating retinol binding protein and protein C inhibitor / M. Promintzer, M. Krebs, J. Todoric [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – № 92. – P. 4306–4312.
17. Circulating retinol-binding protein-4, insulin sensitivity, insulin secretion, and insulin disposition index in obese and nonobese subjects / M. Broch, J. Vendrell, W. Ricart / *Diabetes Care*. – 2007. – № 30. – P. 1802–1806.
18. *Craig R. L.* Retinol binding protein 4 as a candidate gene for type 2 diabetes and prediabetic intermediate traits / R. L. Craig, W. S. Chu, S. C. Elbein // *Genet. Metab.* – 2007. – № 90. – P. 338–344.
19. High circulating retinol-binding protein 4 is associated with elevated liver fat but not with total, subcutaneous, visceral, or intramyocellular fat in humans / N. Stefan, A.M. Hennige, H. Staiger [et al.] // *Diabetes Care*. – 2007. – № 30. – P. 1173–1178.
20. High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent: a determinant of an adverse metabolic phenotype / S. E. Taksali, S. Caprio, J. Dziura [et al.] // *Diabetes*. – 2008. – № 57. – P. 367–371.
21. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron / T.H. Flo, K.D. Smith, S. Sato [et al.] // *Nature*. – 2004. – № 432. – P. 917–921.
22. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans / Y. Wang, K. S. Lam, E.W. Kraegen [et al.] // *Clin. Chem.* – 2007. – № 53. – P. 34–41.
23. The adipokine lipocalin 2 is regulated by obesity and promotes insulin resistance / Q. W. Yan, Q. Yang, N. Mody [et al.] // *Diabetes*. – 2007. – № 56. – P. 2533–2540.
24. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects / T. E. Graham, Q. Yang, M. Bluher // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – № 354. – P. 2552–2563.
25. Visceral adiposity is associated with serum retinol binding protein-4 levels in healthy women / J. W. Lee, J. A. Im, H. R. Lee [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2007. – № 15. – P. 2225–2232.
26. Serum resistin and adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome / M. Yilmaz, N. Bukan, H. Demirci [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2009. – № 25. – P. 246–252.
27. Associations of adiponectin levels with incident impaired glucose metabolism and type 2 diabetes in older men and women: the Hoorn study / M.B. Snijder, R.J. Heine, J.C. Seidell [et al.] // *Diabetes Care*. – 2006. – № 29. – P. 2498–2503.
28. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis / N. Sattar, G. Wannamethee, N. Sarwar [et al.] // *Circulation*. – 2006. – № 114. – P. 623–629.
29. Low adiponectin levels in adolescent obesity: a marker of increased intramyocellular lipid accumulation / R. Weiss, S. Dufour, A. Groszmann // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – № 88. – P. 2014–2018.
30. Leptin: Involvement in the pathophysiology of breast cancer / F. Caldefie-Chezet, V. Dubois, L. Delort [et al.] // *Ann. Endocrinol. (Paris)*. – 2013. – № 74 (2). – P. 90–101.

31. Comparison of the success of histopathological diagnosis with dilatation-curettage and Pipelle endometrial sampling / M. Kazandi, F. Okmen, A.M. Ergenoglu [et al.] // J. Obstet Gynaecol. – 2012. – № 32 (8). – P. 790–794.

32. Endometrial hyperplasia and the risk of carcinoma / E. A. Widra, C. J. Dunton, M. McHugh, J. P. Palazzo // Int. J. Gynecol. Cancer. – 1995. – № 5. – P. 233–235.

*N. Yu. Voronenko*

**EFFECT OF ADIPOSE TISSUE DYSFUNCTION ON THE DEVELOPMENT OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA**

The etio-pathogenesis of metabolic syndrome (MS) is devoted. It is shown, that in MS there is a violation of some adipocytokines secretion, and disclosed the possible relationship mechanisms of MS with the formation of endometrial hyperplasia. There are given thresholds concentrations of adipokines, such as adiponectin and leptin, as well as the hormone insulin, which increase the risk of endometrial hyperplasia.

**Key words:** *metabolic syndrome, obesity, adipocytokines, endometrial hyperplasia.*

*Н.Ю. Вороненко*

**ВПЛИВ ДИСФУНКЦІЇ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ НА РОЗВИТОК ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ**

Розглядаються питання етіопатогенезу метаболічного синдрому (МС). Показано, що при МС спостерігається порушення секреції деяких адіпоцитокінів, а також розкрито можливі механізми взаємозв'язку МС з розвитком гіперпластичних процесів ендометрія. Наведено порогові величини концентрацій таких адіпокінів, як адипонектин і лептин, а також гормону інсуліну, що збільшують ризик розвитку гіперплазії ендометрія.

**Ключові слова:** *метаболічний синдром, ожиріння, адіпоцитокіни, гіперплазія ендометрія.*

*Поступила 20. 03.13*