

Многофакторность метаболических нарушений у женщин репродуктивного возраста в состоянии постовариэктомии

Покуль Л.В.¹, Евтушенко И.Д.², Жабина Е.С.²

Multiple-factor of metabolic disturbances at women of genesial age in a postovariectomy state

Pokul L.V., Yevtushenko I.D., Zhabina Ye.S.

¹ Краснодарский клинический онкологический диспансер, г. Краснодар

² Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Покуль Л.В., Евтушенко И.Д., Жабина Е.С.

Постовариэктомический синдром рассматривается как предиктор метаболического синдрома у женщин различных возрастных групп. На результатах анализа разнообразного клинико-диагностического материала показано, что у женщин с постовариэктомическим синдромом в возрасте после 40 лет достоверно чаще наблюдаются метаболические нарушения.

Ключевые слова: постовариэктомический синдром, метаболический синдром, инсулинорезистентность.

In this article the postovariectomic syndrome is regarded as prediction of metabolic syndrome in women of different age groups. With various clinicodiagnostic analyses it has been estimated that in women with postovariectomic syndrome over 40 metabolic disturbances are observed more frequently.

Key words: postovariectomic syndrome, metabolic syndrome, insulinresistants.

УДК 618.11-089.87-098-055.2-053.6/.8

Введение

Метаболический синдром, развившийся у женщин репродуктивного возраста вследствие тотальной пангистерэктомии, медикаментозной супрессии (операция, сочетанная лучевая терапия (СЛТ), полихимиотерапия (ПХТ)), — одна из наиболее острых спорных проблем в современной гинекологии, эндокринологии и терапии. Элиминация эстрогенов снижает выработку глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), что приводит к росту концентраций свободного тестостерона, относительной гиперандрогении и вносит определенный вклад в формирование висцерального ожирения [3, 12, 17, 20]. Имеется еще один важный механизм влияния половых гормонов на жировую ткань — прямая регуляция активности липопротеинлипазы — главного фермента в контроле накопления триглицеридов в адипоцитах [14]. В состоянии

резкой гипоестрогении, вызванной хирургическим или медикаментозным вмешательством, активность липопротеинлипазы резко снижается, и адипоциты бедренно-ягодичной области уменьшаются в размерах, т.е. происходит перераспределение жира [18]. И, наконец, в накопленной жировой ткани происходят процессы ароматизации половых гормонов (андрогенов в эстрогены) и их секреция [13]. Основываясь на определении метаболического синдрома, предложенного в 1999 г. Всемирной организации здравоохранения, Американской национальной образовательной программой по холестерину (ATP III — Adult Treatment Panel III) и Всемирной федерацией по диабету (2005) [19], в настоящем исследовании произведено изучение метаболических нарушений у женщин с постовариэктомическим синдромом, отягощенных раком тела и шейки матки.

Цель исследования – изучить особенности развития метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста в состоянии постовариэктомии.

Материал и методы

На базе клинического онкологического диспансера г. Краснодара за период с 2007 по 2008 г. обследовано 140 женщин репродуктивного возраста в состоянии постовариэктомии. В основную группу вошли 87 пациенток с раком тела и шейки матки, пролеченных как хирургическими, так и комбинированными методами. Контрольную группу составили 53 женщины с доброкачественными заболеваниями внутренних гениталий, прооперированные в объеме тотальной гистерэктомии с придатками. Критерии включения: женщины репродуктивного возраста, получавшие специальные методы лечения (операция, СЛТ, ПХТ), с диагнозом рака тела или шейки матки в состоянии постовариэктомии от 3 мес до 1 года, информированное согласие женщины на участие в программе исследования. Критерии исключения: применение стероидных половых гормонов, анорексигенных средств, врожденные заболевания печени и обмена веществ.

Основная группа пациенток подразделялась на подгруппы 1-а (31 женщина), в которой проведено только хирургическое лечение; 1-б (27) – с комбинированными видами лечения в анамнезе (операция и СЛТ) и 1-в (29 человек) – лечение проведено только с использованием комплексной терапии (СЛТ и ПХТ). Контрольную (II) группу составили 53 женщины с доброкачественными заболеваниями.

Показаниями к специальным методам лечения явился рак тела и шейки матки. В контрольной группе тотальная гистерэктомия с придатками проведена женщинам по поводу различных доброкачественных заболеваний внутренних гениталий.

Для оценки степени избыточной массы тела или ожирения вычисляли индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле: $ИМТ = \frac{\text{масса тела}}{\text{рост}^2}$ (кг/м²) [10]. Выраженность висцерального ожирения определяли косвенно по ве-

личине окружности талии (ОТ) и соотношению величин окружности талии и окружности бедер (ОТ/ОБ). При величине окружности талии не менее 90 см устанавливали висцеральное ожирение. Коэффициент ОТ/ОБ более 0,85 рассматривали как признак абдоминального ожирения [4]. Показатели углеводного обмена оценивались по значениям концентрации глюкозы и иммунореактивного инсулина (ИРИ) в плазме крови. Наличие и степень выраженности инсулинорезистентности устанавливали по коэффициенту инсулинорезистентности по F. Caro [7] – отношению глюкозы в крови (ммоль/л) натощак к базальной концентрации ИРИ. Количественным критерием при измерении концентрации глюкозы в крови (ммоль/л) являлся индекс 0,33; индекс НОМА – отношение гликемии натощак (моль/л) к базальному уровню ИРИ (мкЕд/мл), деленное на 22,5 [7, 15]. Для оценки состояния липидного обмена в сыворотке крови определяли уровни общего холестерина (ОХС), холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов. Биохимическое исследование проведено на базе биохимической лаборатории ККОД на аппарате Synchron CX9 с одноименными тест-системами. Исследования гонадотропных, половых стероидных гормонов и инсулина проведены радиоиммуноферментным способом на аппарате Integra (Ebot, США) на базе лаборатории радиоиммунохимических исследований КЛДЦ г. Краснодара (зав. лабораторией Ф.П. Тен).

Статистическая обработка и архивация полученных результатов выполнены с использованием программ Statistica 6.0 и Excel. В работе проводился анализ вариационных рядов методом описательной статистики с вычислением среднего значения M и среднего квадратического отклонения m , параметрического t -критерия Стьюдента после проверки распределения в группах на нормальность. Для сравнения качественных признаков использованы многофункциональный ϕ^* -критерий углового преобразования Фишера для двух групп, критерий линейной корреляции r Пирсона. Различия считали достоверными при вероятности не менее

95% ($p \leq 0,05$). При $0,1 > p > 0,05$ полагали возможным говорить о тенденции к изменению. При $p > 0,1$ различия оценивали как недостоверные.

Результаты

Возраст больных соответствовал репродуктивному и составил от 24 до 45 лет. Выявлено, что средний возраст пациенток основной группы достоверно ниже среднего возраста женщин, составивших контрольную группу ($t = 12,04$; $p < 0,001$). Средний возраст пациенток основной группы составил ($35,87 \pm 0,87$) года ($\sigma = 5,10$), средний возраст II группы составил ($43,1 \pm 0,25$) года ($\sigma = 1,82$).

Уровни содержания половых гормонов в сыворотке крови и гормонов гипофиза четко связаны с хирургической и медикаментозной менопаузой исследуемых групп пациенток (табл. 1). Обнаружено, что существует высокодостоверная отрицательная корреляционная связь между высокими показателями ЛГ и ФСГ и низкими показателями стероидных половых гормонов (уровень достоверности в пределах 95–99%) (табл. 2).

Таблица 1

Показатели гонадотропных, половых гормонов в исследованных группах, $M \pm m$

Группа	ФСГ, мМЕ/мл	ЛГ, мМЕ/мл	Эстрадиол, пмоль/л	Прогестерон, нмоль/л
I-а	77,30 \pm 5,53	41,60 \pm 2,93	38,77 \pm 7,45	1,15 \pm 0,15*
I-б	74,80 \pm 5,81	38,07 \pm 2,78	45,59 \pm 8,20	2,10 \pm 0,54
I-в	72,53 \pm 6,33	34,71 \pm 2,70	33,83 \pm 6,60	2,78 \pm 0,63
II	75,70 \pm 4,51	37,72 \pm 2,04	40,38 \pm 5,34	2,14 \pm 0,35*

Примечание. t -критерий Стьюдента: ** – $p < 0,01$.

Таблица 2

Корреляционная матрица показателей гонадотропных и стероидных половых гормонов в исследованных группах

Группа	ЛГ/прогестерон			ФСГ/эстрадиол		
	r	t	p	r	t	p
I-а	-0,479	2,54	<0,02	-0,632	3,34	<0,01
I-б	-0,513	2,50	<0,02	-0,438	2,14	<0,05
I-в	-0,425	2,20	<0,05	-0,505	2,57	<0,02
II	-0,287	2,03	<0,05	-0,374	2,70	<0,01

Не установлены достоверные различия между группами по параметру ИМТ, в среднем он находился в обеих выборках в диапазоне 27,43

($\sigma = 9,29$). Столь высокий показатель дисперсии обусловлен наличием в выборках женщин с выраженным ожирением (показатель ИМТ у трети пациенток выше 30). Корреляционный анализ показателей ИМТ и окружности талии у женщин всех исследованных групп демонстрирует плотную положительную корреляцию: подгруппа I-а – $r = 0,761$ ($p < 0,001$); I-б – $r = 0,908$ ($p < 0,001$);

I-в – $r = 0,848$ ($p < 0,001$) и II группа – $r = 0,789$ ($p < 0,001$) соответственно, что согласуется с данными литературы [1, 3, 4, 6, 7].

Полученные результаты показателей липидного спектра крови, глюкозы крови (табл. 3) позволили также провести корреляционный анализ с использованием t -критерия Стьюдента между ОТ и триглицеридами; триглицеридами и ХС ЛПНП; ХС ЛПНП и холестеринем. Обнаружено наличие достоверно высокой прямой корреляционной зависимости во всех группах и подгруппах ($t = 4,36$; $r = 0,822$; $t = 4,02$; $r = 0,759$; $t = 4,96$; $r = 0,935$; $0,05 < p < 0,01$ соответственно). Отрицательная корреляционная связь обнаружена между ИМТ и ХС ЛПВП ($t = 2,04$; $r = -0,385$; $p < 0,05$). Индекс $caro$ в подгруппе I-а выражен средним показателем 0,383 ($\sigma = 0,24$), при этом у женщин с выраженным ожирением ($31 < ИМТ < 123$; 16 человек) этот показатель достоверно ниже среднегруппового – $0,27 \pm 0,01$ ($t = 2,57$; $p < 0,02$). Аналогично выглядит индекс номо: при среднем показателе 11,57 ($\sigma = 6,14$) в этой части подгруппы он составил $16,81 \pm 1,54$, что также статистически различно ($t = 2,5$; $p < 0,02$). Индекс номо в подгруппе I-а в среднем составил 11,57 ($\sigma = 7,57$), но у тех же женщин с ИМТ, значительно превышающим норму, индекс НОМО находился в пределах $16,81$ ($\sigma = 6,14$).

Полученные результаты индексов $caro$ и номо у пациенток подгрупп I-б и I-в свидетельствовали о наличии незначительного количества пациенток с проявлениями метаболического синдрома (табл. 4). В данных подгруппах изменения липидного и углеводного спектра зарегистрированы только у 11 человек (в I-б 6 человек, в I-в – 5). Индекс $caro$ в подгруппе I-б находился на уровне 0,473 ($\sigma = 0,26$) и НОМО в

пределах 7,07 ($\sigma = 7,37$). У женщин с ожирением III степени (6 человек) обнаруживали следующие индексы инсулинорезистентности: CARO соответствовал 0,252 ($\sigma = 0,028$), НОМО в пределах 19,83 ($\sigma = 4,03$). CARO в целом в подгруппе I-В имел значения 0,44 ($\sigma = 0,45$), тогда как у 5 женщин зарегистрирован показатель ИМТ, превышающий 24, но не выходящий за пределы 26.

Индекс CARO у этих женщин определялся в границах 0,34 ($\sigma = 0,37$). НОМО имел значения 9,83 ($\sigma = 3,30$).

Приведенные по подгруппам основной группы показатели инсулинорезистентности наглядно продемонстрировали отсутствие большого числа пациенток, склонных к развитию метаболического синдрома.

Таблица 3

Характеристика углеводного, липидного обмена в исследованных группах, $M \pm m$

Группа	общий холестерин, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	ХС ЛПНП, г/л	ХС ЛПВН, г/л	Глюкоза, ммоль/л	Инсулин, мкЕД/мл
I-а	6,31 \pm 0,23*	2,75 \pm 0,27	5,60 \pm 0,37	1,22 \pm 0,12	7,53 \pm 0,36*	27,55 \pm 2,39*
I-б	5,22 \pm 0,26	1,64 \pm 0,21	3,95 \pm 0,29	1,56 \pm 0,12	6,73 \pm 0,42	19,61 \pm 2,60*
I-в	5,40 \pm 0,24*	1,39 \pm 0,14	3,58 \pm 0,18	2,48 \pm 0,26	5,75 \pm 0,17*	18,20 \pm 1,65*
II	6,40 \pm 0,36	3,07 \pm 0,37	4,35 \pm 0,23	4,148 \pm 0,28	6,50 \pm 0,25*	26,82 \pm 1,52*

* Статистически достоверные различия при $p < 0,05$ (t -критерий Стьюдента).

Таблица 4

Показатели инсулинорезистентности в исследованных группах, $M \pm m$

Группа	Индекс CARO	Индекс НОМО
I-а	0,38 \pm 0,04*	11,57 \pm 1,36*
I-б	0,47 \pm 0,05*	7,07 \pm 1,42*
I-в	0,44 \pm 0,05*	4,66 \pm 0,59*
II	0,28 \pm 0,05*	12,23 \pm 1,53*

* Статистически достоверные различия при $p < 0,05$ (t -критерий Стьюдента).

Однако в подвыборках каждой из подгрупп индексы CARO, НОМО, концентрация триглицеридов, ХС ЛПВП, холестерина находились на уровнях, соответствующих развитию метаболического синдрома. Значения индексов CARO и НОМО II группы достоверно отличались от аналогичных показателей подгрупп группы I. В данной группе зарегистрировано значительно большее количество женщин с ожирением II–IV степени (27 человек). Следовательно, индексы инсулинорезистентности находились на уровнях, превышающих значения группы I. Полученные результаты дают основание говорить о наличии у 51% пациенток (27 человек) метаболического синдрома с возможным исходом в сахарный диабет типа 2.

Обсуждение

Согласно данным литературы, у 70–75% женщин развитие постовариэктомического синдро-

ма происходит в течение первого года после операции, при этом у 25% пациенток наблюдается тяжелое течение, продолжающееся 2–5 лет и более [6, 11]. Появление клинических симптомов в представленном исследовании пациентки отметили в течение первых 3 мес после проведенного этиопатогенетического лечения рака тела и шейки матки. Дефицит половых гормонов вызывает состояние дезадаптации во всей нейроэндокринной системе женщины, что выражается многогранной симптоматикой, свидетельствующей о вовлечении в патологический процесс практически всех систем, стыкующихся с репродуктивной. Одновременно с дефицитом эстрогенов значительно повышается гонадотропная функция гипофиза, прогрессивно увеличивается секреция ФСГ и ЛГ [5], что было подтверждено и в настоящем исследовании.

Пациентки отметили стремительное увеличение массы тела в течение 6 мес после выключения функции яичников. Изменение структуры тела (накопление жира преимущественно в области передней брюшной стенки) встречалось в 1,9 раза чаще у женщин контрольной группы, в 1,2 раза чаще в подгруппе I-а по сравнению с подгруппами I-б и I-в. Тесная связь абдоминального ожирения с инсулинорезистентностью, гормональными и метаболическими нарушениями, являющимися факторами риска развития сахарного диабета типа 2, под-

тверждена многими авторами [1, 2, 4, 9, 10]. Распространенность инсулинорезистентности составила среди оперированных женщин в пременопаузальном периоде 47,3%.

При анализе липидного спектра сыворотки крови женщин с постовариэктомическим синдромом было установлено увеличение числа атерогенных фракций (ХС ЛПНП). Полученные данные подтверждают мнение о том, что в основе патогенеза дислипидемии лежит целый комплекс нарушений, связанных как с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, так и с особенностями висцеральной жировой ткани. Интенсивный липолиз в висцеральных адипоцитах запускает каскад метаболических реакций, приводящих к повышению содержания триглицеридов и ХС ЛПНП, а также снижению ХС ЛПВП [8, 16, 21]. Установлено, что у оперированных, пролеченных комбинированными методами (СЛТ, ПХТ) женщин молодого возраста развитие дислипидемий наблюдалось реже, чем в контрольной группе пациенток, у которых возраст приближался к пременопаузальному. В подгруппах 1-б и 1-в таких пациенток было 11, в контрольной группе число женщин с ожирением различной степени выраженности достигло 27.

В подгруппе 1-а также выявлены пациентки с метаболическими нарушениями. Вероятно, данные различия частоты метаболического синдрома между группами связаны, с одной стороны, с молодым возрастом женщин в основной группе, с другой стороны – с агрессивным отрицательным влиянием на процессы метаболизма липидов сочетанных лучевых и полихимиотерапевтических методов, при проведении которых у пациенток превалирует катаболизм всех липидных фракций.

Таким образом, в результате хирургической менопаузы на фоне резкого дефицита эстрогенов развиваются стойкие эндокринно-метаболические нарушения, отражающиеся на состоянии общего здоровья, трудоспособности и качестве жизни женщин. Многогранность метаболических нарушений, их раннее выраженное проявление обуславливают необходимость комплексного подхода к их коррекции с привлечением широкого круга специалистов.

Литература

1. Аккер Л.В., Гальченко А.И., Воробьева Е.Н. и др. Особенности метаболических изменений у больных с постовариэктомическим синдромом и влияние на них заместительной гормональной терапии // Актуал. вопр. акушерства и гинекологии. 2001–2002. Т. 1. Вып. 1.
2. Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В. Метаболический синдром у женщин (патфизиология и клиника). СПб., 2005.
3. Бутрова С.А., Дзгоева Ф.Х. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома // Ожирение и метаболизм. 2004. № 1. С. 3–9.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М., 2004. С. 216–232.
5. Краснополский В.И., Рубченко Т.И. Хирургическая менопауза // Проблемы репродукции. 1998. № 5. С. 76–80.
6. Кулаков В.И., Сметник В.П. Руководство по климактерию. М., 2001. С. 404–495.
7. Метаболический синдром / Под ред. Г.Е. Ройтберга. М.: МЕД-пресс-информ, 2007. 224 с.
8. Подзолков В.И., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Индапамид ретард в лечении артериальной гипертензии у женщин после гистерэктомии с сохранением яичников // Кардиология. 2004. Т. 44, № 6. С. 40–43.
9. Попова Л.С., Цаллагова Л.В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в периоде постменопаузы // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. 2001–2002. Т. 1. Вып. 1.
10. Сметник В.П. Медицина климактерия. Ярославль, 2006. 848 С.
11. Юренева С.В. Синдром постовариэктомии // Materia Medica. 1999. № 2 (22). С. 3–10.
12. Björntorp P. Abdominal obesity and the metabolic syndrome // Ann. Med. 1992. V. 24. P. 465–468.
13. Brinkmann A.O. Steroid hormone receptors // Molecular biology in reproductive medicine / Ed. Fauser B.C.J.M. Parthenon Publishing. 1999. P. 234–244.
14. Tonkelaar I. den, Seidell J.C., van Noord P.A. et al. Fat distribution in relation to age, degree of obesity, smoking habits, parity and estrogen use: A cross-sectional study in 11825 Dutch women participating in the DOM-project // Int. J. Obes. 1990. V. 14. P. 753–761.
15. Duncan M.N., Singh B.M., et al. A smile measure of insulin resistance // Lancet. 1995. Vol. 346. P. 120–121.
16. Genazzani A.R., Gambacciani M. Cardiovascular disease and hormone replacement therapy. International menopause society expert workshop // J. Climacteric. 2000. V. 3. P. 233–240.
17. Harmann D.W., Kirchengast S., Albrecht A.E. et al. Altered growth hormone (GR) secretion in women gaining weight during hormone replacement therapy (HRT) // Maturitas. 1996. V. 25. P. 25–34.
18. Lindquist O. Intraindividual changes of blood pressure, serum lipids, and body weight in relation to menstrual status: results from a prospective population study of women in Goteborg // Sweden. Prev. Med. 1982. V. 11. P. 162–172.
19. National Institutes of Health: Third Report of the National Cholesterol

Покуль Л.В., Евтушенко И.Д., Жабина Е.С.

Многофакторность метаболических нарушений у женщин...

Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2001 (NIH publ. no. 01-3670). Earl S.Ford, Wayne H. Giles. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions, *Diabetes Care*.

20. *Pasquali R., Vicennati V., Bertazzo D. et al.* Determinants

of sex hormone-binding globulin blood concentrations in premenopausal and postmenopausal women with different estrogen status // *Metab. Clin. Exp.* 1997. V. 46. P. 5—9.

21. *Ryan A.S., Nicklas B.J., Berman D.M.* Hormone replacement therapy, insulin sensitivity, and abdominal obesity in postmenopausal women // *Diabetes Care*. 2002. V. 25, № 1. P. 127—133.

Поступила в редакцию 17.03.2009 г.

Утверждена к печати 17.06.2009 г.

Сведения об авторах

Л.В. Покуль — канд. мед. наук, врач-онкогинеколог Краснодарского клинического онкологического диспансера (г. Краснодар).

И.Д. Евтушенко — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии СибГМУ (г. Томск).

Е.С. Жабина — канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Покуль Л.В., тел. 8-918-445-4744, e-mail: liliiana_v_p@mail.ru