

УДК 616-006.363.03:616 - 056.52

© П. В. Яворський, 2011.

## ПЕРЕБІГ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОКАЗНИКІВ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ, СТУПЕНЮ ТА ВИДУ ОЖИРІННЯ

**П. В. Яворський***КВНЗ «Житомирський інститут медсестринства» (ректор – В. Й. Шатило), м. Житомир.*

### CLINICAL DISPLAY OF LEIOMYOMA OF UTERUS FOR WOMEN WITH OBESITY DUE TO HORMONAL STATUS, DEGREES AND TYPE OF OBESITY

**P. V. Iavorskyi****SUMMARY**

A type and degree of obesity influences development and growth of leiomatosis nodes of uterus and correlates with a hormonal disbalance.

### ТЕЧЕНИЕ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА, СТЕПЕНИ И ВИДА ОЖИРЕНИЯ

**П. В. Яворский****РЕЗЮМЕ**

Тип и степень ожирения влияет на развитие и рост лейомиоматозных узлов матки и коррелирует с гормональным дисбалансом.

**Ключові слова: лейоміома матки, ожиріння.**

Не дивлячись на те, що лейоміома матки традиційно розглядається як доброякісна пухлина жіночої статевої сфери, вона, так само як і проліферативні процеси в ендометрії, супроводжується рядом ендокринно-метаболічних порушень, пік яких приходиться на перименопаузальний вік [1-8, 12]. За даними багатьох авторів, наявність у хворих з лейоміомою матки гіперпластичних процесів ендометрія супроводжується збільшенням частоти дисфункціональних маткових кровотеч, функціональних кіст і полікістозу яєчників [1-5, 10].

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

Відповідно до поставленої мети всього обстежено 750 жінок, з них лейоміом – 320 жінок. Сформовано IV клінічні групи: I група – жінки з лейоміомою матки (ЛМ) без ожиріння (107 жінок); II група – жінки з ожирінням I ст. та ЛМ (61 жінка); III група – 73 жінки з ожирінням II ст. та ЛМ; IV група – 49 і 18 жінок з ожирінням III-IV ст. з ЛМ відповідно. Обстеження хворих проводилося по розробленій «Карті комплексного обстеження», що включає оцінку віку, загальносоматичного і гінекологічного статусу, аналіз супутньої гінекологічної патології і екстрагенітальних захворювань. Критерії включення: ЛМ, наявність ожиріння, вік від 18 до 56 років. Критерії виключення: наявність органічного ураження гіпоталамо-гіпофізарної ділянки. Середній вік обстежуваних склав 43,1±7,0 років. Рандомізація здійснювалася за ступенем ожиріння, віком, давністю захворювання, розмі-

рами матки, розмірами і кількістю лейомиоматозних вузлів, супутніми гінекологічними захворюваннями, екстрагенітальною патологією.

При обстеженні пацієнтки пред'являли скарги: на загальну слабкість, підвищену втомлюваність, зниження працездатності – 34,4%; рясні менструації – 38,8%; альгодисменореї – 21,3%; тривалі менструації – 46,3%; ациклічні кровотечі – 15,6%; тазові болі, не пов'язані з менструальним циклом – 23,1%; дизуричні симптоми – 39,4%; збільшення живота в об'ємі – 31,9%.

Порушення менструальної функції виявлялися у вигляді гіперполіменореї – 38,7%; метро- і менорагії – 56,3%; дисменореї – 21,3%. Вивчення репродуктивного анамнезу показало, що у 83,8% обстежених нами жінок було певне число вагітностей: від 1 до 16 (в середньому 3,9-4,5 на одну хвору). Безпліддя було діагностоване у 33,8% пацієнток, причому первинне безпліддя складало 16,3%, вторинне – 17,5%. Згідно рекомендаціям ВООЗ, індекс маси тіла (ІМТ) менше 15 кг/м<sup>2</sup> розцінювався як гострий дефіцит маси тіла; від 15 кг/м<sup>2</sup> до 18,5 кг/м<sup>2</sup> – недостатня маса; від 18,5 кг/м<sup>2</sup> до 25 кг/м<sup>2</sup> – нормальна маса; від 25 кг/м<sup>2</sup> до 29,9 кг/м<sup>2</sup> – надлишкова маса; від 30 кг/м<sup>2</sup> до 34,9 кг/м<sup>2</sup> – I ступінь ожиріння; від 35 кг/м<sup>2</sup> до 39,9 кг/м<sup>2</sup> – II ступінь ожиріння; 40 кг/м<sup>2</sup> та більше – III ступінь ожиріння.

Кров для оцінки концентрації статевих стероїдів в локальному матковому кровотоку забирали під

час оперативного втручання в області висхідної гілки маткової артерії після мобілізації зв'язкового апарату і судинних пучків матки. У сироватці крові, узятій з ліктьової вени і локального маткового кровотоку, визначали рівень статевих стероїдних гормонів (естрону, естрадіолу, прогестерону) і глобулінзв'язуючого статеві стероїди (SSBG) з використанням комерційних наборів для радіоімунного і радіометричного аналізу фірм «Immunotech» (Чехія) і «DSL» (США).

Отримані дані оброблялися статистичними методами – параметричним та непараметричним, кореляційним, однофакторним та багатофакторним дисперсійним аналізами. Вірогідність отриманих даних визначалися за допомогою коефіцієнтів – Стюдента, Фішера,  $\chi^2$ .

Всі початкові параметри з метою оптимізації досліджень і автоматизації процесів обробки і документування інформації вводилися в систему керування базами даних, побудовану за допомогою інтегрованого пакета програм Microsoft Works 4.0 на персональному комп'ютері системи Celeron під керуванням операційної системи MS DOS 7.0 і оболонки Windows XP Professional. При програмуванні ми використовували комп'ютерні мови Clipper і Visual Basic for application.

Статистичну обробку результатів досліджень і побудову математичних моделей процесів здійснювали методом варіаційної статистики, реалізованими стандартними пакетами прикладних програм варіаційної статистики: Excel for Windows<sup>XP</sup> Professional та Statistica 6,0 фірми Statsoft (програми належать ЦНІТ Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, ліцензійний №АХХР910А374605FA) з визначенням середніх значень ( $M$ ), помилки середньої ( $m$ ), достовірність вивчали за допомогою критеріїв Стюдента ( $t$ ) і рівня значущості ( $p$ ). Відмінності вважали статистично значущі при  $p < 0,05$ , тобто граничного значення рівня значущості набувало рівним 5% (В. Б. Колядо з співавт., 1998).

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведено порівняльний аналіз хворих залежно від величини індексу талія/стегно (ІТС). Були сформовані дві групи хворих. До першої увійшли жінки, у яких ІТС перевищував 0,9, тобто з переважно абдомінальним типом ожиріння. До другої групи увійшли жінки з ІТС  $< 0,9$ . У них спостерігався переважно глутеоефеморальний тип ожиріння. Комбінований розподіл жирової тканини спостерігали у 60,0% пацієнток з ожирінням, глутеоефеморальний – біля 40,0% ( $p < 0,001$ ) у жінок з лейоміомою матки. При цьому показники площі жирової тканини, отримані за допомогою променевих методів візуалізації, корелювали з антропометричними показниками, такими як ІМТ, ІТС, сагітальний діаметр, об'єм

внутрішньої жирової тканини, доля маси жирової тканини в організмі. Так, коефіцієнт кореляції між об'ємом внутрішньої жирової тканини і площею внутрішньої жирової тканини при зрізі на рівні L5-S2 становить  $r = +0,92 \pm 0,01$ . Коефіцієнт кореляції між ІМТ і долею жирової тканини в організмі становить  $r = +0,84 \pm 0,02$ . Коефіцієнт кореляції між ІТС і площею внутрішньої жирової тканини становить  $r = +0,79 \pm 0,03$ . Відношення підшкірної жирової тканини до внутрішньої жирової тканини було меншим 1,35 од. В нормі це відношення лежить у межах 1,5-1,7 од. Прямий кореляційний зв'язок встановлено між ІМТ і вмістом жирової тканини в організмі:  $r = +0,89 \pm 0,02$ . Високий ступінь прямого кореляційного зв'язку (коефіцієнт кореляції  $r = +0,80 \pm 0,02$ ) отримано між ІТС і відсотком жирової тканини. При аналізі концентрації естрадіолу ( $E_2$ ) в сироватці крові було виявлено його високий вміст у хворих в підгрупах з міомою матки та ожирінням (у групі порівняння –  $483,0 \pm 7,5$  нмоль/л і в основній групі –  $520,0 \pm 2,8$  нмоль/л відповідно) ( $p < 0,05$ ). Оцінка концентрації статевих стероїдів в системному і локальному кровотоках показала, що рівень естрадіолу в сироватці крові у хворих з лейоміомою матки у жінок без ожиріння був в 1,8 рази нижчим, ніж у хворих з лейоміомою матки та ожирінням ( $p = 0,019$ ). Рівні стероїдних гормонів підвищувалися та корелювали зі ступенем ожиріння. Оцінка частоти гіперестрадіолемії у хворих груп, що вивчаються, показала, що вона була найбільш високою у хворих з поєднанням ожиріння з розвитком лейоміоми матки, що знаходилися в перименопаузальному (54,5%) і постменопаузальному періодах (72,0%), що узгоджується з даними літератури про роль гіперестрогенізації в розвитку лейоміоми матки та проліферативних процесів в ендометрії, особливо в пери- і постменопаузальному періодах [1-8, 12].

Рівень естрону сироватки крові хворих поєднаною патологією ожиріння з лейоміомою матки вище, ніж у хворих з лейоміомою матки без ожиріння ( $p = 0,048$ ), що, можливо, обумовлено більшими навантаженнями ендокринно-обмінних змін у хворих з ожирінням різного ступеню та лейоміомою матки. За даними літератури, естрон володіє нижчою гормональною активністю, в порівнянні з естрадіолом, але здатний на молекулярному рівні підсилювати фактори росту [1, 3, 4, 6, 8, 10]. Індекс вільного естрогену виявився найбільш високим при поєднанні ожиріння та лейоміоми матки ( $p = 0,02$ ). Отримані дані не мають протиріччя уявленням про провідну роль локальних джерел синтезу естрогену у хворих з лейоміомою матки [1, 3, 4, 6, 8-10]. У хворих з ожирінням, особливо ожирінням III ст., з поєднанням лейоміоми матки частота гіпопрогестеронемії була найбільш високою в постменопаузі (68,0% випадків), що в 1,8 разів вище, ніж в підгрупі без ожиріння (39,6%), що підтверджується літературними даними

про існування порушень в співвідношенні естрогену/прогестерону у хворих з проліферативними процесами ендометрію і міометрію і демонструють особливу роль гіпопрогестеронемії в розвитку гіперпластичних процесів [1, 3, 4, 6].

В регіонарному кровотоку рівень естрогену у хворих з різними ступенями ожиріння в поєднанні з лейоміомою матки був вище, ніж в системному –  $59,0 \pm 25,0$  нмоль/л і  $45,1 \pm 25,9$  нмоль/л ( $p=0,015$ ) відповідно, а рівень білка, зв'язуючого статеві стероїди, був, навпаки, вище в системному кровотоку, чим в регіонарному –  $28,8 \pm 9,5$  нмоль/л і  $22,9 \pm 8,1$  нмоль/л, відповідно ( $p=0,031$ ). Причому, у хворих з лейоміомою матки без ожиріння в локальному кровотоку рівень естрогену нижчий  $32,1 \pm 16,9$  нмоль/л ( $p=0,015$ ), ніж у хворих з ожирінням та лейоміомою матки. Очевидно, що це, напевне, характеризує тільки наявність внутрішньотканинного синтезу естрогену в пухлинній тканині за участю ферментів: ароматази і стероїд-сульфатази. Відмічена також тенденція до вищих показників індексу вільного естрогену в локальному кровотоку у хворих з ожирінням та лейоміомою матки –  $1,48 \pm 0,34$  та  $1,27 \pm 0,43$ ,  $p=0,86$ .

У частини хворих з ожирінням та лейоміомою матки відмічено деяке підвищення рівня прогестерону в локальному кровотоку в порівнянні з хворими без ожиріння. У більшості обстежених жінок відмічено, що концентрація прогестерону в крові відповідала нормативним значенням. Перевищення показників було в підгрупі з лейоміомою і ожирінням різного ступеня: у основній групі –  $45,4 \pm 3,5$  нмоль/л, в групі порівняння –  $46,4 \pm 4,1$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). А в жінок з ожирінням та лейоміомою матки, поєднаними з пухлинами яєчників, відмічено найбільший вміст прогестерону у основній групі –  $38,0 \pm 3,2$  нмоль/л та  $41,2 \pm 1,9$  нмоль/л – в групі порівняння ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, отримані дані свідчать, що при лейоміомі матки у жінок з абдомінальним ожирінням порушення розвиваються рано і тривало протікають безсимптомно, задовго до клінічної маніфестації, що може бути результатом зниження больової чутливості. Причому, відмічається пряма кореляція з ростом ступеня ожиріння і порогом больової чутливості, що призводить до пізньої госпіталізації та наявності високої концентрації гормонів в локальному кровотоку, що, очевидно, обумовлено гіперестрогенією за рахунок жирової тканини та існуванням локальних джерел стероїдогенезу (ендометрія, міометрія і лейоміоматозних вузлів), що каталізує перехід андрогенів в естроген у тканинах. Патогенетичні аспекти участі ферменту метаболізму естрогену у поєднанні з лейоміомою матки залишаються до кінця не вивченими [1-6, 8, 11].

## ВИСНОВКИ

1. Частота ожиріння у хворих з лейоміомою матки може свідчити про існування єдиного етіопатогенетичних моментів у виникненні лейоміоми матки та гіперпластичних процесів, а також більш глибоких ендокринно-метаболических порушень у жінок з поєднаною патологією ендометрія і міометрія, що підтверджується даними літератури [1, 3, 4, 6, 7, 12].

2. Виявлено, що наявність лейоміоми матки супроводжувалася підвищенням рівня естрогену і зниженням рівня естрадіолу і індексу вільного естрогену сироватки крові в системному кровотоку, причому, рівень естрогену в локальному кровотоку був вищий, а рівень глобулінзв'язуючого статеві стероїди – нижче в порівнянні з системним кровотоком. Саме тому активне вивчення впливу змін в організмі при ожирінні на ріст лейоміоми матки, вимагає більш глибокого комплексного вивчення, що дозволяє розширити уявлення про роль показників системного і локального гормонального гомеостазу, рецепторного статусу і ендокринно-обмінних порушень в розвитку лейоміоми матки.

3. Оптимізація діагностики рівня статевих стероїдів при виникненні та розвитку лейоміоми у жінок з ожирінням та визначення чітких критеріїв і показань до поетапного ведення хворих з лейоміомою матки потребує подальшого детального вивчення, що дозволить значно зменшити число не виправданих радикальних оперативних втручань.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Вихляева Е. М. К механизму лечебного эффекта Норэтистерона при гиперпластических заболеваниях эндо-и миометрия у женщин репродуктивного возраста / Е. М. Вихляева, Е. В. Уварова, Н. Ч. Самедова // Вопросы онкологии. – 1990. – № 6. – С. 683–689.

2. Вихляева Е. М. Молекулярно-генетические детерминанты опухолевого роста и обоснования современной стратегии при лейомиоме матки / Е. М. Вихляева // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47, № 2-3. – С. 24.

3. Вихляева Е. М. Патогенез, клиника и лечение миомы матки / Е. М. Вихляева, Г. А. Паллади. – Кишинев: Штиинца, 1982. – С. 300.

4. Особенности состояния рецепторов эстрогенов и прогестерона в миоме матки и миометрии / А. В. Козаченко, Ю. Д. Ландеховский, Н. И. Кондриков [и др.] // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 6. – С. 34–36.

5. Савицкий В. Г. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетическая терапия / В. Г. Савицкий, А. Г. Савицкий. – СПб., 2000. – С. 90–139.

6. Савицкий Г. А. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии / Г. А. Савицкий, А. Г. Савицкий. – СПб., 2000. – 287 с.

7. A randomized study of the effects of tibolone

and transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women with uterine myomas / L. Fedele, S. Bianchi, R. Rafaelli [et al.] // *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2000. – Vol. 88, № 1. – P. 91–94.

8. Eldar-Geva T. Other medical management of uterine fibroids / T. Eldar-Geva // *Bailliers Clin. Obstet. Gynaecol.* – 1998. – Vol. 12. – № 2. – P. 269–288.

9. Hysteroscopic myomectomy: long-term effects on menstrual pattern and fertility / P. Vercellini, B. Zaina, L. Yaylayan [et al.] // *Obstet. & Gynecol.* – 1999. – Vol. 94, № 3. – P. 341–347.

10. Ibraheim M. An evaluation of troublesome

intermenstrual bleeding in menorrhagic users of the LNG IUS / M. Ibraheim, A. Ikomi // *Obstet. & Gynecol.* – 2005. – Vol. 25, № 3. – P. 384–385.

11. Molecular bases for the actions of ovarian sex steroids in the regulation of proliferation and apoptosis on human uterine leiomyoma / H. Matsuo, O. Kurachi, Y. Shimomura [et al.] // *Oncology.* – 1999. – Vol. 57, Suppl. 2. – P. 49–58.

12. Translocation (6:10) (p21: q22) in uterine leiomyomas / Y. Y. Ozisik, A. M. Meloni, O. Altungos [et al.] // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 1995. – Vol. 2, № 79. – P. 136–138.