

На правах рукописи

Гинзбург Елизавета Борисовна

**Предоперационная гормональная терапия и радикальные операции на
матке и придатках как факторы риска развития метаболического
синдрома**

14.01.01 – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Соснова Елена Алексеевна

Официальные оппоненты:

Доброхотова Юлия Эдуардовна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, заведующий кафедрой

Станоевич Ирина Васильевна - доктор медицинских наук, доцент, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, врач акушер-гинеколог

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области (ГБУЗ МО МОНИАГ), г. Москва

Защита состоится «14» сентября 2020 года в «14.00» на заседании Диссертационного совета ДСУ 208.001.03 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации www.sechenov.ru.

Автореферат разослан «2» июля 2020 года.

Ученый секретарь

Диссертационного совета ДСУ 208.001.03

доктор медицинских наук, профессор **Семиков Василий Иванович**

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования

В последние годы большой научный интерес вызывает метаболический синдром (МС), характеризующийся наличием у пациента тканевой инсулинорезистентности (ИР), гиперинсулиемии (ГИ), нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), первичной артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии, а также абдоминального ожирения и гиперурикемии.

Метаболический синдром рассматривают как патологию центрального генеза с ведущей ролью гипоталамо-гипофизарного звена. МС развивается у 15% женщин, перенесших овариоэктомию (И.А. Гилязутдинов, З.Ш. Гилязутдинова, 2008).

К группе риска по развитию МС относятся пациентки с функциональными нарушениями центральных и периферических звеньев гипоталамо-гипофизарно-яичниковой (ГГЯ) системы, подчиняющихся механизмам, контролирующим влияние не только внутренней, но и внешней среды. Пациентки с МС имеют характерный семейный анамнез: ожирение, сахарный диабет, гипертензию (Э. Ф. Муслимова, 2015; G. Alberti 2005). У женщин МС сопровождается аномальными маточными кровотечениями (10-20%) с пролиферативными изменениями в эндометрии в виде железисто-кистозной (40%), рецидивирующей железистой (8%) и атипической гиперплазий (22%) (Т. Apridonidze, 2004).

Таким образом, повышенный интерес к патогенетическим механизмам развития МС, клинике, а самое главное - к профилактическим мероприятиям и лечению, подтверждает актуальность данной тематики.

Цель исследования

Выявить факторы риска формирования МС у пациенток, перенесших оперативные вмешательства на органах малого таза в объеме гистерэктомии с придатками и без придатков, оптимизировать диагностические мероприятия и сроки их проведения, а также сформировать группы риска развития МС и профилактические мероприятия, направленные на снижение частоты клинических проявлений.

Задачи исследования:

1. Определить частоту встречаемости МС у пациенток, перенесших операции на матке и придатках в связи с миомой матки, эндометриозом и гиперпластическими процессами эндометрия.
2. Определить частоту встречаемости генетических маркеров, участвующие в формировании метаболического синдрома, в группе оперированных больных с миомой матки, эндометриозом и гиперплазией эндометрия.
3. Выявить особенности и тенденции изменений массы тела, ИМТ и соотношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) в зависимости от объема оперативного вмешательства.
4. Выявить особенности и тенденции изменений углеводного обмена в различные сроки после оперативного лечения у женщин, перенесших оперативных вмешательства в объеме гистерэктомии с придатками и без придатков матки.
5. Выявить особенности и тенденции изменений липидного обмена в различные сроки после операции в зависимости от объема оперативного вмешательства.
6. Выявить особенности и тенденции изменений параметров АД в зависимости от объема оперативного вмешательства
7. Определить наиболее значимые составляющие МС, характеризующиеся динамическими изменениями в течение года наблюдения, в зависимости от объема оперативного вмешательства (гистерэктомия с придатками или без).
8. Выявить сопутствующие факторы риска формирования МС у пациенток, перенесших операции на матке и придатках.
9. Определить группы риска развития МС среди пациенток, перенесших оперативные вмешательства в объеме гистерэктомии с придатками и без придатков матки.
10. Определить роль предоперационной гормональной терапии в формировании МС.
11. Оптимизировать сроки проведения профилактических мероприятий, направленных на уменьшение клинических проявлений МС после гистерэктомии с придатками и без придатков матки.

Научная новизна

1. Впервые выявлена независимая роль предоперационной гормональной подготовки в формировании МС у пациенток с миомой матки, эндометриозом и гиперпластическими процессами эндометрия.
2. Впервые установлено, что гистерэктомия с придатками и без, является фактором риска развития и усугубления артериальной гипертензии.
3. Впервые выявлено, что оперативные вмешательства на органах малого таза, независимо от их объема, являются фактором риска усугубления ожирения у пациенток с ИМТ менее 30.
4. Впервые представлены данные о вкладе генетических маркеров МС (ген ApoE с.388T>C и с.526 C>T, ген ACE с.2306-109-2306-108insA288, ген ACE с.176T>C), в генезе формирования гиперпластических процессов системы репродукции у женщин.

Практическая значимость результатов исследования

Дифференциальный подход к ведению послеоперационного периода пациенток, перенесших радикальные операции на матке и придатках, должен базироваться не только на объеме операции и состоянии придатков после вмешательства, а также на возрасте и генетической предрасположенности к развитию состояний, ассоциированных с МС. Индивидуальный подход позволяет в отдаленном послеоперационном периоде минимизировать осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы и развитие сахарного диабета, а также снизить риск развития инфаркта миокарда и инсульта.

Положения, выносимые на защиту

1. Заболевания системы репродукции, объединенные понятием гиперпластический синдром и включающие миому матки, эндометриоз и гиперпластические процессы эндометрия, ассоциированы с генетическими маркерами ожирения и артериальной гипертензии и, по-видимому, являются генетически детерминированными.
2. Оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы в объеме гистерэктомии с придатками и без придатков матки не являются факторами риска формирования полной формы МС в послеоперационном периоде.
3. Оперативные вмешательства на органах репродуктивной системы в объеме гистерэктомии с придатками и без придатков матки способствуют прогрессированию исходного ожирения, усугублению течения исходной артериальной гипертензии и формированию гипертонической болезни.

4. Предоперационная гормональная терапия является более выраженным фактором риска формирования МС, чем генетические маркеры.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на:

- Научно-практическая конференция к 50-летию ГБУЗКО «Калужская областная клиническая больница». Калуга, октябрь 2017 г.
- VI научно-практическая конференция по акушерству и гинекологии с международным участием «Снегиревские чтения», февраль 2018 г.
- Областное общество акушеров — гинекологов, Калуга ноябрь 2018 г.
- Апробация диссертации проводилась на заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № от 24 апреля 2019г.

Научные положения, описанные данные, рекомендации и выводы, сформулированные в работе, базируются на исследовании 116 пациенток с их письменного согласия. Дизайн исследования включал клиническую оценку пациенток, а также современные методы исследования.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программ BIOSTATD, STATISTICA 6.0 и Microsoft Excel XP на персональном компьютере.

Личный вклад автора

Автору принадлежит выбор направления исследования, сбор, анализ и обобщение, полученных результатов. Подготовлен обзор данных отечественных и зарубежных источников литературы, сформулированы цели и задачи диссертационной работы. Составлена компьютерная база данных 116 пациенток, проведена аналитическая и статистическая обработка, даны практические рекомендации. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования.

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в клиническую практику амбулаторно-поликлинического и гинекологического отделений клиники акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева Первого МГМУ имени И. М. Сеченова, а также ГБУЗ Калужской Областной Клинической Больницы, используются при осуществлении педагогического процесса на кафедре акушерства и гинекологии №1 лечебного факультета (проведение лекций и семинаров со студентам, клиническими ординаторами).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации, результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности 14.01.01-Акушерство и гинекология.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 11 научных работ, из них 5 в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикаций основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 196 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения и списка литературы, включающего 181 источник, из них 38 отечественных и 143 зарубежных. Работа иллюстрирована 20 рисунками и 36 таблицам, 3 приложениями.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование были включены **116 пациенток с гиперплазией эндометрия (ГЭ), миомой матки (ММ) и эндометриозом (ЭМ)**, обратившихся в Калужскую Областную Клиническую больницу с 2012 по 2014 год, которым были выполнены операции в объеме гистерэктомии с придатками и без придатков. В зависимости от объема оперативного вмешательства пациентки были разделены на две группы – 1 – гистерэктомия с придатками (n=68) и 2 – гистерэктомия без придатков (n=48).

Критериями включения в исследование являлось:

- наличие у больной ГЭ, ММ или ЭМ,
- оперативное лечение в объеме гистерэктомии с аднексэктомией или без таковой,
- согласие женщины на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования явились:

- наличие у больной злокачественных заболеваний матки
- отказ женщины принимать участие в исследовании
- тяжелые нарушения иммунитета, включая ВИЧ,
- тяжелые заболевания органов сердечно-сосудистой системы,
- хронические заболевания в стадии декомпенсации,
- тяжелые психические расстройства,

➤сахарный диабет.

Методы исследования включали в себя клинические (сбор анамнеза, особенности менструальной, половой и репродуктивной функции, методов контрацепции, а также применение гормональных препаратов с лечебной целью, измерение роста, массы тела, ИМТ, окружность талии и бедер, отношение ОТ/ОБ) и лабораторные методы обследования, включающие стандартные методы диагностики общеклинического профиля, а так же глюкозо-толерантный тест, гемостазиограмму, рассчитывали индексы Нома и Саго, определяли уровень инсулина и с-пептида.) Обследование перед оперативным вмешательством включало ультразвуковое исследование органов малого таза, гистероскопию и РЛДВ с последующим гистологическим исследованием соскоба.

Пациенткам проводилось исследование полиморфизма генов, связанных с формированием МС : с.388Т>С и с.526 С>Тв гене АроЕ, с.2306-109-2306-108insA288 в гене ACE, с.176Т>С в гене IGBT3. Работа проводилась совместно с Центром молекулярной генетики под руководством Полякова А.В.

Результаты исследования

В зависимости от возраста все пациентки были разделены на три подгруппы. 1 подгруппа пациентки позднего репродуктивного возраста, средний возраст $43,75 \pm 2,63$ года. 2 подгруппа - пациентки пременопаузального периода с сохраненной менструальной функцией (средний возраст= $50,94 \pm 3,5$ года). 3 подгруппа пациентки постменопаузального периода с аменореей, средний возраст ($56,38 \pm 5,46$ года). Распределение пациенток в зависимости от возраста и вида патологии представлено в табл. 1.

Установлено, что с увеличением возраста изменяются нозологические формы гинекологической патологии, являющиеся причиной обращения пациенток в стационар. Начиная с пременопаузального периода частота пациенток с миомой матки в сочетании с аденомиозом составляет 50%, а с изолированной миомой матки возрастает на 20%. С увеличением возраста возрастает количество пациенток с серозными цистаденомами, что определяет объем оперативного вмешательства с придатками. У пациенток 1 возрастной подгруппы частота гистерэктомий без придатков соотносится к гистерэктомиям с придатками как 2:1, а в старшей возрастной группе как 1:20.

Таблица 1. Распределение пациенток в зависимости от возраста и вида патологии

Нозология	Подгруппы пациенток					
	1 n=46		2 n=34		3 n=36	
	n	%	n	%	n	%
Эндометриоз	33	71,74	17	50,00	19	52,78
I	13	28,26	2	5,88	2	5,56
II	10	21,74	6	17,65	6	16,67
III	10	21,74	9	26,47	11	30,56
Миома матки	10	21,74	19	55,88	31	86,11
Гиперплазия эндометрия	30	65,21	19	55,88	17	47,22
Кисты яичников	24	52,17	34	100,00	35	97,22
Эндометриоидные	8	17,39	7	20,59	6	16,67
Функциональные	8	17,39	4	11,76	2	5,56
Серозные	8	17,39	23	67,65	27	75,00
Хронический сальпингит	13	28,26	10	29,41	11	30,56

При анализе исходных экстрагенитальных заболеваний были проанализированы состояния, имеющие непосредственное отношение к МС. Обращала на себя внимание исходно высокая встречаемость артериальной гипертензии (54%) и нарушений жирового обмена (50%). Частота исходной АГ у пациенток 1 (пангистерэктомия) и 2 (гистерэктомия без придатков) групп составила соответственно 56 и 50%. Исходные нарушения обмена липопротеидов среди пациенток 1 группы встречались в 2 раза чаще, чем во 2 группе.

При анализе менструальной функции было установлено, что средний возраст наступления менархе составил 13,36 г. Особенности менструальной функции пациенток представлены на рис. 1 и 2.

Средний возраст изменения менструального цикла составил $45 \pm 1,8$ года. (1,72%).



Рис. 1. Продолжительность (тип) менструального цикла у обследованных пациенток (n=116).

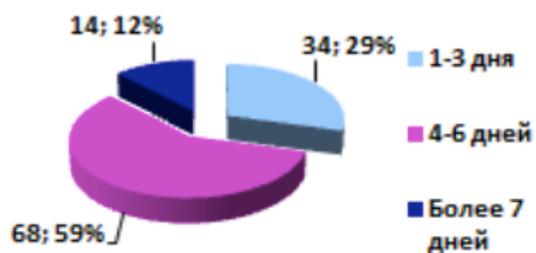


Рис.2. Продолжительность менструального кровотечения у обследованных пациенток (n=116).

При анализе паритета беременностей и родов было установлено, что среднее количество беременностей на 1 пациентку 1 группы составило 3,71, из них среднее количество родов -2,05, количество аборт — 2,17.

Одни роды наблюдались у 11,8 % (8 пациенток), 2 родов -72,1% (у 49 пациенток), 3 родов -8,82% случаев и более 3-х родов в 7,28% (5 пациенток).

Количество прерываний беременности составило: 1 - 50%, 2 - 16,2%, 3 - 11,8%, более 3-х - 22,21%. Во 2 группе пациенток среднее количество беременностей на 1 пациентку составило 6,4; среднее количество родов 2,35, аборт - 4,3. 1 роды имелись в 12,5% наблюдений, 2 родов в 52,1% (25 пациенток), 3 -22,9%, и более трех родов в 12,5% (6 пациенток). Количество аборт составило: 1- 12,5% (6 случаев), 2 - 6,25% (3 пациентки), 3 - 12,5%, более трех - 68,7%. Установлено, что у пациенток 1 группы среднее количество беременностей на одну женщину было в 2 раза ниже, чем во 2.

Особенности менструальной функции, в зависимости от вида патологии, представлены на рис. 3.

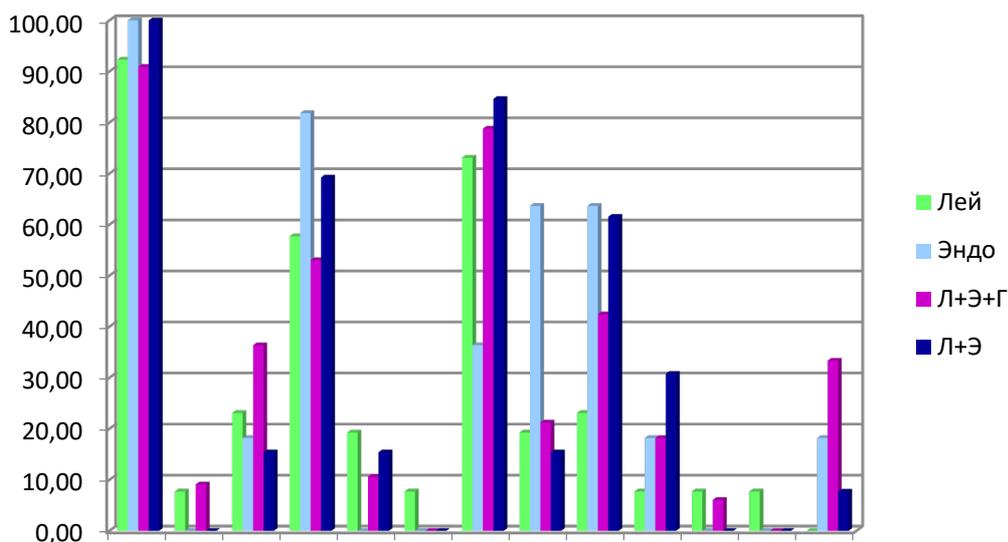


Рисунок 3. Характеристика менструальной функции у пациенток в зависимости от вида патологии репродуктивной системы

При анализе влияния социальных факторов на формирование заболеваний органов репродуктивной системы, значимыми оказались низкий уровень образования, низкая обращаемость, низкий уровень дохода семьи, а так же проживание в отдаленных от Калуги районах (более 120 км).

При анализе частоты встречаемости в семье экстрагенитальных видов патологии, ассоциированных с МС, выявлено, что ведущей патологией среди родственников обследованных являлась патология сердечно-сосудистой системы, с превалированием АГ. Данная особенность не зависела от группы пациенток, а отражала общепопуляционные тенденции. Нарушения жирового обмена также имелись у родственников II-III поколения с частотой 10%. Статистически значимых различий по исследованным параметрам обнаружено не было.

Анализ развития метаболического синдрома.

Особый интерес представляет проведенный нами анализ формирования МС у пациенток, перенесших оперативные вмешательства на органах малого таза в объеме гистерэктомии с придатками и без (табл.2).

Установлено, что спустя 6 месяцев после оперативного вмешательства МС сформировался у 63% пациенток 1 группы и у 54% во второй, что суммарно составило 60% от 116 пациенток. Через 12 месяцев выявления новых случаев МС отмечено не было.

Таблица 2. Динамика формирования метаболического синдрома в различные сроки после оперативного лечения (n=116).

Группа	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
Группа 1 (n =68)	38 (54,41%)	43 (63,23%)	43 (63,23%)
Группа 2 (n=48)	22(45,83%)	26(54,17%)	26(54,17%)

В обеих исследуемых группах были выделены по две подгруппы в зависимости от выявленных нарушений жирового обмена, те от ИМТ (табл.3)

Таблица 3. Распределение обследованных пациенток в зависимости от ИМТ

ИМТ, кг/м ²	1 группа (n=68)	2 группа (n=48)
>30	47% (32)	58% (28)
< 30	53% (36)	42% (20)

В дальнейшем анализ показателей осуществлялся с учетом ИМТ до операции и через 3, 6 и 12 месяцев после вмешательства.

Динамика изменения массы тела у пациенток в зависимости от объема оперативного вмешательства представлены на рис 4.

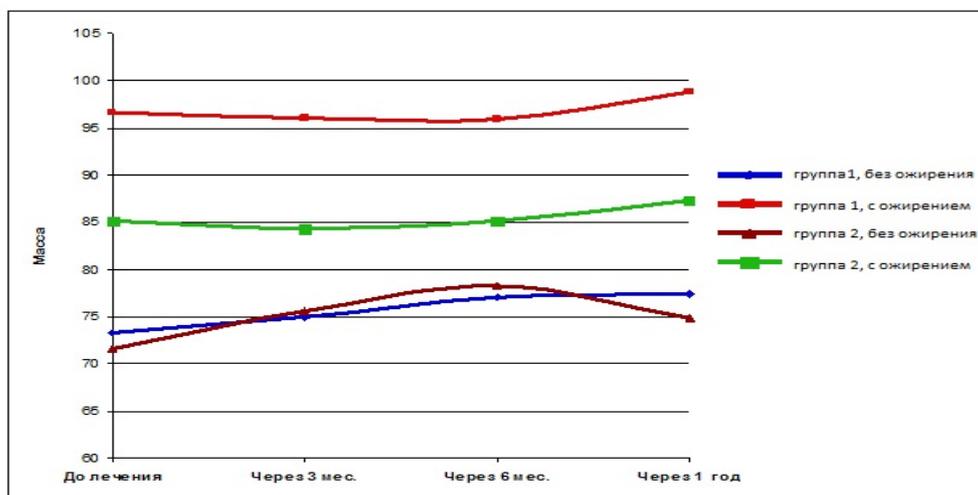


Рисунок 4. Динамика изменения массы тела у обследованных пациенток в течение 12 месяцев после оперативного вмешательства

Установлено, что у пациенток с исходным ИМТ > 30 кг/м² разница в весе с пациентками, имевшими исходный ИМТ < 30 кг/м² составила 12 кг. То есть, до оперативного вмешательства эти пациентки весили в среднем на 12 кг больше. Тенденции увеличения веса при исходном ИМТ > 30 кг/м² являются одинаковыми. Среднее значение прибавки веса составило 2 кг.

Следовательно, гистерэктомия с придатками не влияет на увеличение массы тела у пациенток с изначальным ожирением. У пациенток с исходным ИМТ < 30 кг/м² тенденции изменения веса были также одинаковыми для обеих групп, а прибавка в весе составила через 6 месяцев около 5 кг.

Таким образом, ИМТ < 30 кг/м², независимо от объема оперативного вмешательства является фактором риска незначительного (до 5 кг) набора веса в течение полугода 6 мес. после операции. Графическое изображение полученных результатов представлено на рис. 5.

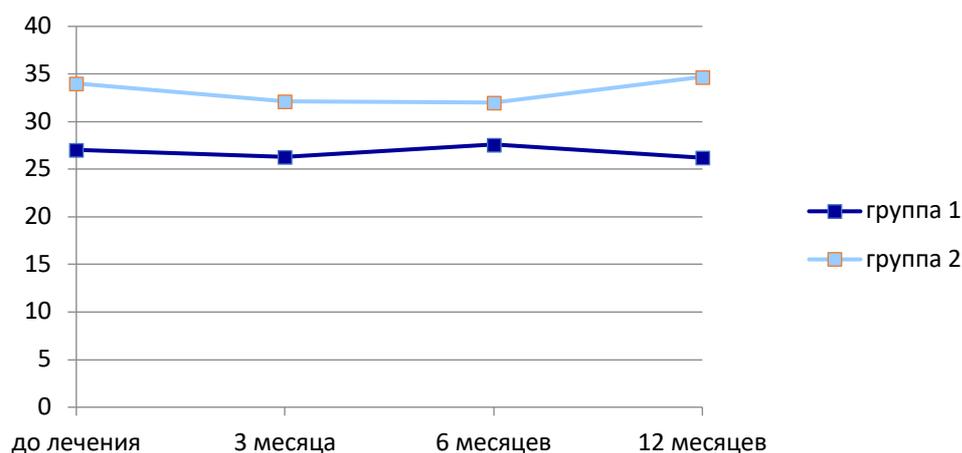


Рисунок 5. Динамика изменений ИМТ в исследуемых группах в различные сроки до и после оперативного вмешательства

Исходная масса тела и ИМТ являются прогностически значимыми для пациенток, перенесших гистерэктомию с придатками или без, с целью разработки и применения профилактических мероприятий и выделения групп риска. При этом, соотношение ОТ/ОБ не имеет прогностического значения. Нами были изучены параметры обмена веществ (липидный и углеводный профили) у пациенток с гистерэктомией с придатками и без с формированием и без формирования МС.

При исследовании липидного спектра крови не было выявлено достоверных различий показателей в зависимости от исходного ИМТ и объема оперативного вмешательства.

Поскольку косвенным признаком инсулинрезистентности является индекс Нома, нами был проанализирован данный показатель за исследуемый период времени (рис. 6).

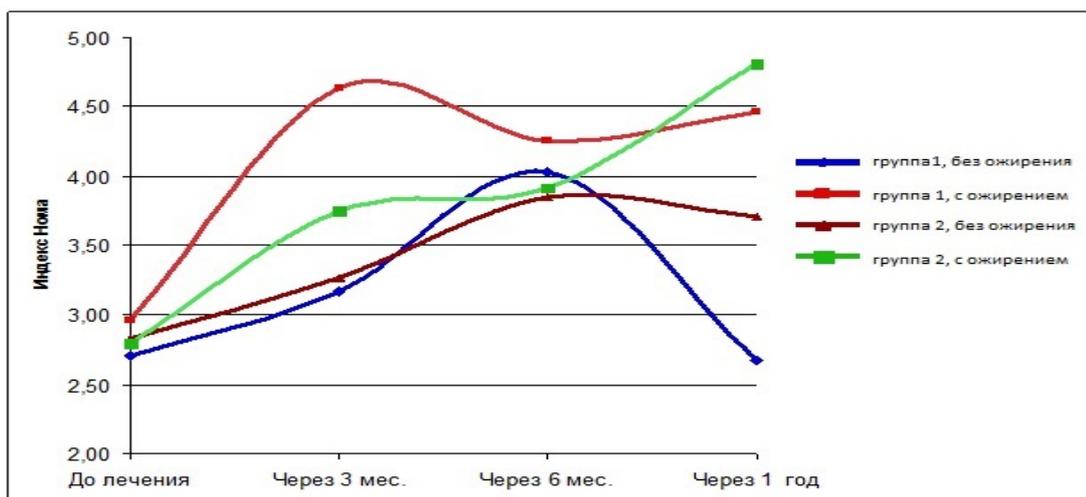


Рисунок 6. Динамика изменений индекса Нома в течение 12 мес. после операции у пациенток 1 и 2 групп

Установлено, что тенденция изменения индекса НОМА в 1 и 2 группах, с изначальным ИМТ более 30 кг/м^2 , имели схожую тенденцию, характеризующуюся скачкообразным повышением через 3 месяца, с последующим сохранением в течение последующих 12 месяцев. По-видимому, двухстороннее удаление придатков не влияет на изменения в углеводном обмене посредством изменения индекса НОМА. Значимым является только наличие ожирения до момента оперативного вмешательства.

При анализе индекса Саго были выявлены тенденция изменения средних показателей в основной и контрольной группе аналогичные значения индекса Нома.

При анализе уровня инсулина как до оперативного вмешательства, так и в исследуемые сроки после вмешательства, гиперинсулинемии зафиксировано не было, однако отмечалась тенденция роста уровня инсулина через 3, 6, 12 месяцев после операции в обеих группах ($p < 0,05$). В 1 группе средние показатели были достоверно выше, чем во 2 группе. Т.о., пациентки, перенесшие оперативное вмешательство, относятся к группе риска по развитию инсулинорезистентности, и как следствие сахарного диабета. Изменения артериального давления у пациенток представлены на рис. 7.

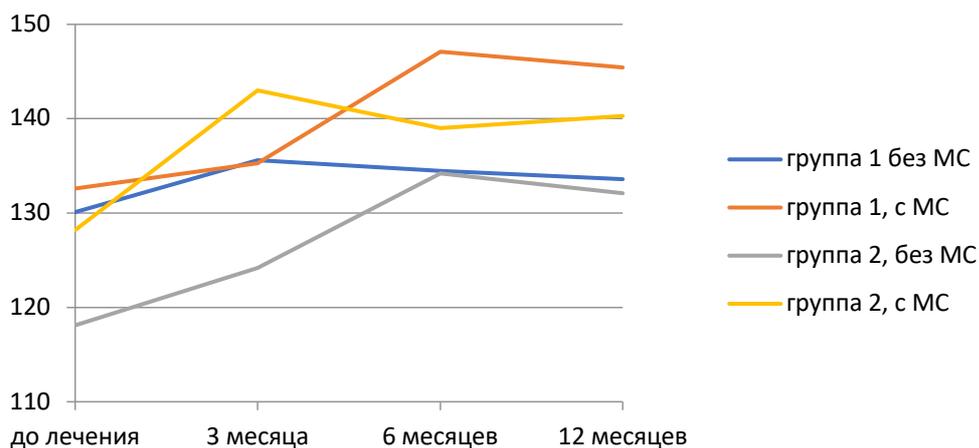


Рисунок 7. Изменения САД в 1 и 2 группах до и в различные сроки после оперативного лечения у пациенток с МС и без МС

Независимо от объема оперативного вмешательства отмечался рост систолического артериального давления в послеоперационном периоде, по сравнению с исходными значениями. У пациенток с аднексэктомией через 3 месяца после оперативного вмешательства максимальные цифры среднего систолического артериального давления составляли $137 \pm 3,04$ мм рт. ст. У пациенток с сохраненными придатками данный показатель составил $124,5 \pm 2,74$ мм рт. ст. В 1 группе средний показатель САД увеличился на 7 мм рт. ст., во 2 группе на 14 мм рт. ст. Показатели ДАД имели схожую тенденцию с изменениями САД.

При анализе параметров АД в зависимости от исходного ИМТ было установлено, что у пациенток с $\text{ИМТ} > 30$ кг/м², через 6 месяцев после аднексэктомии значения САД составили $147,78 \pm 3,55$ мм рт. ст., и значительно превышали исходные значения ($139,63 \pm 1,64$ и $129,26 \pm 1,84$ мм рт. ст. соответственно). Пациентки с $\text{ИМТ} < 30$ кг/м² независимо от объема оперативного вмешательства, также демонстрировали повышение АД в среднем до 135 мм рт. ст. Динамика изменения АД зависела от объема оперативного вмешательства. Так, у пациенток с сохраненными яичниками, спустя 12 месяцев после операции средние значения АД снижались, но не возвращались к исходным значениям. У пациенток, оперированных в объеме гистерэктомии с придатками, средние показатели АД имели тенденцию к устойчивому повышению.

Мы проанализировали влияние предоперационной гормональной терапии на развитие МС. При анализе индивидуальных показателей пациенток и средних показателей в группах с различной гормональной терапией достоверных различий между группами обнаружено не было,

поэтому в дальнейшем мы не проводили деления пациенток на подгруппы, а рассматривали изменения в целом, у 26 пациенток (табл. 4).

Таблица 4. Динамика изменений массы тела, ИМТ и ОТ/ОБ (n=26).

параметр	До лечения	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Через 3 месяца
Масса тела	77,17±2,17	78,80±1,96	79,7±2,26	80,45±2,26
	77,2±1,7*	78,5±2,01*	79,0±1,69*	79,5±2,1*
ИМТ	27,5±2,51	28,7±1,73	29,82±1,01	30,98±0,9
	27,43±2,33*	28,1±1,92*	28,5±1,69*	29,3±0,9*
ОТ/ОБ	0,85±0,03	0,86±0,01	0,88±0,01	0,90±0,01
	0,85±0,02*	0,86±0,02*	0,86±0,01*	0,87±0,01*

*- данные, полученные в подгруппе пациенток, которые по результатам проведенной предоперационной гормональной терапии не демонстрировали предикторов МС (n=8)

Изменения массы тела у пациенток в обеих подгруппах имеют сходные тенденции, и демонстрирую увеличение показателя в период предоперационной гормональной терапии (рис. 8).

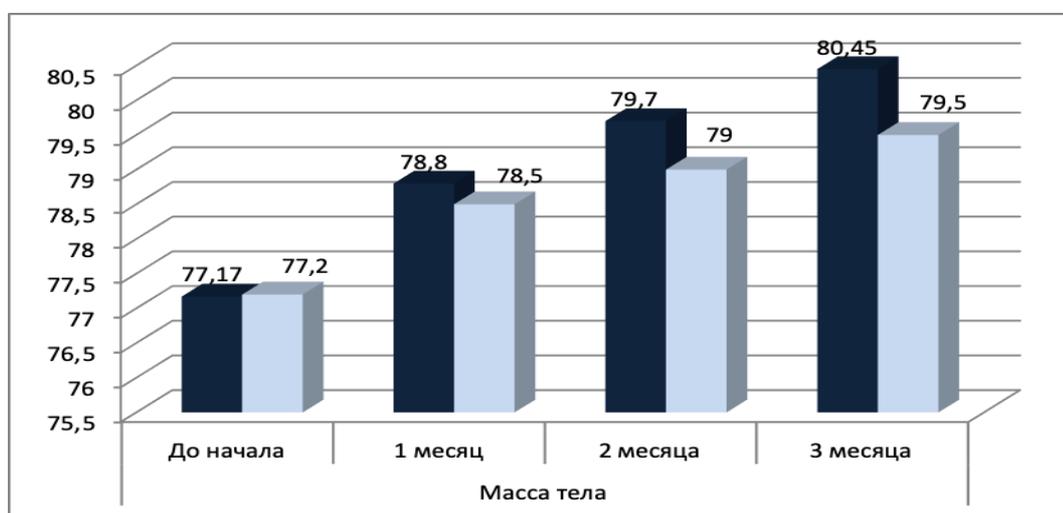


Рисунок 8. Динамика изменений средней массы тела в исследуемых группах пациенток в различные сроки после начала гормональной терапии (n=26)

При оценке динамики изменения липидного профиля, были выявлены незначительные разнонаправленные колебания показателей, однако, стоит

отметить повышение триглицеридов (ТГ), значительное повышение и выход за нормальные значения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижение среднего значения липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и незначительное повышение средних значений холестерина (табл. 5).

Таблица 5. Динамика изменений липидного профиля в исследуемых группах пациенток в различные сроки после начала гормональной терапии (n=26).

Срок	До лечения	Через 1 месяц	Через 2 месяца	Через 3 месяца
ТГ	1,75±0,1	1,84±0,18	1,89±0,11	1,93±0,09
ЛПВП	1,34±0,1	1,47±0,18	1,41±0,02	1,37±0,08
ЛПНП	4,12±0,1	4,58±0,21	5,06±0,17	5,1±0,22
ХС	6,02±0,11	5,98±0,25	6,03±0,2	6,04±0,29

Таким образом, формирование предвестников МС можно отследить по незначительным изменениям в липидограмме (табл. 5).

Динамика изменения артериального давления, среди обследуемых пациенток, получавших гормональную терапию, представлены в таблице 6.

Таблица 6. Динамика изменения систолического и диастолического артериального давления в группе обследованных пациенток (n=26).

Сроки обследования	АД систолическое	АД диастолическое
До лечения	119±2,25	69,5±2,01
Через 1 месяц	120,5±2,74	69,25±2,1
Через 2 месяца	119,5±2,31	71,28±1,8
Через 3 месяца	121±3,06	69,75±2,3

Таким образом, формирование предикторов МС в результате проведенной гормональной терапии наблюдали у 18 (69,23%) пациенток из 26. К концу 3-его месяца периодические подъемы артериального давления были выявлены у 10 (38,46%) пациенток, начальные стадии ожирения – более чем у половины (14 случаев, 53,85%), гиперлипидемию диагностировали почти у 70% пациенток (у 18 из 26).

Учитывая неблагоприятное влияние предоперационной гормональной терапии на общее состояние здоровья пациенток, консервативное лечение

было отменено и пациенткам предложено оперативное вмешательство. Нами было принято решение о нецелесообразности предоперационной гормональной терапии для остальных пациенток, вошедших в основное исследование, в виду выявленных изменений, способствующих неблагоприятному патоморфозу метаболического синдрома.

Нами была предпринята попытка связать выявленные изменения с генетическими маркерами МС (табл. 7).

Таблица 7. Предполагаемые генетические маркеры развития составляющих МС.

Аллельный вариант	АГ	НЖО	МС	Ранний дебют АГ
АроЕ, с.388Т>С, аллель Т				
АроЕ, с.388Т>С, аллель С				
АроЕ, с.526С>Т, аллель С				
ITGB3 1565 Т>С, аллель Т				
АСЕ, с.2306-109_2306-108ins288, аллель D				
АСЕ, с.2306-109_2306-108ins288, аллель I				

С этой целью было обследовано 40 пациенток (1 группа n=26, 2 группа n=14), оперированных по поводу лейомиомы, эндометриоза и гиперпластических процессов эндометрия в объеме гистерэктомии с придатками (1 группа) и гистерэктомии без придатков (2 группа). Были исследованы полиморфизм гена АроЕ по 2 вариантам (388 Т>С и 526С>Т), гена АСЕ (полиморфизм I/D) и гена ITGB3 (позиция 1565, замена Т>С) (табл.8).

Таблица 8. Частоты встречаемости генотипов у пациентов с гистерэктомией с придатками (n=26) и без придатков (n=14).

Генотип и аллели		Группа 1 (n=26)		Группа 2 (n=14)	
		Частота n	%	Частота n	%
АроЕ, с.388Т>С	Т/Т	23	88,5%	10	71,4%
	Т/С	3	11,5%	4	28,6%
	С/С	0	0,0%	0	0,0%
АроЕ, с.526С>Т	СС	21	80,8%	9	64,3%
	СТ	5	19,2%	5	35,7%

Продолжение таблицы 8.

	ТТ	0	0,0%	0	0,0%
ACE, с.2306- 109_2306- 108ins288	ins/ins	10	38,5%	2	14,3%
	ins/del	13	50,0%	5	35,7%
	del/del	3	11,5%	7	50,0%
ITGB3 1565 T>C	T/T	18	69,2%	6	42,9%
	C/T	7	26,9%	5	35,7%
	C/C	1	3,8%	3	21,4%

Всего проведено 160 генетических тестов. В соответствии с поставленной задачей, выборка пациенток была разделена на 2 группы: с проявлениями составляющих МС и без таковых. В обеих группах проанализированы частоты встречаемости генотипов и аллельных вариантов по изучаемым параметрам. Таким образом, за основную группу были приняты пациентки, имеющие симптом, а за группу сравнения – с его отсутствием. У пациенток, перенесших оперативные вмешательства на матке и придатках в связи с миомой матки, эндометриозом и гиперплазией эндометрия наиболее частот встречаются следующие генетические маркеры, участвующие в формировании МС.

Среди предикторов АГ: ApoE, с.388T>C, аллель Т – 98%, ApoE, с.526C>T, аллель Т – 18%, ACE, с.2306-109_2306-108ins288, вариант D – 52%. Среди предикторов МС: ApoE, с.526C>T, аллель С -91%, ACE, с.2306-109_2306-108ins288, вариант I – 59%, ITGB3, с. 176T>C, аллель Т – 81,5%; предикторы НЖО: ApoE, с.388T>C, аллель С – 13%. Высокую частоту встречаемости генетических маркеров МС можно рассматривать в качестве предикторов миомы матки, эндометриоза и гиперплазии эндометрия.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток, перенесших оперативные вмешательства на матке и придатках в связи с миомой матки, эндометриозом и гиперплазией эндометрия МС исходно наблюдался в 51,72 % случаев и имел тенденцию к увеличению в течение года после оперативного вмешательства (59,48%) ($p<0,05$).
2. У пациенток, перенесших оперативные вмешательства на матке и придатках в связи с миомой матки, эндометриозом и гиперплазией эндометрия наиболее частот встречаются следующие генетические

маркеры, участвующие в формировании МС. Среди предикторов АГ: ApoE, с.388Т>С, аллель Т – **98%**, ApoE, с.526С>Т, аллель Т – 18%, ACE, с.2306-109_2306-108ins288, вариант D – **52%**. Среди предикторов МС: ApoE, с.526С>Т, аллель С – **91%**, ACE, с.2306-109_2306-108ins288, вариант I – **59%**, ITGB3, с. 176Т>С, аллель Т – **81,5%**. Среди предикторов нарушений жирового обмена: ApoE, с.388Т>С, аллель С – 13%. Высокую частоту встречаемости генетических маркеров МС можно рассматривать в качестве предикторов миомы матки, эндометриоза и гиперплазии эндометрия. Кроме того, аллель D гена ACE и аллель Т гена ITGB3 1565 Т>С являются маркерами раннего возникновения гинекологической патологии, представленной миомой матки, эндометриозом и гиперпластическими процессами эндометрия.

3. Изменения массы тела и ИМТ были выявлены у всех пациенток, перенесших гистерэктомию. Удаление придатков матки не оказывает выраженного влияния на массу тела и ИМТ. У пациенток с исходным ИМТ >30 кг/м² значимое повышение веса отсутствовало. При исходном ИМТ < 30 кг/м² в течение 6 месяцев после операции происходило незначительное (до 5 кг) увеличение веса. Изменения соотношения ОТ/ОБ в течение 12 месяцев после операции отсутствовали.
4. Операция гистерэктомии с придатками и без таковых не вызывает значимых изменений параметров углеводного обмена. Установлено, что независимо от удаления придатков в течение 6 месяцев послеоперационного периода отмечалось повышение средних показателей глюкозы до уровня 5,97 ±0,16 ммоль/л. Изменения индекса НОМА зависели от исходного ИМТ. У пациенток с исходным ИМТ > 30 кг/м², выявлено скачкообразное повышение показателя через 3 месяца, с последующим сохранением высоких показателей в течение последующих 12 месяцев. При исходном ИМТ < 30 кг/м², скачкообразных изменений в исследуемом параметре не было. Изменения индекса Саго были аналогичными значениям индекса Нома. Таким образом, значимым фактором является только наличие исходного ожирения.
5. Операция гистерэктомии с придатками и без таковых не вызывает значимых изменений параметров липидного обмена (общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП и ТГ) в течение 12 месяцев после оперативного вмешательства.

6. Операция гистерэктомии является провоцирующим фактором развития и усугубления течения АГ. Независимо от удаления придатков матки в течение 6 месяцев после операции среднее значение САД возрастает на 14 мм рт ст. Наиболее выраженные изменения САД имеют пациентки с исходным ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ и аднексэктомией. Изменения ДАД имеют схожую тенденцию с изменениями САД.
7. Наиболее значимым изменениям в течение 12 месяцев после операции подвергались такие компоненты МС, как масса тела и АД. Данные изменения не зависели от объема оперативного вмешательства (гистерэктомия с придатками или без), а были обусловлены только исходным параметром ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$.
8. Сопутствующими факторами риска формирования МС у пациенток, перенесших гистерэктомию с придатками и без являлись: семейный анамнез (наличие сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений жирового обмена и СД у родственников 1 степени родства), социальные факторы (низкий уровень образования, доход ниже прожиточного минимума, полная семья, проживание в удаленности от областного центра), репродуктивный анамнез (высокий паритет аборт).
9. Группы риска по формированию МС среди обследованных пациенток независимо от объема оперативного вмешательства были представлены пациентками с исходно высоким ИМТ (более 30), с исходной АГ 1-2 степени, с выявленными генетическими маркерами (ApoE, с.388T>C, аллель T, ApoE, с.526C>T, аллель C, ACE, с.2306-109_2306-108ins288, вариант D, ITGB3, с. 176T>C, аллель C).
10. Предоперационная гормональная терапия является более выраженным фактором риска формирования МС, чем генетические маркеры.
11. Профилактические мероприятия, направленные на снижение клинических проявлений МС, необходимо проводить в первые 3 месяца после оперативного вмешательства, независимо от его объема для пациенток группы высокого риска.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В предоперационном периоде необходимо:

- Тщательно собирать анамнез жизни для определения исходной группы риска.
- Тщательно собирать семейный анамнез для формирования группы высокого риска по сердечно-сосудистым заболеваниям и нарушениям жирового обмена.
- Проводить генотипирование по наиболее распространённым аллелям (ApoE, с.388T>C, аллель T, ApoE, с.526C>T, аллель C, ACE, с.2306-109_2306-108ins288, вариант D, ITGB3, с. 176T>C, аллель C), участвующим в формировании нарушений жирового обмена, МС и АГ для пациенток с отягощенным семейным анамнезом. С особым вниманием необходимо относиться к пациенткам с ранним началом гиперпластического синдрома, что может косвенно указывать на отягощенный генетический анамнез.
- Формировать группы пациенток в зависимости от степени тяжести АГ.

2. После проведения оперативного лечения:

- Для пациенток группы риска по возникновению нарушений жирового обмена рекомендовать в обязательном порядке модификацию образа жизни, коррекцию пищевого поведения, режим физической нагрузки.
- Ведение дневников питания и АД.
- Для пациенток с негативным восприятием окружающего мира и себя рекомендована работа с медицинским психологом.
- Назначать менопаузальную гормональную терапию с ежегодным соотношением риска и пользы с проводимым лечением.
- Рекомендовано наблюдение терапевта для всех пациенток, кардиолога и эндокринолога – для пациенток из групп повышенного риска МС.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Гинзбург Е.Б.,** Соснова Е.А. Гистерэктомия как фактор риска развития метаболического синдрома // **Материалы XXVII Международного конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний».** М., 2014. – С. 142.
2. **Гинзбург Е.Б.,** Соснова Е.А. Внешнесредовые и генетические факторы риска развития метаболического синдрома // **Материалы XXVII Международного конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний».** М., 2014. – С. 21.
3. **Гинзбург Е.Б.,** Соснова Е.А. Внешнесредовые и генетические факторы риска развития метаболического синдрома // **Материалы XXVII Международного конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний».** М., 2014. – С. 21.
4. **Гинзбург Е.Б.,** Соснова Е.А. Перекисное окисление липидов и развитие метаболического синдрома // **Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.** – 2015. – № 4. – С. 36-37.
5. **Гинзбург Е.Б.,** Соснова Е.А. Влияние ИМТ после хирургической менопаузы на перекисное окисление липидов и систему антиоксидантной защиты // **Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.** – 2015. – № 4. – С. 35-36.
6. **Гинзбург Е.Б.,** Соснова Е.А. Влияние социального статуса и методов контрацепции на общее и репродуктивное здоровье женщин // **Материалы конгресса «IX Международный конгресс по репродуктивной медицине».** М., 2015. – С. 166-167.
7. **Гинзбург Е.Б.,** Соснова Е.А. Генетические маркеры, как фактор риска развития метаболического синдрома, у женщин, перенесших радикальные операции на матке и придатках // **Материалы конгресса «IX Международный конгресс по репродуктивной медицине».** М., 2015. – С. 167-169.
8. Соснова Е.А., **Гинзбург Е.Б.** Двусторонняя аднексэктомия и ожирение как независимые факторы риска метаболического синдрома // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2017. – № 2. – С. 17-20.
9. Соснова Е.А., **Гинзбург Е.Б.** Двусторонняя аднексэктомия и ожирение как независимые факторы риска метаболического синдрома // **Сборник тезисов юбилейной научно-практической конференции к 50-летию**

- ГБУЗКО «Калужская областная клиническая больница». Калуга. 2017. – С. 19-23.
10. **Гинзбург Е.Б.,** Соснова Е.А. Влияние радикальных операций на матке и придатках на формирование метаболического синдрома // **Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.** – 2017. – Т. 4. - № 1. – С. 45-49.
11. **Гинзбург Е.Б.,** Тумбинская Л.В., Соснова Е.А. Генетические маркеры метаболических нарушений после радикальных операций на матке и придатках // Сборник тезисов юбилейной научно-практической конференции к 50-летию ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая больница». Калуга. 2017. – С. 14-19.
12. **Гинзбург Е.Б.,** Соснова Е.А., Тумбинская Л.В. Генетические маркеры метаболических нарушений после радикальных операций на матке и придатках // **Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.** – 2018. – Т. 5. – № 4. – С. 213-221.