

УДК 618.14-006.36:577.121.9:616-08-07

ОЦЕНКА ИНТЕНСИВНОСТИ РОСТА МИОМЫ МАТКИ С ПОМОЩЬЮ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ

¹Лунева С.Н., ²Попова А.Х., ¹Киреева Е.А.

¹ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» МЗ РФ, Курган, e-mail: office@ilizarov.ru;

²ГБУ «Городская больница № 2», Курган, e-mail: kur-gb2@rambler.ru

В представленном исследовании изучена концентрация продуктов деградации органического матрикса соединительной ткани у 78 женщин с миомой матки в возрасте от 32 до 55 лет. Обнаружено значительное увеличение концентрации глюкуроновых кислот и глюкозаминов в локальном (маточная вена) и системном (локтевая вена) кровотоке пациенток с миомой матки. Показано, что интенсивность накопления глюкуроновых кислот имеет прямую зависимость от скорости роста миомы и длительности заболевания. Полученные результаты позволяют заключить, что увеличение концентрации продуктов деградации органических компонентов межклеточного матрикса в локальном кровотоке у пациенток с миомой матки, свидетельствует о том, что рост миомы сопровождается глубокой дезорганизацией соединительной ткани, в основе которой лежит распад белков и деполимеризация протеогликанов, что ведет к деструкции ее основного вещества и волокон, сопровождающейся резким повышением проницаемости ткани.

Ключевые слова: миома матки, сыворотка крови, суточная моча, гексозамины, оксипролин, протеогликаны

ASSESSMENT OF THE INTENSITY OF UTERINE FIBROIDS GROWTH USING LABORATORY TESTS

¹Luneva S.N., ²Popova A.H., ¹Kireeva E.A.

¹FSBI «RSC «RTO» n.a. acad. G.A. Ilizarov MH RF», Kurgan, e-mail: luneva_s@mail.ru;

²2nd State Hospital, Kurgan, e-mail: kur-gb2@rambler.ru

In the present study we investigated the concentration of degradation products of the organic matrix of connective tissue of 78 patients with uterine fibroids at the age of 32 to 55 years. A significant increase in the concentration of glucuronic acid and glucosamine in the local (uterine Vienna) and system (ulnar Vienna) bloodstream of patients with uterine fibroids was noticed. It is shown that the intensity of accumulation of glucuronic acid is directly dependent on the speed and duration of the uterine. The results suggest that the increase in the concentration of degradation products of the organic components of the extracellular matrix in the local blood flow of patients with uterine fibroids, indicates that the growth of fibroids is accompanied by profound disorganization of the connective tissue, which is based on the breakdown of proteins and depolymerization of proteoglycans, which leads to the destruction of its basic substance and fibers, accompanied by a sharp increase in the permeability of the fabric.

Keywords: uterine fibroids, blood serum, urine daily, hexosamines, hydroxyproline, proteoglycans

Эффективность проведения лечебных мероприятий у женщин с миомой матки во многом определяется точностью диагностики этого заболевания. В настоящее время для диагностики и оценки динамики роста данной опухоли широко используются различные методы исследования [1–4]. Однако большинство оцениваемых диагностических признаков в гинекологической практике выражаются качественными показателями, поэтому из множества клинических, лабораторных и инструментальных признаков необходимо извлекать те, которые могут стать ключевым для понимания клинической ситуации и достаточные для решения конкретной диагностической задачи [5]. В этом плане наибольший интерес вызывают поиск тех диагностических критериев, которые позволяют не столько диагностировать миому, сколько прогнозировать и оценивать характер ее роста и возможные исходы лечения [6]. Возможности лабораторных методов для реализации этих задач, на наш взгляд, недостаточно изуче-

ны, хотя их перспективность в диагностике миом отмечена в ряде работ [7, 8].

Цель исследования

Изучение возможности использования показателей сыворотки крови и суточной мочи для диагностики и оценки интенсивности роста миомы матки.

Материалы и методы исследования

На базе Курганской городской больницы № 2 Кургана были обследованы 78 женщин, госпитализированных по поводу миомы матки. Возраст пациенток составил от 32 до 55 лет. Средний возраст первичного выявления миомы матки составлял $34,4 \pm 2,0$ года, длительность заболевания колебалась от 4 до 10 лет. На проведение клинических исследований получено разрешение комитета по этике при ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России.

В работе изучали изменения биохимических показателей в системном и местном кровотоке, для чего у всех обследуемых пациенток производили забор крови венепункцией локтевой и маточной вены в период операции. Дополнительно исследовали суточную мочу, которую собирали в течение суток до операции. В сыворотке крови пациенток определяли

концентрацию продуктов деградации органического матрикса соединительной ткани: силовых (СК), глюконовых (ГУК) кислот и гексозаминов (ГА). В суточной моче определяли содержание оксипролина (ОП), силовых, уроновых кислот и гексозаминов.

Концентрацию силовых кислот в биологических жидкостях определяли наборами реагентов фирмы «Сиалотест 100» (СПб.). Концентрацию уроновых кислот определяли тиобарбитуровым методом, гексозаминов – с реактивом Эрлиха после гидролиза в соляной кислоте. Содержание оксипролина в моче находили по реакции Эрлиха, после солянокислого гидролиза в запаянных ампулах.

В качестве группы сравнения нами были изучены аналогичные биохимические показатели 30 практически здоровых женщин (без гинекологической патологии) в возрасте от 30 до 50 лет.

Результаты лабораторного исследования представляли в виде средней арифметической (М) и стандартного отклонения (SD). Оценку достоверности отличий между двумя группами проводили с приме-

нением непараметрического W-критерия Вилкоксона для несвязанных выборок. Корреляционную зависимость между выборками, подчиняющихся нормальному распределению, оценивали по критерию Пирсона, не подчиняющихся закону распределения – по критерию Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе исследования мы изучили изменения биохимических показателей сыворотки крови и мочи у пациенток в зависимости от длительности заболевания (табл. 1). Результаты сравнивали с показателями группы сравнения (практически здоровые женщины), которые были разбиты по возрастам, соответствующие среднему возрасту пациенток с конкретной давностью заболевания.

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови и мочи у пациенток с миомой матки в зависимости от длительности заболевания

Давность заболевания	До 4 лет	До 5 лет	До 6 лет	До 7 лет	Более 7 лет
Средний возраст	34,0 ± 1,7	37,9 ± 1,1	43,1 ± 1,4	48,1 ± 1,4	53,7 ± 3,4
СКлв	2,09 ± 0,11*	1,93 ± 0,34	2,29 ± 0,17*	2,09 ± 0,26	2,24 ± 0,22*
СКмв	1,77 ± 0,02	1,41 ± 0,26*	1,71 ± 0,40	1,76 ± 0,33	1,79 ± 0,44
СКлвн	1,60 ± 0,12	1,95 ± 0,14	2,10 ± 0,19	1,94 ± 0,21	1,97 ± 0,20
СКм	0,62 ± 0,49	0,51 ± 0,20	0,81 ± 0,20*	0,65 ± 0,39	0,64 ± 0,32
СКмн	0,57 ± 0,19	0,55 ± 0,18	0,56 ± 0,19	0,58 ± 0,20	0,56 ± 0,17
ГУКлв	5,57 ± 2,34*	5,91 ± 2,03*	5,87 ± 1,90*	6,24 ± 1,74*	5,95 ± 1,84*
ГУКмв	5,95 ± 1,82*	7,76 ± 2,16*	8,11 ± 2,74*	8,93 ± 2,45*	9,74 ± 2,73*
ГУКлвн	1,94 ± 0,56	2,20 ± 0,78	2,25 ± 0,91	2,08 ± 0,82	2,22 ± 0,74
ГУКм	5,09 ± 1,73*	2,21 ± 0,98	2,92 ± 1,24	3,38 ± 2,25	2,41 ± 1,13
ГУКмн	3,32 ± 1,10	3,35 ± 0,95	3,62 ± 1,12	3,71 ± 1,23	3,66 ± 1,33
ГА лв	10,22 ± 2,86*	11,36 ± 1,76*	11,42 ± 1,85*	11,06 ± 3,93*	11,52 ± 2,89*
ГА мв	9,31 ± 0,93*	9,35 ± 1,84*	9,78 ± 1,90*	9,79 ± 2,96*	9,81 ± 1,55*
ГА лвн	5,64 ± 0,51	6,12 ± 0,84	6,45 ± 0,99	6,79 ± 1,14	7,11 ± 1,74
ГА м	1,75 ± 0,64*	1,44 ± 0,56	1,43 ± 0,57	1,35 ± 0,62	1,55 ± 0,61
ГА мн	0,77 ± 0,10	0,98 ± 0,23	1,10 ± 0,34	1,14 ± 0,31	1,38 ± 0,52
ОП м	0,67 ± 0,51*	0,51 ± 0,39*	0,32 ± 0,09*	0,35 ± 0,11*	0,56 ± 0,12*
ОП мн	0,12 ± 0,04	0,18 ± 0,09	0,20 ± 0,06	0,16 ± 0,04	0,17 ± 0,06

Примечания: лв – локтевая вена, мв – маточная вена, н – соответствующая возрастная норма, м – моча; * – достоверные отличия с возрастной нормой при $p \leq 0,05$; нижнее подчеркивание – отличие показателя, измеренного в маточной вене, от значений показателя для локтевой вены при $p \leq 0,05$.

Нами обнаружено, что концентрация СК в локтевой вене у пациенток со сроком заболевания до 4 лет, от 5–6 лет и более 7 лет, была значимо выше значений возрастной нормы. В свою очередь уровень СК в маточной вене, наоборот, практически во всех группах от нормы не отличался и был снижен относительно концентрации СК в системном кровотоке (локтевая вена). Динамика содер-

жания СК в суточной моче обследованных пациенток статистически значимо относительно возрастных норм не отличалась и от давности заболевания не зависела.

Самой показательной явилась динамика изменения ГУК в биологических жидкостях пациенток. Во-первых, концентрация ГУК в системном и локальном кровеносном русле обследованных пациенток была

значительно повышена относительного уровня этого метаболита у здоровых сверстниц. Во-вторых, с увеличением срока давности заболевания закономерно увеличивалась и концентрация ГУК в маточной и локтевой венах. При этом уровень данного метаболита в маточной вене всегда была выше, чем в локтевой вене, в частности, такие достоверные отличия обнаруживаются у пациенток с длительностью заболевания до 6 и более лет. В-третьих, уровень суточной экскреции ГУК был максимально повышен у пациенток с давностью заболевания до 4 лет, тогда как в другие сроки концентрация этого метаболита в моче соответствовала возрастной норме. Для концентрации ГУК в системном кровотоке отмечено наличие достоверной прямой корреляционной зависимости с длительностью заболевания: $r = 0,73$ ($p = 0,05$).

Определенное сходство с динамикой ГУК отмечалось и для динамики ГА в крови и моче пациенток. Так, концентрация этого

метаболита у пациенток с разными сроками давности заболевания превышала возрастную норму в среднем в 2 раза. При этом, однако, в отличие от ГУК, уровень ГА в системном кровотоке был всегда выше его значений в маточной вене, хотя эти отличия были и не достоверны. Экскреция ГА, также как и для ГУК, была выше нормы только у пациенток с давностью заболевания не более 4 лет.

Экскреция оксипролина у обследованных пациенток была достоверно выше соответствующей возрастной нормы вне зависимости от длительности заболевания.

Для дальнейшего сопоставления полученных данных биохимического исследования с темпами роста миомы мы рассчитали, что у обследованных пациенток рост миомы в среднем за год составил 0,17-0,18 см. В табл. 2 приведены результаты сравнительного анализа изменений изученных биохимических показателей в зависимости от интенсивности прироста миомы за пятилетний интервал.

Таблица 2

Прирост значений биохимических показателей у обследованных пациенток в зависимости от роста миомы в различные возрастные периоды

Срок наблюдения	35–39 лет	40–44 лет	45–49 лет
Прирост миомы (см)	0,70/+17%	+0,77/+15%	+0,59/+10%
Относительный рост			
СКлв	-8%	+19%	-9%
СКмв	-20%	+20%	+3%
СКм	-18%	+59%	-20%
СКмн	-4%	+2%	+4%
ГУКлв	+6%	-1%	+28%
ГУКмв	+30%	+5%	+10%
ГУКм	-57%	+32%	+16%
ГУКмн	+3%	+5%	+2%
ГА лв	+11%	+1%	-3%
ГА мв	+1%	+5%	0%
ГА м	-18%	-1%	-6%
ГА мн	+27%	+12%	+4%
ОП м	-24%	-59%	+17%
ОП мн	+50%	+11%	-20%

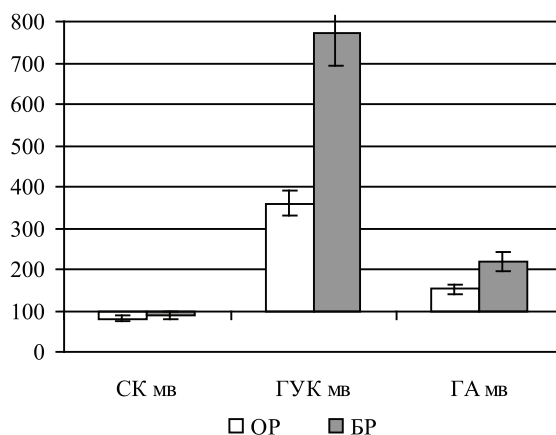
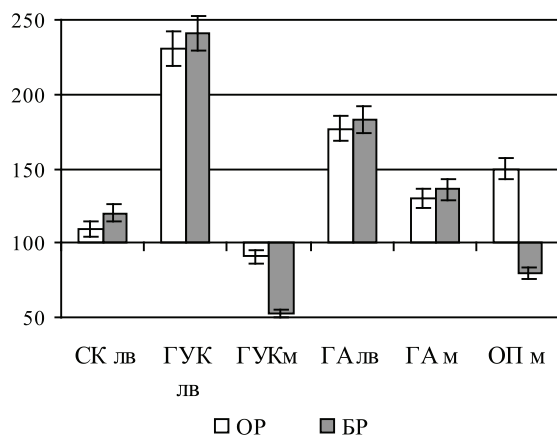
Примечания: лв – локтевая вена, мв – маточная вена, н – соответствующая возрастная норма, м – моча.

Результаты, представленные в табл. 2, демонстрируют, что после 39 лет рост миомы в процентном отношении снижался, хотя по абсолютным значениям рост опухоли продолжался до 44 лет. Такие расхождения связаны с тем, что расчет процента прироста проводится по отношению к предшествующим размерам миомы, поэтому высокие значения абсолютного прироста, пересчитанные в процентах к увеличивающейся опухоли, оказываются сниженными.

Интенсивность же прироста биохимических показателей, представленных в таблице, имеют значительные колебания, поэтому из всех данных хотелось бы выделить два наблюдения. Первое – увеличение большинства биохимических показателей приходилось на период 40–44 лет, когда абсолютные значения прироста опухоли в среднем были максимальны. Второе: корреляционный анализ между концентрацией изученных биохимических показателей и размерами

миомы выявило, что прямые достоверные значения коэффициента корреляции обнаружены для ГУК системного кровотока (локтевая вена) $r = 0,81$ ($p = 0,05$), для

ГУК в маточной вене – $r = 0,87$ ($p = 0,04$), для ГА системного кровотока $r = 0,72$ ($p = 0,05$), для ГА в маточной вене $r = 0,92$, ($p = 0,02$).



Концентрация продуктов обмена органического матрикса соединительной ткани у пациенток с обычным (ОР) и быстрым (БР) ростом миомы матки.

Примечание: по оси ОХ – процент относительно возрастной нормы.

Нижние индексы на графиках: лв – локтевая вена, м – моча, мв – маточная вена

Среди обследованных пациенток нами была выделена группа ($n = 5$) с быстрым ростом миомы, результаты биохимического исследования которой были сравнены с показателями пациенток с обычным ростом опухоли (рисунк). Нами обнаружено, что содержание ГУК и ГА в маточной вене у пациенток с быстрым ростом опухоли в разы превышал как значения возрастной нормы, так и показания, отмеченные у пациенток с обычным ростом миомы (в 8 и 2 раза соответственно). При этом, однако, значительного увеличения концентрации данных метаболитов в системном кровотоке у пациенток с быстрым ростом опухоли, относительно пациенток с обычным ростом миомы, не обнаружено. Мало того, экскреция ГУК у женщин с быстро растущей миомой была снижена почти в два раза, тогда как у пациенток без аномалий в росте миомы концентрация ГУК в моче была выше нормы. Такое наблюдение говорит о том, что резкое увеличение содержания ГУК в кровотоке за счет быстро растущей опухоли в достаточной степени компенсировался благодаря элиминации данного метаболита печенью.

Заключение

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что увеличение концентрации продуктов деградации органических компонентов межклеточного матрикса в локальном кровотоке у пациенток с миомой матки свидетельствует о том, что рост миомы сопровождается глубокой

дезорганизацией соединительной ткани, в основе которой лежит распад белков и деполимеризация протеогликанов, что ведет к деструкции ее основного вещества и волокон, сопровождающейся резким повышением проницаемости ткани.

Нарушение структурно-функциональных свойств соединительно-тканых компонентов, несомненно, является одним из основных факторов, способствующим росту и развитию миомы. В связи с этим определение продуктов деградации соединительной ткани, таких как ГУК и ГА, в системном кровотоке могут являться маркерами не только наличия, но роста миомы. Однако, на наш взгляд, определение ГУК в крови более информативно, чем определение ГА. Это связано с тем, что концентрация ГУК подвержена более значительным изменениям в зависимости от стадии развития миомы. Следовательно, определение ГУК в сыворотке крови может быть использовано:

1) для диагностики миомы (наряду с другими методами!), на что указывает пятикратное повышение показателя относительно соответствующей возрастной нормы;

2) для оценки длительности заболевания (уровень ГУК находится в прямой зависимости от давности заболевания);

3) для оценки интенсивности роста миомы (значительное увеличение ГУК в сыворотке крови в динамике наблюдения пациенток с миомой свидетельствует об увеличении скорости ее роста).

Список литературы

1. Взаимосвязь между субпопуляционным составом лимфоцитов, полиморфизмом матриксных коллагеназ и типом роста при миоме матки / Е.Б. Морозова и др. // Медицинская иммунология. – 2005. – № 2–3. – С. 188.

2. Возможности современных УЗ-технологий в определении клинко-патогенетического варианта миомы / С.Н. Буянова и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 5. – С. 36–38.

3. Клиническое значение оценки показателей внутриопухолевого кровотока в диагностике эстроген- и прогестеронзависимой миомы матки / С.Н. Буянова и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 3. – С. 42–45.

4. Леваков С.А. Дифференциальная диагностика объемных образований матки и яичников при помощи эхографии и компьютерной томографии с построением гистограмм // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 1. – С. 61–63.

5. Новикова Е.И., Родионов О.В., Фролов М.В. Оценка состояния больных с опухолями матки и яичников на основе кластерного и дискриминантного анализа // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2006. – № 2. – С. 364–366.

6. Новикова Е.И., Родионов О.В., Фролов М.В. Разработка решающих правил для прогнозирования диагноза опухолей матки и яичников // Вестник Воронеж. гос. техн. ун-та. – 2006. – № 7. – С. 27–30.

7. Опухолевые маркеры в гинекологии / М.Л. Алексеева и др. // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 5. – С. 35–37.

8. Современные методы диагностики доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников / А.М. Торчинов, М.М. Умаханова, А.К. Исаев, А.М. Муртазаев // Актуальные вопросы практической медицины: сб. научных трудов. – М.: РГМУ, 2000. – С. 253–263.

References

1. Morozova E.B. i [dr.], Vzaimosvjaz mezhdru subpopuljacionnym sostavom limfocitov, polimorfizmom matriksnyh kollagenaz i tipom rosta pri miome matki. Medicinskaja immunologija, 2005, no. 2–3, p. 188.

2. Bujanova S.N. i [dr.], Vozmozhnosti sovremennyh UZ-tehnologij v opredelenii kliniko-patogeneticheskogo varianta miomy. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa, 2007, no. 5, pp. 36–38.

3. Bujanova S.N. i [dr.], Klinicheskoe znachenie ocenki pokazatelej vnutriopuholevogo krovotoka v diagnostike jestrogen- i progesteronzavisimoj miomy matki. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa, 2006, no. 3, pp. 42–45.

4. Levakov S.A., Differencialnaja diagnostika obemnyh obrazovanij matki i jaichnikov pri pomoshhi jehografii i kompjuternoj tomografii s postroeniem gistogramm. Akusherstvo i ginekologija. 1997, no. 1, pp. 61–63.

5. Novikova E.I., Rodionov O.V., Frolov M.V., Ocenka sostojanija bolnyh s opuholjami matki i jaichnikov na osnove klasterного i diskriminantного analiza. Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah, 2006, no. 2, pp. 364–366.

6. Novikova E.I., Rodionov O.V., Frolov M.V., Razrabotka reshajushhh pravil dlja prognozirovanija diagnoza opuholej matki i jaichnikov. Vestnik Voronezh. gos. tehn. un-ta, 2006, no. 7, pp. 27–30.

7. Alekseeva M.L. i [dr.], Opuholevye markery v ginekologii. Akusherstvo i ginekologija, 1995, no. 5, pp. 35–37.

8. Torchinov A.M., Umahanova M.M., Isaev A.K., Murtazaev A.M. Sovremennye metody diagnostiki dobrokachestvennyh opuholej i opuholevidnyh obrazovanij jaichnikov. Sb. nauchnyh trudov «Aktualnye voprosy prakticheskoj mediciny». Moscow, RGMU, 2000, pp. 253–263.

Рецензенты:

Плотникова О.М., д.х.н., доцент кафедры физической и прикладной химии Курганского государственного университета, г. Курган;

Матвеева Е.Л., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии ФГБУ «РНИЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» МЗ РФ, г. Курган.

Работа поступила в редакцию 29.10.2013.