

УДК 618.14-006.36:577.121.9:616-08-07

## БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ

<sup>1</sup>Лунева С.Н., <sup>2</sup>Попова А.Х., <sup>1</sup>Ткачук Е.А.

<sup>1</sup>ГБУ «Городская больница № 2», Курган, e-mail: kur-gb2@rambler.ru;

<sup>2</sup>ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» МЗ РФ, Курган, e-mail: office@ilizarov.ru

В работе изучена концентрация гормонов и продуктов деградации органического матрикса соединительной ткани в сыворотке крови и суточной моче у женщин с миомой матки до оперативного лечения и после операций консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий. Проведена оценка эффективности данных методов лечения с применением биохимических маркеров. Показано, что применение методик консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий при лечении миомы матки ведет к нормализации метаболических процессов в оперированном органе. Отмечено, что через шесть месяцев после оперативного лечения у пациенток обеих групп происходило практически одинаковое снижение содержания продуктов деградации биополимеров соединительной ткани в сыворотке крови. Однако, несмотря на положительную динамику восстановления биохимических маркеров, они оставались на высоком, относительно нормы, уровне.

**Ключевые слова:** миома матки, биохимический анализ крови и суточной мочи

## BIOCHEMICAL INDICES IN EVALUATION OF UTERINE MUOMA TREATMENT EFFICIENCY

<sup>1</sup>Luneva S.N., <sup>2</sup>Popova A.H., <sup>1</sup>Tkachuk E.A.

<sup>1</sup>2nd City Hospital of Kurgan, Kurgan, e-mail: kur-gb2@rambler.ru;

<sup>2</sup>Federal State Institution Russian Ilizarov scientific centre for Restorative Traumatology and Orthopaedics of the RF Ministry of healthcare and social development, Kurgan, e-mail: office@ilizarov.ru

The work studied the concentration of hormones and products of degradation of organic matrix of the connective tissue in the blood serum and urine daily in women with uterine cancer before surgery and after surgery conservative myomectomy and embolization of the uterine arteries. Assessment of the effectiveness of these methods of treatment with the use of biochemical markers. Application of methods conservative myomectomy and uterine artery embolization in the treatment of uterine fibroids leads to the normalization of metabolic processes in the operated organ. Noted that six months after the surgical treatment of the patients of both groups was practically the same content reduction of the degradation products of biopolymers connective tissue in the blood serum. However, despite the positive dynamics of restoration of biochemical markers, they remained at a high, compared to the norm level.

**Keywords:** Uterine fibroids, blood and daily urine biochemistry

В настоящее время органосберегающие операции у пациенток с миомой матки занимают значительное место в оперативной гинекологии [4, 6, 9]. Однако любые оперативные методы лечения не устраняют этиологические и патогенетические причины болезни, поэтому всегда остается значительная доля вероятности развития ее рецидива [7, 10]. Одним из важных показателей эффективности лечения миомы является частота возникновения рецидивов заболевания. В этом плане для оценки эффективности проведенного лечения, а также в целях профилактики рецидивов наиболее целесообразен подход, направленный на выбор критериев, позволяющих проводить раннюю диагностику, для чего используются ряд методов лабораторной диагностики [1, 2, 3]. Наиболее ранними предикторами рецидивов болезни, на наш взгляд, являются показатели, характеризующие интенсивность обмена биополимеров соединительной ткани, т.к. рост и развитие

опухоли (в т.ч. и миомы) во многом связан с локальным разрушением этих компонентов, что сопровождается их выходом в системный кровоток [5, 8]. Цель настоящего исследования – оценить эффективность консервативной миомэктомии и метода эмболизации маточных артерий у пациенток с миомой матки с использованием биохимических маркеров обмена биополимеров соединительной ткани.

### Материал и методы исследования

Проведено биохимическое исследование сыворотки крови и суточной мочи у 71-й пациентки с миомой матки. 50 женщинам была осуществлена консервативная миомэктомия, включающая лапаротомическое удаление очага миомы (1-я группа). Возраст женщин в данной группе колебался от 23 до 50 лет. Средний возраст пациенток составил  $37,2 \pm 3,5$  лет. Длительность заболевания миомой матки составила  $5,1 \pm 0,6$  лет. Показаниями для выполнения консервативной миомэктомии были гиперменструальный и болевой синдромы в сочетании с хроническими гинекологическими заболеваниями. В результате

проведенной операции всем женщинам была сохранена репродуктивная функция.

Во вторую группу были включены 21 женщина, которым производили эмболизацию маточных артерий. Критерием включения пациенток в данную группу являлись: размеры миоматозных узлов от 2 до 10 см, отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии, отсутствие беременностей и гормонального лечения в течение 4 месяцев до лечения. Не включались женщины, имеющие субсерозные миоматозные узлы на тонком основании; сочетанная гинекологическая патология, требующая оперативного вмешательства и тяжелые аллергические реакции на препараты йода, коагулопатия. Возраст больных 2-й группы колебался от 23 до 45 лет. Средний возраст в группе составил  $33,5 \pm 2,4$  года, давность заболевания  $3,9 \pm 0,4$  лет.

Всем пациенткам проводили забор крови из локтевой и маточной вены до операции. За день перед операцией собирали суточную мочу. Повторное исследование проводили через 6 месяцев после операции.

В сыворотке крови пациенток определяли концентрацию продуктов деградации органического матрикса соединительной ткани: силовых (СК), глюкуроновых (ГУК) кислот и гексозаминов (ГА), а также содержание половых гормонов – эстрадиола и тестостерона. В суточной моче определяли содержание оксипролина, силовых, уроновых кислот и гексозаминов.

Концентрацию силовых кислот в биологических жидкостях определяли наборами реагентов фирмы «Сиалотест 100» (СПб). Концентрацию уро-

новых 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. Содержание эстрадиола и тестостерона определяли радиоиммунологическим методом с использованием набора для анализа фирмы «Immunotech» (Франция), подсчет активности и определение концентрации производили на гамма-счетчике «Tracor Europe» (Голландия).

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 (M) и стандартного отклонения (SD). Оценку достоверности отличий с контрольной группой проводили с применением непараметрического W-критерия Вилкоксона для несвязанных выборок. Межгрупповые отличия оценивали с помощью непараметрического критерия множественного сравнения Крускала – Уоллиса.

### Результаты исследования и их обсуждение

Содержание продуктов распада биополимеров органического матрикса соединительной ткани в сыворотке крови обследованных пациенток представлено в табл. 1.

Таблица 1

Концентрация продуктов обмена органического матрикса соединительной ткани в сыворотке крови у обследованных пациенток до и после лечения миомы матки

Показатель	Группа	Норма	До лечения		После лечения
			локтевая	маточная	локтевая
СК, ммоль/л	1	$1,95 \pm 0,14$	$2,18 \pm 0,35$	$1,80 \pm 0,24$	$2,15 \pm 0,28$
	2	$1,80 \pm 0,12$	$2,20 \pm 0,21^*$	$1,72 \pm 0,19$	$2,09 \pm 0,14$
ГУК, ммоль/л	1	$2,20 \pm 0,78$	$6,50 \pm 1,46^*$	$6,68 \pm 1,03^*$	$4,02 \pm 1,02^{\#}$
	2	$1,94 \pm 0,56$	$5,67 \pm 1,14^*$	$6,13 \pm 1,22^*$	$3,75 \pm 1,21^{\#}$
ГА, ммоль/л	1	$6,12 \pm 0,84$	$10,40 \pm 2,40^*$	$9,69 \pm 1,22^*$	$10,87 \pm 1,50^*$
	2	$5,64 \pm 0,61$	$10,22 \pm 2,86^*$	$9,31 \pm 0,93^*$	$10,81 \pm 1,03^*$

Примечания: \* – достоверные отличия от соответствующей нормы при уровне значимости  $p < 0,05$ . # – достоверные отличия от срока до начала лечения при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Нами обнаружено, что концентрация большинства из изученных биохимических маркеров в локтевой вене у обследованных пациенток обеих групп до начала лечения статистически значимо превышала соответствующую возрастную норму. Только уровень СК у пациенток 1-й группы от нормы отличался не значимо. В маточной вене повышенные значения ГУК и ГА отмечались также у пациенток обеих групп, тогда как уровень СК в местном кровотоке в обеих группах достоверно от нормы не отличался, при этом его средние значения даже были несколько ниже среднего показателя контрольной группы.

Через шесть месяцев после оперативного лечения концентрация СК в системном кровотоке у пациенток 1-й группы практически не менялась, оставаясь в границах нормы. У пациенток 2-й группы уровень данного метаболита имел тенденцию к снижению, при этом его исходные повышенные числовые значения возвращались в границы нормы. После лечения у пациенток обеих групп отмечалось также и достоверное снижение уровня ГУК в сыворотке крови относительно срока начала лечения: в первой группе на 38% ( $p = 0,02$ ), во второй – на 34% ( $p = 0,03$ ).

Однако уровень ГУК после лечения в обеих группах оставался значимо повышенным относительно нормы. Достоверного изменения концентрации ГА у пациенток обеих групп через 6 месяцев после операции относительно срока до начала лечения не наблюдалось, значения этого метаболита

сохранялись на высоком уровне относительно возрастной нормы.

Динамика концентрации маркеров распада биополимеров соединительной ткани в суточной моче обследованных пациенток демонстрировала определенную закономерность (табл. 2).

**Таблица 2**

Концентрация продуктов обмена органического матрикса соединительной ткани в суточной моче у обследованных пациенток до и после лечения миомы матки

Показатель	Группа	Норма	До лечения	После лечения
СК, ммоль/сутки	1	0,51 ± 0,20	0,60 ± 0,19	0,89 ± 0,24*#
	2	0,57 ± 0,19	0,54 ± 0,22	0,85 ± 0,19*#
ГУК, ммоль/сутки	1	3,35 ± 0,95	2,68 ± 0,89	4,53 ± 1,04*#
	2	3,32 ± 0,70	4,09 ± 0,63*	5,04 ± 0,72*#
ГА, ммоль/сутки	1	0,98 ± 0,23	1,15 ± 0,48	2,13 ± 0,44*#
	2	0,77 ± 0,10	1,55 ± 0,64*	2,02 ± 0,39*
Оксипролин, ммоль/сутки	1	0,18 ± 0,09	0,46 ± 0,14*	0,30 ± 0,11*#
	2	0,15 ± 0,04	0,55 ± 0,12*	0,37 ± 0,09*#

Примечания: \* – достоверные отличия от соответствующей нормы при уровне значимости  $p < 0,05$ . # – достоверные отличия от срока до начала лечения при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Так, исходный уровень экскреции ГУК, ГА и оксипролина у пациенток 2-й группы был достоверно выше нормы, тогда как у женщин 1-й группы повышенными были только значения экскреции оксипролина. Однако через шесть месяцев после проведенного лечения концентрация СК, ГУК в суточной моче пациенток обеих групп достоверно возрастала как по сравнению с исходными значениями, зафиксированными до начала оперативного лечения, так и по отношению к соответствующей возрастной норме. Уровень ГА в моче у женщин обеих групп после лечения был значимо выше нормы. При этом, если в 1-й группе рост концентрации ГА относительно начала лечения имел достоверные отличия, то достоверных изменений данного метаболита после лечения у пациенток 2-й группы относительно исходного уровня не наблюдалось. Экскреция оксипролина у пациенток обеих групп через 6 месяцев после операции достоверно снижалась относительно исходных (дооперационных) значений практически на одну величину: на 35% ( $p = 0,05$ ) в первой группе и на 33% – во второй ( $p = 0,05$ ), однако средние значения концентрации оксипролина в моче после лечения по-прежнему были значимо выше уровня нормы.

Исследование концентрации эстрадиола в лютеиновой фазе менструального цикла показало, что у обследованных женщин обеих групп концентрация данного гормона в системном кровотоке была незначительно ниже нормы, а вот в маточной вене у пациенток 1-й группы такое снижение было зна-

чимым (рисунок). В фолликулярную фазу цикла средние значения уровня эстрадиола в системном и местном кровотоке у женщин обеих групп были значительно повышены относительно нормы. В маточной вене у пациенток обеих групп нами также отмечен существенный разброс концентрации эстрадиола в фолликулярную фазу менструального цикла, причем как в сторону низкой, так и высокой концентрации, однако достоверных различий между локальной и системной концентрацией эстрадиола нами выявлено не было.

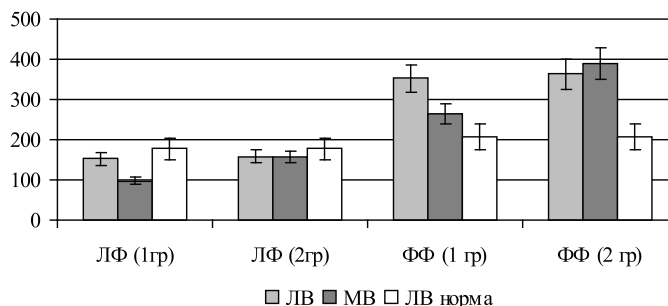
Через шесть месяцев после окончания лечения концентрация эстрадиола, измеренного в лютеиновую фазу цикла, у пациенток обеих групп статистически значимо, практически в два раза, снижалась как относительно исходных дооперационных значений, так и относительно показателей нормы (табл. 3). Кроме того, нами обнаружено, что концентрация тестостерона у женщин обеих групп до начала оперативного лечения почти вдвое была выше значений нормы. После лечения уровень данного гормона в сыворотке крови пациенток обеих групп оставался значительно повышенным.

**Заключение**

Результаты проведенного исследования выявили одну общую тенденцию: у пациенток с миомой матки после лечения, вне зависимости от вида хирургического вмешательства, наблюдалось увеличение интенсивности выведения из организма продуктов деградации биополимеров соединительной

ткани. Происходило снижение концентрации метаболитов распада в сыворотке крови на фоне увеличения их экскреции с мочой. Данное наблюдение является, бесспорно, благоприятным фактором, свидетельствующим о нормализации метаболических процессов в матке и эффективности используе-

мых методик лечения миомы. В пользу этого говорит то, что у всех пациенток через шесть месяцев после лечения не наблюдалось ни одного рецидива. Несомненным является и то, что эффективность использованных методов во многом связана с выбором показаний к применению той или иной методики.



Концентрация эстрадиола (нг/мл) в системном и местном кровотоке у обследованных женщин в разные фазы менструального цикла.  
Примечание. ЛФ – лютеиновая фаза, ФФ – фолликулярная фаза; ЛВ – локтевая вена, МВ – маточная вена, ЛВ норма – локтевая вена норма (здоровые женщины)

**Таблица 3**

Концентрация половых гормонов в сыворотке крови у обследованных пациенток до и после лечения миомы матки

Локтевая	Группа	Норма	До лечения	После лечения
Эстрадиол (пг/мл), лютеиновая фаза	1	177 ± 60	152 ± 24	78 ± 21*#
	2		158 ± 28	83 ± 14*#
Тестостерон (пг/мл), лютеиновая фаза	1	0,24 ± 12	0,50 ± 0,14*	0,40 ± 0,11*
	2		0,45 ± 0,12*	0,39 ± 0,05*

Примечания: \* – достоверные отличия от соответствующей нормы при уровне значимости  $p < 0,05$ . # – достоверные отличия от срока до начала лечения при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Тем не менее, несмотря на положительную динамику восстановления биохимических маркеров, необходимо отметить одно важное обстоятельство. Нами отмечено, что многие из изученных показателей сыворотки крови через шесть месяцев лечения, несмотря на постоперационное снижение, оставались на высоком, относительно нормы, уровне. Такое наблюдение, скорее всего, свидетельствует о незавершенности восстановительно-регенераторных процессов в оперированном органе к шестому месяцу после операции. Важный практический вывод из этого состоит в том, что после шести месяцев лечения вероятность рецидива сохраняется, поэтому сроки контрольного осмотра должны быть проведены в более позднем периоде – через год – полтора после операции.

Интересен также тот факт, что после оперативного лечения у обследованных

пациенток отмечалась выраженное снижение эстрадиола в крови, что, по-видимому, говорило, о снижении гормональной активности яичников у женщин после оперативного вмешательства. При этом практически двукратное снижение концентрации данного гормона в крови явно говорит об отсутствии реакции компенсации, что наводит на мысль о необходимости гормон-заместительной терапии у пациенток в восстановительном периоде после хирургического лечения миомы матки.

Таким образом, применение методик консервативной миомэктомии и эмболизации маточных артерий при лечении миомы матки ведет к нормализации метаболических процессов в оперированном органе, связанных со снижением интенсивности деградации биополимеров органического матрикса соединительной ткани.

**Список литературы**

1. Возрастные, структурные и биохимические особенности эндометриального секрета больных миомой матки / Л.В. Дикарёва, Е.Г. Шварёв, Г.Е. Шварёв, Д.Л. Тёплый // Успехи геронтологии. – 2008. – № 4. – С. 596–601.
2. Дикарёва Л.В. Клинико-диагностические особенности больных быстрорастущей миомы матки // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – № 2. – С. 74–81.
3. Клиническое значение иммунологических показателей для прогнозирования и дифференциальной диагностики быстрого роста миомы матки / А.И. Малышкина, Л.В. Посисеева, Н.Ю. Сотникова, Ю.С. Анциферова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 4. – С. 15–18.
4. Некоторые дискуссионные вопросы эмболизации маточных артерий при миоме матки / В.Г. Бреусенко и др. // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 3. – С. 26–30.
5. Пептидгидролазная активность сыворотки крови женщин с онкологическими заболеваниями эндометрия / И.Л. Вовчук и др. // Вопросы медицинской химии. – 2001. – № 1. – С. 12–15.
6. Петракова С.А., Буянова С.Н., Мгелиашвили М.В. Возможности миомэктомии в коррекции репродуктивного здоровья женщин с миомой матки // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 1. – С. 30–35.
7. Сидорова И.С., Леваков С.А., Заводова Е.М. Особенности рецидивирования миомы матки после консервативно-пластических операций в зависимости от гистологического типа опухоли // Врач. – 2007. – № 8. – С. 16–18.
8. Сомова О.Г., Андриян Г.О., Дятловицкая Э.В. Ганглиозиды и церамиды сыворотки крови пациентов с опухолями яичников // Вопросы медицинской химии. – 1997. – № 2. – С. 82–85.
9. Хирургическая коррекция репродуктивной функции при миоме матки / В.И. Краснополянский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – № 2. – С. 74–76.
10. Hanafi M. Predictors of leiomyoma recurrence after myomectomy // Obstet. Gynec. – 2005. – Vol. 105. – P. 877–881.

**References**

1. Dikareva L.V., Shvarev E.G., Shvarev G.E., Teply D.L., Vozrastnye, strukturnye i biokhimicheskie osobennosti endometrialnogo sekreta bolnykh miomoy matki. Uspekhi gerontologii, 2008, no. 4, pp. 596–601.

2. Dikareva L.V. Kliniko-diagnosticheskie osobennosti bolnykh bystrorastushchey miomy matki. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney, 2008, no. 2, pp. 74–81.

3. Malyshkina A.I., Posiseeva L.V., Sotnikova N.Yu., Antsiferova Yu. S., Klinicheskoe znachenie immunologicheskikh pokazateley dlya prognozirovaniya i differentsialnoy diagnostiki bystrogo rosta miomy matki. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa, 2004, no. 4, pp. 15–18.

4. Breusenko V.G. i [dr.], Nekotorye diskussionnye voprosy embolizatsii matochnykh arteriy pri miome matki. Akusherstvo i ginekologiya, 2006, no. 3, pp. 26–30.

5. Vovchuk I.L. i [dr.], Peptidgidrolaznaya aktivnost syvorotki krovi zhenshchin s onkologicheskimi zabolevaniyami endometriya. Voprosy meditsinskoj khimii, 2001, no. 1, pp. 12–15.

6. Petrakova S.A., Buyanova S.N., Mgeliasvili M.V., Vozmozhnosti miomektomii v korrektsii reproduktivnogo zdorovya zhenshchin s miomoy matki. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa, 2009, no. 1, pp. 30–35.

7. Sidorova I.S., Levakov S.A., Zavodova E.M., Osobennosti retsivirovaniya miomy matki posle konservativno-plasticheskikh operatsiy v zavisimosti ot gistologicheskogo tipa opukholi. Vrach, 2007, no. 8, pp. 16–18.

8. Somova O.G., Andriyan G.O., Dyatlovitskaya E.V., Gangliozidy i tseramidy syvorotki krovi patsientov s opukholyami yaichnikov. Voprosy meditsinskoj khimii, 1997, no. 2, pp. 82–85.

9. Krasnopolskiy V.I., Buyanova S.N., Shchukina N.A. i [dr.], Khirurgicheskaya korrektsiya reproduktivnoy funktsii pri miome matki. Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa, 2005, no. 2, pp. 74–76.

10. Hanafi M., Predictors of leiomyoma recurrence after myomectomy. Obstet. Gynec., 2005, vol. 105, pp. 877–881.

**Рецензенты:**

Матвеева Е.Л., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии, ФГБУ «РНЦ «ВТО» имени академика Г.А. Илизарова», г. Курган;

Шаповалов П.Я., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гигиены с основами экологии, ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия», г. Тюмень.

Работа поступила в редакцию 29.10.2013.