

# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ДОППЛЕРОМЕТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВОВ МИОМЫ МАТКИ СОЧЕТАННОЙ С АДЕНОМИОЗОМ ПОСЛЕ МИОМЭКТОМИИ

*[А. Ф. Арутюнян<sup>1,2</sup>](#), [С. Н. Гайдуков<sup>1</sup>](#), [В. Е. Костюшов<sup>1</sup>](#)*

*<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (г. Санкт-Петербург)*

*<sup>2</sup>ГБУЗ Ленинградской области «Сертоловская городская больница» (г. Санкт-Петербург)*

В данной статье проведено изучение состояния маточного кровотока у 105-ти пациенток до операции и в различные сроки после миомэктомии и оценка распространенности генных вариантов матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1, 1G/2G) и ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1, 4G/5G) с целью прогнозирования возможного рецидива миомы матки. Результаты исследования показали что, наличие у пациенток гомозиготного (2G/2G) или гетерозиготного (1G/2G) состояния гена ММП-1 и сочетание аллелей 2G ММП-1 и 5G РАI-1 характерно пролиферирующей формой миомы в сочетании с аденомиозом и прогрессом заболевания. После выполненных консервативно-пластических операций по поводу миомы матки, особенно при сочетании с аденомиозом в послеоперационном периоде, целесообразно проведение ультразвукового мониторинга биометрических показателей матки и оценка состояния маточного кровотока.

*Ключевые слова:* миома матки, аденомиоз, миомэктомия, кровоток, матриксные металлопротеиназы.

---

**Арутюнян Арутюн Феликсович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», заведующий гинекологическим отделением ГБУЗ Ленинградской области «Сертоловская городская больница», e-mail: h.harutyunyan76@mail.ru

**Гайдуков Сергей Николаевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», e-mail:gaiducovsn@rambler.ru

*Введение.* Миома матки до настоящего времени остается серьезной проблемой репродуктивного здоровья женщин — на долю миомы матки в структуре гинекологических заболеваний приходится 15-20 % [1, 4, 5]. Многие авторы отмечают высокую частоту (до 85 %) сочетания миомы матки и аденомиоза [1, 3-5].

Данные литературы убеждают, что ультразвуковое сканирование представляет наиболее информативный метод диагностики этих заболеваний [1-5]. Однако ценность диагностического поиска при миоме матки и аденомиоза заключается не только в выявлении патологического образования, но и определении их морфологической структуры. На современном этапе развития медицины появились сообщения о возможности неинвазивной диагностики опухолевого процесса на основании доплерометрии с использованием цветного доплеровского картирования (ЦДК) с целью диагностики возможного рецидива миомы матки. В связи с этим проблема состояния кровообращения в матке при развитии миомы матки и аденомиоза обсуждается и в гинекологической литературе.

Концепция клиники, тактики ведения, пато- и морфогенеза миомы матки и аденомиоза подробно обсуждаются в литературе не одно десятилетие [2, 5], однако многие аспекты данной проблемы остаются малоизученными. Практически отсутствуют сведения о молекулярно-биологических особенностях процессов неангиогенеза и экспрессии факторов роста, отражающих ремоделирование стромы в миоме матки при сочетании с аденомиозом [2]. На данном этапе развития медицины, учитывая важную роль матриксных металлопротеиназ (ММП) в ремоделировании тканей и органов, представляет интерес их регулирование в репродуктивных органах женщин. Известно более 20-ти видов ММП, которые осуществляют различные этапы деградации коллагена, эластина и других белков экстрацеллюлярного матрикса. Среди них особую роль играет интерстициальная коллагеназа (матриксная металлопротеиназа-1 — ММП-1), которая осуществляет первичную деградацию молекул коллагена, после чего происходит их дальнейший распад под действием остальных ММП, в частности, стромелизина-1 (ММП-3) [7]. Значительную роль в ремоделировании тканей матки играют также факторы системы гемостаза, которые, как правило, являются специализированными протеазами, осуществляющими активацию факторов каскада свертывания крови и фибринолиза. Таким образом, исследование распространенности генных вариантов ММП-1, PAI-1 у больных с миомой матки в сочетании с аденомиозом представляет интерес с клинических позиций.

*Цель исследования:* найти взаимосвязь между промоторными генотипами ММП-1 и PAI-1 с морфологической формой миомой матки в сочетании с аденомиозом и изучить состояние кровотока в сосудистом бассейне матки до и после консервативной миомэктомии для прогнозирования возможного рецидива миомы.

*Материалы и методы.* Критериями включения в исследование пациенток явилось наличие диффузного аденомиоза у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста, сочетанное с миомой матки с единичным узлом, у которых проводилась консервативная миомэктомия.

Изучение состояния маточного кровотока проведено нами у 105-ти пациенток до операции и в различные сроки после миомэктомии. Первую группу составили 60 женщин без аденомиоза. Вторую группу — 45 пациенток, где миома матки сочеталась с аденомиозом. Возраст больных составлял от 32 до 48 лет ( $41 \pm 1,5$  года). Длительность клинических проявлений заболевания была от нескольких месяцев до 10 лет.

Основными симптомами заболевания были обильные и длительные менструации у 46-ти (43,8 %) пациенток, скудные темно-коричневые выделения до и (или) после менструации — у 27-ми (25,7 %) женщин, болезненные менструации — у 25-ти (23,8 %) обследованных. У 15-ти (14,3 %) больных отмечались хронические тазовые боли и у 12-ти (11,4 %) женщин — диспареуния. Первичное бесплодие имело место у 10-ти (9,5 %) женщин, а вторичное — у 13-и (12,4 %). Интрамурально-субсерозная локализация узлов встречалась у 40 (38,1 %) пациенток, субсерозная — у 65-ти (61,9 %).

Пациенткам было проведено эхо-, доплерографическое, гистероскопическое обследования с пункционной биопсией миометрия, что подтвердилось послеоперационными морфологическими исследованиями. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза проводили с помощью ультразвукового диагностического прибора Sonoline G40 фирмы Siemens с использованием трансвагинального датчика (частота 6,7 МГц). При УЗИ определяли размеры матки, локализацию, форму и размеры миоматозных узлов, толщину и структуру миометрия, эндометрия, размеры яичников, вычисляли объем матки. После проведения биометрии матки и яичников осуществляли ЦДК с последующей оценкой кривых скоростей кровотока в маточных артериях.

Для устранения низкочастотных сигналов, производимых движениями стенок сосудов, применяли фильтр 100 Гц. Общая мощность доплеровского излучения не превышала  $100 \text{ мВт/см}^2$ . УЗИ органов малого таза и доплерографию проводили до операции на 20–23-й дни менструального цикла, затем через 3, 6, 12, 24 месяца. Для качественного анализа спектральных кривых скоростей кровотока оценивали ИР — индекс резистентности. Операционную гистерорезектоскопию (фирма Olimpys) с биопсией миометрия выполняли пациенткам с монополярной петлей резектоскопа. Захватывали участки миометрия в области визуализируемых железистых ходов (при их отсутствии — в нескольких произвольных точках на разных стенках полости матки). Морфологические исследования были выполнены у всех 105-ти оперированных больных. Срезы операционного материала окрашивались гематоксилином-эозином, пикрофуксином для выявления соединительной ткани. Просмотр микропрепаратов осуществлялся на микроскопе МИКМЕД-2, видеограммы получены с помощью автоматического анализатора изображения ВИДИО-ТЕСТ-2,0.

При микроскопическом исследовании учитывали состояние гладкомышечных опухолевых клеток, степень их дифференцировки и атипии, оценивали пролиферативную активность; определяли количество фиброзных волокон, их соотношение с гладкомышечными волокнами. Гистотип миомы классифицировался по следующим признакам: пролиферирующая лейомиома, простая лейомиома. Микроскопическому исследованию подвергались также участки контактного и интактного по отношению к миоматозному узлу миометрия. Контрольную группу составили 10 здоровых женщин репродуктивного возраста с регулярным овуляторным менструальным циклом, не имевшие гинекологические заболевания в анамнезе. Возраст здоровых женщин варьировал от 25 до 35 лет (средний возраст  $27,8 \pm 1,9$  года). Проведена оценка распространенности генных вариантов ММР-1 (1G/2G) и ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1) (4G/5G) у 105-ти больных с миомой матки перед миомэктомией. Группу популяционного контроля

составили 200 жителей Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов крови больных и доноров с применением набора «ДНК-Сорб» («Литех», Москва). Тип промоторного полиморфизма генов MMP-1 (1G/2G), PAI-1 (4G/5G) определяли с помощью аллель-специфической полимеразной цепной реакции ДНК (ПЦР ДНК). Продукты ПЦР после электрофореза оценивали в агарозном геле при окраске этидий-бромидом.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием общеупотребительных методов параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной (дескриптивной) статистики включали в себя оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) — для признаков, имеющих непрерывное распределение; а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента. Статистическая обработка материала выполнялась на ЭВМ с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

*Результаты исследования и обсуждение.* При анализе доплерометрических характеристик кровотока в маточных артериях у 51-й (85 %) пациентки 1-й группы перенесших миомэктомию до операции отмечалось низкое сопротивление кровотоку, что проявлялось достоверно более низким индексом сосудистой резистентности  $IP = 0,75 \pm 0,01$ . Через 3 месяца после миомэктомии наблюдалась тенденция к увеличению численных значений  $IP = 0,80 \pm 0,01$  в маточных артериях, но их величина была сопоставима с таковыми у здоровых женщин только через 6 месяцев после операции:  $IP = 0,87 \pm 0,02$  (контрольная группа  $IP = 0,90 \pm 0,01$ ) и в течение последующих 2 лет наблюдения оставалась стабильна:  $IP = 0,87 \pm 0,02$ .

Следует отметить, что у всех 51-й (85 %) женщины из этой клинической группы по данным гистологического исследования была выявлена простая лейомиома без дегенеративно-дистрофических процессов. Полученные данные дают основание полагать, что миомэктомия при простой лейомиоме способствует восстановлению маточного кровотока и соответственно репаративным процессам. Анализ распределения изученных генных вариантов показал, что у 49-ти (96,1 %) пациенток из данной клинической группы, у которых гистологически верифицирована простая лейомиома, отмечался генотип 1G/1G гена MMP-1. Численные значений  $IP$  в маточных артериях не достигли значений аналогичного показателя у здоровых женщин после операции. У 9-ти (15 %) пациенток первой группы до операции —  $0,68 \pm 0,02$ , через 3 месяца —  $0,69 \pm 0,02$ , через 6 месяцев —  $0,72 \pm 0,01$ , через 24 месяцев —  $0,70 \pm 0,01$ . Ретроспективный анализ показал, что у всех 9-ти женщин, у которых отсутствовали положительные изменения кровообращения в послеоперационном периоде, при гистологическом исследовании была диагностирована пролиферирующая лейомиома, и у 3-х из них был рецидив миомы матки через 2 года. Очевидно, повышенная ангиогенная активность в матке соответствует пролиферативной активности миоматозных узлов и миометрия и может сохраняться в послеоперационном периоде. Результаты генетических исследований показали, что у 6-ти (66,7 %) пациенток из данной клинической группы, у которых гистологически верифицирована пролиферирующая лейомиома, отмечался генотип 1G/2G гена MMP-1, а у 3-х (33,3 %) женщин, у которых был рецидив миомы матки, определили генотип 2G/2G гена MMP-1.

При анализе доплерометрических характеристик кровотока в маточных артериях у 31-й

(68,9 %) больной 2-й группы, где миома сочеталась с аденомиозом, и перенесших миомэктомию, до операции также отмечалось низкое сопротивление кровотоку, что проявлялось достоверно более низким индексом сосудистой резистентности  $IP = 0,74 \pm 0,01$ . Через 3 месяца после миомэктомии наблюдалась тенденция к увеличению численных значений:  $IP = 0,79 \pm 0,01$  в маточных артериях, но их величины были сопоставимы с таковыми у здоровых женщин только через 6 месяцев после операции:  $IP = 0,86 \pm 0,02$  (контрольная группа  $IP = 0,90 \pm 0,01$ ) и в течение последующих 2 лет наблюдения оставалась стабильна:  $IP = 0,86 \pm 0,03$ . У всех 31-й женщины из этой клинической группы по данным гистологического исследования была выявлена простая лейомиома без дегенеративно-дистрофических процессов.

Результаты генетических исследований показали, что у 25-ти (80,6 %) пациенток из данной клинической группы, у которых гистологически верифицирована простая лейомиома в сочетании с аденомиозом, отмечался генотип 1G/2G гена MMP-1, а у 6-ти (19,4 %) женщин из данной клинической группы определяли ассоциацию аллелей 2G MMP-1 / 5G PAI-1. Численные значений IP в маточных артериях у больных не достигли значений аналогичного показателя у здоровых женщин после операции. У 14-ти (31,1 %) женщин второй группы до операции —  $0,67 \pm 0,02$ , через 3 месяца —  $0,68 \pm 0,02$ , через 6 месяцев —  $0,71 \pm 0,02$ , через 24 месяца —  $0,70 \pm 0,02$ .

Ретроспективный анализ показал, что у 7-ми женщин из этой клинической группы, у которых отсутствовали положительные изменения кровообращения в послеоперационном периоде, при гистологическом исследовании была диагностирована пролиферирующая лейомиома, а у 7-ми из них — простая лейомиома. Следует отметить, что у 7-ми (15,6 %) женщин из второй клинической группы, где простая лейомиома сочеталась с аденомиозом, через 2 года также отмечался рецидив заболевания. Результаты генетических исследований показали, что у 7-ми (50 %) пациенток из данной клинической группы, у которых гистологически верифицирована пролиферирующая лейомиома, отмечался генотип 1G/2G гена MMP-1. У 5-ти (35,7 %) женщин, где простая лейомиома сочеталась с аденомиозом, также определили генотип 1G/2G гена MMP-1, а у 2-х (14,3 %) пациенток из данной клинической группы, у которых был рецидив миомы матки, определяли ассоциацию аллелей 2G MMP-1 / 5G PAI-1.

Таким образом, при носительстве аллеля 2G у больных наблюдается более активная продукция проэнзима MMP-1, это приводит к активации коллагенолиза и увеличивает вероятность инвазии клеток эндометрия в прилежащие области с их последующим эктопическим ростом. Кроме того, процессы неоангиогенеза, играющие важную роль в патогенезе аденомиоза и миомы матки, прогрессируют при усилении активности MMP [6]. Участвуя в процессах деградации матрикса при росте тканей, они тем самым формируют пространства для прорастания в межклеточном матриксе новых капилляров, обеспечивающих питание новообразований. Повышение риска рецидива миомы матки при ее сочетании с другими пролиферативными заболеваниями матки (аденомиозом) указывает не только на общность звеньев их патогенеза, но и на взаимное потенцирование. Результаты проведенного исследования позволили установить, что в послеоперационном периоде у больных, перенесших консервативную миомэктомию, наблюдались изменения не только кровообращения, но и биометрических параметров матки.

Динамика изменения объема матки ( $cm^3$ ) у больных, перенесших консервативную миомэктомию

<b>Больные после консервативной миомэктомии</b>	<b>До операции</b>	<b>Через 3 месяца</b>	<b>Через 6 месяцев</b>	<b>Через 12 месяцев</b>	<b>Через 24 месяца</b>	<b>Здоровые женщины</b>
При положительных изменениях кровообращения (n = 82)	361,3 ± 21,7***	148,3 ± 6,3***	59,7 ± 1,3	59,3 ± 1,2	58,5 ± 1,2	57,5 ± 1,2
При отсутствии положительных изменений кровообращения (n = 23)	365,5 ± 26,7***	183,7 ± 25,7***	153,5 ± 15,3***	145,7 ± 13,5***	167,5 ± 13,7***	57,5 ± 1,2

*Примечание:* р дано по сравнению со здоровыми женщинами, где  $p < 0,001^{***}$

Приведенные в таблице данные свидетельствуют о том, что в группе пациенток, где наблюдались положительные изменения кровообращения через 6 месяцев после операции, объем матки в этот же срок достигал объема матки у здоровых женщин. В то же время, у пациенток, у которых кровотока в матке не достигал физиологических значений, даже через 6 месяцев после операции сохранялась достоверная разница объема матки по сравнению с таковой у здоровых женщин. Таким образом, согласно полученным данным наличие или отсутствие положительных изменений кровообращения в маточных артериях, а также динамика биометрических параметров матки после проведенной консервативной миомэктомии обусловлены в определенной степени гистотипом удаленной опухоли и сочетанием с другими пролиферативными заболеваниями матки (аденомиозом). В результате изучения кровотока в матке методом доплерометрии с использованием ЦДК установлено важное клиническое значение оценки кровообращения в маточном кровотоке в качестве дополнительного показателя в диагностике морфофункционального состояния органа и опухоли, который позволяет прогнозировать особенности течения опухолевого процесса и возникновение его рецидива после операции, а также оценивать степень реабилитации функции органа после миомэктомии. Все вышеперечисленное дает возможность планировать адекватную и соответствующую конкретным условиям течения заболевания терапию и прогнозировать эффективность органосохраняющих операций.

*Выводы.* Таким образом, результаты исследования показали, что наличие у пациенток гомозиготного (2G/2G) или гетерозиготного (1G/2G) состояния гена MMP-1 и сочетание аллелей 2G MMP-1 и 5G PAI-1 характерно пролиферирующей форме миомы в сочетании с аденомиозом и прогрессом заболевания. Определение взаимосвязи между полиморфными генными вариантами MMP-1 и PAI-1 и морфологической формой миомы матки и аденомиоза может быть использовано в целях прогноза течения заболевания.

После выполненных консервативно-пластических операций по поводу миомы матки, особенно при сочетании с аденомиозом в послеоперационном периоде, целесообразно проведение ультразвукового мониторинга биометрических показателей матки и оценка состояния маточного кровотока с целью прогнозирования возможного рецидива опухоли и проведение профилактических мероприятий, направленных на снижение пролиферативных процессов миометрия.

#### *Список литературы*

1. Доброкачественные заболевания матки / А. Н. Стрижаков [и др.]. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 312 с.
2. Киселев В. И. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов /

- В. И. Киселев, А. А. Лященко. — М., 2005. — 348 с.
3. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза / Л. В. Адамян [и др.] // Проблемы репродукции. — 2011. — № 6. — С. 78-81.
  4. Савицкий Г. А. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии) / Г. А. Савицкий, А. Г. Савицкий. — СПб. : «ЭЛБИ», 2000. — 236 с.
  5. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста / И. С. Сидорова [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2012. — № 4. — С. 22-28.
  6. Angiogenesis and Endometriose / С. М. Becker [et al.] // Zentralbi Gynakol. — 2004. — Vol. 126, N 4. — P. 252-258.
  7. Johansson N. Matrix metalloproteinases in tumor invasion / N. Johansson, M. Ahonen, V. M. Kahari // Cell. Mol. Life Sci. — 2000. — Vol. 57. — P. 5-15.

# GENETIC AND DOPPLER METRIC ASPECTS OF PROPHYLAXIS OF RECURRENCE OF HYSTEROMYOMA COMBINED WITH ADENOMYOSIS AFTER MYOMECTOMY

[A. F. Arutyunyan<sup>1,2</sup>](#), [S. N. Gaydukov<sup>1</sup>](#), [V. E. Kostyushov<sup>1</sup>](#)

<sup>1</sup>*SBEI HPE «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of Ministry of Health (St. Petersburg)*

<sup>2</sup>*SBHE of Leningrad region «Sertolovo municipal hospital» (St. Petersburg)*

In this article studying of condition of uterine blood flow and assessment of prevalence of gene options of matrix metalloproteinase-1 (MMR-1, 1G/2G) and inhibitor of activator plasminogen-1 (PAI-1, 4G/5G) is carried out at 105 patients before operation at various terms after myomectomy for the purpose of possible recurrence forecasting of hysteromyoma. Results of research showed that, existence at patients of homozygous (2G/2G) or heterozygotic (1G/2G) state of MMR-1 gene and combination of alleles of 2G MMR-1 and 5G of PAI-1 is distinctive for proliferating myoma form in combination with adenomyosis and progress of disease. Ultrasonic monitoring of biometric indicators of uterus and assessment of a condition of uterine blood flow is advisable after the performed conservative plastic surgeries concerning hysteromyoma, especially combined with adenomyosis in the postoperative period.

**Keywords:** hysteromyoma, adenomyosis, myomectomy, blood flow, matrix metalloproteinases.

---

## About authors:

**Arutyunyan Arutyun Feliksovich** — candidate of medical science, assistant professor of obstetrics and gynecology chair at SBEI HPE «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of Ministry of Health, manager of gynecology unit SBHE of Leningrad region «Sertolovo municipal hospital», e-mail: h.harutyunyan76@mail.ru

**Gaydukov Sergey Nikolaevich** — doctor of medical science, professor, head of obstetrics and gynecology chair at SBEI HPE «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of Ministry of Health, e-mail: gaiducovsn@rambler.ru

**Kostyushov Vasily Evgenyevich** — post-graduate student of obstetrics and gynecology chair at SBEI HPE «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of Ministry of Health, e-mail: h.harutyunyan76@mail.ru

## List of the Literature:

1. Benign tumors of uterus / A. N. Strizhakov [et al.]. — 2<sup>nd</sup> ed., rev. and ad. — M. : GEOTAR-media, 2014. — 312 p.
2. Kiselev V. I. Molecular mechanisms of regulation of hyperplastic processes / V. I. Kiselev, A. A. Lyashchenko. — M., 2005. — 348 p.

3. Medical and social aspects of a genital endometriosis / L. V. Adamyan [et al.] // *Reproduction Problems*. — 2011. — N 6. — P. 78-81.
4. Savitsky G. A. Hysteromyoma (problems of pathogenesis and pathogenetic therapy) / G. A. Savitsky, A. G. Savitsky. — SPb. : «ELBI», 2000. — 236 p.
5. Current state of a matter of pathogenesis, clinic, diagnostics and treatment of hysteromyoma at women of genesial age / I. S. Sidorova [et al.] // *Obstetrics, gynecology and reproduction*. — 2012. — N 4. — P. 22-28.
6. Angiogenesis and Endometriose / C. M. Becker [et al.] // *Zentralbi Gynakol*. — 2004. — Vol. 126, N 4. — P. 252-258.
7. Johansson N. Matrix metalloproteinases in tumor invasion / N. Johansson, M. Ahonen, V. M. Kahari // *Cell. Mol. Life Sci*. — 2000. — Vol. 57. — P. 5-15.