

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ, НАУКИ  
И ИННОВАЦИЙ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН**

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**Ахмедова Нилуфар Махмуджановна**

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОНСЕРВАТИВНОГО  
ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МИОМОЙ МАТКИ**

**Монография**

**Андижан-2024 г.**

**УДК: 618.14-00636-08-089**

**Составитель:**

**Ахмедова Н.М.** –доцент кафедры Акушерство и гинекологии №1 Андижанского государственного медицинского института.

**Рецензенты:**

**Суяркулова М.Э.** – заведующий кафедрой акушерство и гинекологии Ферганского медицинского института общественного здравоохранения, к.м.н., доцент

**Ахмаджанова Г.М.** – доцент кафедры акушерство и гинекологии №2 Андижанского государственного медицинского института, д.м.н.

**Ахмедова Н.М.**

**Оптимизация консервативного лечения больных с миомой матки:  
Монография / Ахмедова Н.М.: – Андижан:**

В монографии указано разработки алгоритм лечение, диагностических и прогностических критериев оценки состояния женщин с миомой матки.

Монография утверждена и рекомендована к печати Экспертным советом Андижанского государственного медицинского института, протокол №\_\_\_ от \_\_\_ ноябрь 2024 года.

## Содержание

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	4
ВВЕДЕНИЕ .....	5
Глава 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ОБ ЭТИОЛОГИИ. ПАТОГЕНЕЗЕ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МИОМОЙ МАТКИ .....	9
1.1. Этиология и патогенез миомы матки .....	9
1.2. Роль липидного обмена в нарушениях гормонального гомеостаза .....	17
1.3. Методы коррекции нарушений липидного обмена .....	22
1.4. Современные подходы к диагностике и лечению больных миомо матки ...	24
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	31
2.1. Общая характеристика клинического материала .....	31
2.1.1. Ретроспективный анализ архивных историй болезни женщин с миомой матки .....	31
2.1.2. Общая характеристика обследованных женщин с миомой матки .....	41
2.2. Методы исследования .....	47
2.2.1. Общеклинические методы исследования .....	47
2.2.2. Специальные методы исследования .....	47
2.3. Характеристика препарата Симвастин и обоснование его применения у больных миомой матки .....	52
2.4. Статистическая обработка результатов исследований .....	54
Глава 3. КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С МИОМОЙ МАТКИ .....	55
3.1. Клиническая характеристика больных миомой матки .....	55
3.2. Уровень биогенных аминов, липидный и гормональный статус у больных с миомой матки .....	61
3.3. Активность про- и антиоксидантной системы в мембранах эритроцитов у больных с миомой матки .....	68
Глава 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С МИОМОЙ МАТКИ .....	72
4.1. Алгоритм комплексного лечения больных с миомой матки .....	72
4.2. Комплексная терапия больных миомой матки и оценка ее эффективности .....	74
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	91
ВЫВОДЫ .....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	111
ЛИТЕРАТУРА .....	112

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГБ	- гипертоническая болезнь
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИМС	- индекс мышечной силы
КТ	- коэффициент атерогенной
НМФ	- нарушение менструальной функции
ОРВИ	- острая респираторная вирусная инфекция
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
ТГ	- триглицериды
ХС	- холестерин
ХС ЛПВП	- холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП	- холестерин липопротеидов низкой плотности
ХС ЛПОНП	- холестерин липопротеидов очень низкой плотности
Нб	- гемоглобин

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Миома матки встречается у каждой 3-4 женщины в возрасте старше 35 лет, диагностируется примерно у 1/3 из всех обращений в гинекологические клиники. По данным литературы, в настоящее время увеличивается частота развития миомы матки у молодых женщин. Подобное явление с одной стороны может быть обусловлено совершенствованием диагностики, а с другой – широким распространением агрессивных акушерских и гинекологических вмешательств (операция кесарева сечения, аборт, гистероскопия, диагностическое выскабливание, введение и удаление ВМС), эпидемией инфекций, передающихся половым путем, а также ухудшением общей экологической ситуации в мире.

До настоящего времени ведущим методом лечения миомы матки является хирургический, но определенная часть больных получает консервативное медикаментозное лечение. Широко используются препараты прогестеронового ряда, и его производные. С увеличением количества жировой ткани накапливаются стероиды, которые уменьшают количество активно циркулирующих гормонов в крови, что способствует нарушению менструального цикла. Нарушение менструальной функции у женщин с ожирением связано с уровнем гонадотропин-рилизинг фактора, играющего решающую роль в регуляции менструальной и генеративной функции.

Одним из приводящих к развитию миомы матки в позднем репродуктивном и пременопаузальном периодах является вегетативно-гормональная перестройка. Перестройка влияет на симпатико-адреналовую систему и вызывает активацию липолитической активности, вследствие чего нарушается холестеринный обмен.

Консервативному лечению миомы матки посвящен ряд исследований, однако не определены грани безопасного лечения, не проведен сравнительный анализ различных препаратов однотипного действия, не выявлены дополнительные средства для комплексного лечения, с учетом их

рациональности и современности при максимальном ограничении препаратов. Анализ литературных данных указывает на отсутствие единого подхода в комплексном воздействии и влиянии гормональных средств на морфологическое состояние миомы матки. Учитывая вышеизложенное, заслуживает внимания вопрос о состоянии липидного статуса у больных с миомой матки с целью поиска патогенетически обоснованных методов консервативного лечения изучаемой патологии. Одним из приводящих к развитию миомы матки в позднем репродуктивном и пременопаузальном периодах является вегетативно-гормональная перестройка. Перестройка влияет на симпатико-адреналовую систему и вызывает активацию липолитической активности, вследствие чего нарушается холестериновый обмен.

Степень изученности проблемы. Консервативному лечению миомы матки посвящен ряд исследований, однако не определены грани безопасного лечения, не проведен сравнительный анализ различных препаратов однотипного действия, не выявлены дополнительные средства для комплексного лечения, с учетом их рациональности и современности при максимальном ограничении препаратов. Анализ литературных данных указывает на отсутствие единого подхода в комплексном воздействии и влиянии гормональных средств на морфологическое состояние миомы матки. Учитывая вышеизложенное, заслуживает внимания вопрос о состоянии липидного статуса у больных с миомой матки с целью поиска патогенетически обоснованных методов консервативного лечения изучаемой патологии.

В структуре гинекологических заболеваний в Андижанской области за период с 2019 по 2024 годы отмечается двухкратное повышение частоты миомы матки (от 12,9% до 26,3%).

Результаты ретроспективных и проспективных исследований свидетельствуют о наиболее частой встречаемости данной патологии у

пациенток в возрасте от 40 до 45 лет, имеющих избыточную массу тела, страдающих ВЗОМТ и нарушениями менструальной функции.

В ходе обследования больных миомой матки обнаружено увеличение уровня ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ и уменьшение ХС ЛПВП.

Разработанный алгоритм комплексного лечения миомы матки с включением препарата Симвастатин повышает эффективность консервативной терапии, что характеризуется прекращением или замедлением роста миомы, исчезновением вегето-сосудистых нарушений, восстановлением менструального цикла. Позитивному клиническому эффекту комплексной терапии способствует улучшение липидного обмена (повышение уровня ХС ЛПВП, уменьшение общей атерогенности), снижение уровня биогенных аминов, процессов гиперлипипероксидации, повышение антиоксидантной защиты организма.

Проведено комплексное целенаправленное клиническое и патобиохимическое исследование больных женщин с миомой матки. Впервые изучена динамика состояния липидного обмена, биогенных аминов, уровень ацетилхолинэстеразы, активация фосфолипазы А<sub>2</sub> процессов ПОЛ, активности ферментов антиоксидантной системы в крови у женщин с миомой матки.

Выявлена четкая корреляционная зависимость между нарастанием провоспалительных реактивов, циркулирующих иммунных комплексов и увеличения содержания в крови биогенных аминов, активности ацетилхолинэстеразы и прекращением роста миоматозных узлов.

Проведена оценка и доказана его эффективность комплексного лечения по изменению клинического течения заболевания, частоты осложнений и изменению уровня холестерина и его фракций ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов, фосфолипазы А<sub>2</sub>, биогенных аминов, процессов ПОЛ активности ферментов антиоксидантной системы в крови динамики лечения женщин с различными формами миомы матки.

Разработаны методические рекомендации, основанные на клинических и патобиохимических исследованиях по эффективности использования статины в комплексном лечении больных миомой матки.

Научная и практическая значимость результатов исследования: полученные результаты могут служить патогенетическим обоснованием для широкого клинического использования препарата Симвастатин в целях повышения эффективности базисной терапии больных с миомой матки. Включение препарата Симвастатин в комплексное лечение женщин с миоматозным процессом позволяет уменьшить гиперлипидемию, прогрессирование заболевания.

Разработанный алгоритм комплексного лечения больных с миомой матки можно широко применять в практическом здравоохранении.

# **Глава 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МИОМОЙ МАТКИ**

## **1.1. Этиология и патогенез миомы матки**

Одним из самых распространенных в гинекологической практике невоспалительных заболеваний является миома матки. До 40% женщин в возрасте старше 35 лет страдают миомой матки, более половины оперативных вмешательств в гинекологических отделениях выполняются по поводу миомы матки.

Досаев С.А считает, что миома матки является истинной доброкачественной опухолью матки, которая в свою очередь относится к гормонально зависимым органам. Развивается миома матки из мышечной ткани и в своей структуре содержит миозиты, соединительно тканые компоненты, кровеносные сосуды, перicyты, плазматические и тучные клетки.

В зависимости от соотношения паренхимы и стромы эта опухоль ранее имела различные названия: миома, фиброма, фибромиома. Однако, принимая во внимание, что узлы миомы чаще развиваются именно из мышечной клетки, т.е. имеет моноκлиналное происхождение, большинство авторов считают более правильным термин – лейомиома (миома).

По мнению Овчинникова Т.Г. и соавт миому следует рассматривать как доброкачественную, гормонально контролируемую гиперплазию мышечных элементов мезенхимального происхождения.

Заболеваемость миомой матки повышается с возрастом. Ее пик приходится на период менопаузы, достигая максимального значения в 45-50 лет. Чулпанова И.А. наблюдала чаще миому матки у женщин в возрасте

41-45 лет. S. Wang считал, что появление миомы закономерно в 25-30 (3%) лет и старше 35 (20%) лет.

Носирова Н.Р. при обследовании женщин в возрасте 18-60 лет выявила миому матки у 0,9% у работниц промышленных предприятий и некоторых лечебных учреждений ряда регионов Узбекистана.

Патогенез миомы матки остается спорным и вызывает много вопросов. Существующие теории развития заболевания опираются на результаты лабораторных исследований и объясняют в той или иной степени некоторые звенья патогенеза данной патологии.

Е.М. Вихляева и соавт. выделяют следующие факторы риска, способствующие возникновению миомы матки.

- позднее монархе,
- обильные менструации,
- высокая частота медицинских абортв,
- наличие экстрагенитальной патологии (особенно сердечно-сосудистой) и гинекологических заболеваний.

И.С. Сидорова считает, что для последующего роста узлов опухоли требуется дальнейшее накопление неблагоприятных факторов, вызывающих опухолевую прогрессию:

- отсутствие родов и лактации к 30 годам;
- абортв;
- длительная неадекватная контрацепция;
- хронические, подострые и острые воспаления матки и придатков стрессы;
- ультрафиолетовое облучение;
- образование кист и кистом яичников.

S. Fujii в своих исследованиях отмечает, что малодифференцированные клетки, подвергшиеся воздействию внешних факторов в течение

внутриутробного развития, становятся предшественниками миом. Клетки-предшественники сохраняются в миометрии, и начинают расти после менархе. Их рост продолжается в течение многих лет на фоне выраженной активности яичников под действием, как эстрогенов, так и прогестерона.

По морфологическим особенностям миома матки может быть простая (преобладание соединительнотканного компонента) и пролиферирующая (клеточная, отличающаяся опухолевой прогрессией).

В зависимости от клетки-родоначальницы миома матки может быть сосудистой, эпителиоидной, аденоматозной, интравенозной. Наблюдается большое морфологическое разнообразие миоматозных узлов, что объясняется ее мезенхимальным происхождением (из полового бугорка), а также из целомического эпителия Мюллерова протока. Из этих клеток дифференцируются миобласты, клетки стромы, перициты, фибробласты, тучные и плазматические клетки.

По мнению А.Л. Тихомирова результаты морфологических и иммуногистохимических исследований тканей матки свидетельствуют, что формирование “зон роста” миомы происходит вокруг воспалительных инфильтратов и эндометриоидных эксплантатов в миометрии.

По мнению M.S. Rein, неопластическая трансформация миометрия в миому происходит под влиянием соматических мутаций нормального миометрия, половых стероидов и местных факторов роста. Несмотря на то, что миоматозные клетки проявляют морфологическое сходство с клетками миометрия, современные исследования выявили отличия в структуре метаболизма этих тканей.

Развитие миом происходит из зон роста, расположенных обычно вокруг тонкостенного сосуда. Изначальные клетки миомы дифференцируются в миофибробласты, которые затем трансформируются в миобласты и фибробласты.

В морфогенезе миомы матки выделяют три последовательные стадии соответственно особенностям ее структурных компонентов и характеристикам тканевого обмена:

- образование активной зоны роста (зачатка) в миометрии с активированным клеточным метаболизмом;
- рост опухоли без признаков дифференцировки;
- рост опухоли с дифференцировкой и созреванием.

В большинстве клинических наблюдений в миометрии вокруг тонкостенного венозного сосуда сразу закладываются несколько зачатков роста, но дальнейший рост и развитие в микроскопический и макроскопический узел происходят с разной скоростью и не всегда в одно и то же время.

С целью объективной оценки темпов роста миомы, обусловленных процессом пролиферации гладкомышечных клеток, Г.А. Савицкий и соавт. провели анализ синтеза ДНК методами автордиографии и цитофотометрии метода. Проведенные исследования позволили сделать следующее заключение: гипертрофия миоцитов миомы является одним из основных процессов, влияющих на скорость увеличения массы опухоли.

Миома матки имеет автономный рост (аутокринный и паракринный), обусловленный воздействием ростовых факторов и образованием гормонально чувствительных и ростовых рецепторов:

- процесс роста и развития миомы матки сопровождается образованием новых сосудов (неоангиогенез), но сосуды миомы отличаются от нормальных, т.к. имеют синусоидный характер с низкорезистентным кровотоком;
- для пролиферирующих быстро растущих миом характерна повышенная клеточность, крупное гиперхромное ядро, содержащее повышенное количество ДНК;

- хотя митотическая активность миом матки низкая, клетки миомы экспрессируют онкобелки пролиферации (Ki-67) и онкобелки, снижающие процесс апоптоза (bcl-2, bax).

Миому матки классифицируют в зависимости от локализации узлов:

- интерстициальная (межмышечная) - узлы внутри мышечной ткани стенки матки;
- субсерозная - узлы располагаются от матки в сторону брюшной полости;
- субмукозная (подслизистые) - миома матки растет в сторону ее внутреннего слоя;
- интралигаментарная - миома находится между листками широкой связки.

Чаще всего располагается в самом теле матки, реже - в шейке матки. Самые крупные миомы - межмышечные, а быстрее всего растут межмышечные и подслизистые узлы.

Стадии развития миомы матки:

- 1 стадия: в тонкостенном сосуде образуется активный зачаток роста, характерно для этой области высокий уровень обмена веществ и повышенная сосудистая проницаемость;
- 2 стадия: миома быстро развивается, но выявить ее можно только при микроскопическом исследовании;
- 3 стадия: узлы, четко дифференцируются при проведении осмотра, а также наблюдаются изменения тканей вокруг миоматозных узлов.

При миоме могут развиваться одновременно несколько узлов, и каждый может развиваться по-своему.

Таким образом, развитие опухоли от «зачатка роста» и микроскопического узелка без признаков клеточной дифференцировки до

макроскопического узла, определяемого при бимануальном исследовании или с помощью УЗИ, занимает в среднем 5 лет.

В основном начало возникновения узлов миомы матки приходится на 30 лет, когда у женщин накапливаются соматические, гинекологические заболевания и нейроэндокринные нарушения. Суммирование патологических факторов в этом возрасте вызывает соматическую мутацию клеток в органах репродуктивной системы, что, вероятно, играет ведущую роль на стадии формирования пролиферативного компонента при процессах регенерации поврежденных клеток миометрия.

Фундаментальные исследования группы ученых под руководством Г.А. Савицкого, итогом которых явилось издание монографии «Миома матки. Патогенетические и терапевтические аспекты», показали, что решающим фактором, индуцирующим развитие гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки, является локальная гиперэстрадиолемия, несбалансированная локальной гиперпрогестеронемией. По мнению автора, миома матки в условии естественной ановуляции является фактором риска ускоренного развития гиперпластических процессов эндометрия. Вместе с тем, данные ряда исследований, выполненных в онкогинекологических клиниках, свидетельствуют, что в климактерическом и постменопаузальном периодах жизни женщины наличие миомы матки расценивается как фактор высокого риска малигнизации эндометрия.

Особенности гормонального статуса и функционального состояния репродуктивной системы в ходе развития заболевания миомы матки один из основных вопросов возникающих при изучении патогенеза миомы матки.

Традиционное мнение о ведущей роли эстрогенов в патогенезе миомы подтверждается данными современных исследований. Содержание рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани миомы выше, чем в неизмененном миометрии и подвержено циклическим изменениям. После

длительного лечения (3-4 мес) агонистами гонадолиберина (гипоталамический рилизинг-фактор) отмечается уменьшение объемов миоматозных узлов и значительное снижение содержания рецепторов эстрогенов в миометрии и тканях миомы, что подтверждает гипотезу о роли эстрогенов в патогенезе миомы. Содержание эстрогенов при миоме матки изучалось многими исследователями, однако выводы, к которым они пришли, оказались противоречивыми. По мнению ряда исследователей, значение имеет не столько количество выделяемых эстрогенов, сколько нарушение их экскреции и метаболического превращения, а также нарушение качественного соотношения между фракциями эстрогенов. Проведенные Г.А. Паллади и соавт. исследования показали, что экскреция эстрогенов в суточной моче у больных миомой матки зависит от величины опухоли и характера менструального цикла. При этом авторы отмечают, что преобладающей фракцией эстрогенов является эстриол, эта особенность значительно выражена у больных с тенденцией к росту опухоли и считают, что преобладание эстриола (Е3) в сумме эстрогенов приводит к более выраженным изменениям миометрия, о чем свидетельствует появление быстрорастущих миом без нарушения менструального цикла. При повышенном содержании эстрадиола (Е2) повреждается эндометрий, и клиническая картина характеризуется небольшими размерами опухоли и кровотечениями.

В то же время за последние годы накоплены данные, что прогестерон наряду с эстрогенами стимулирует рост миомы матки. Оба этих гормона принимают участие в патогенезе миом, используя противоположные пути. В течение фолликулярной фазы эстрогены усиливают экспрессию генов, которые в норме активны в миометрии при развитии беременности. По данным Г.А. Савицкого и соавт увеличение массы миометрия может происходить как за счет гиперплазии гладкомышечных клеток (ГМК),

которая инициируется эстрогенами, так и за счет гипертрофии этих клеток. Однако процесс гипертрофии ГМК, аналогичный процессу их гипертрофии во время беременности, может возникать только при сочетанном воздействии сравнительно высоких концентраций эстрадиола и прогестерона. В течение лютеиновой фазы прогестерон повышает митотическую активность миомы, особенно у молодых женщин. Кроме того, по мнению G. Lecce et al, прогестерон может воздействовать путем индуцирования продукции факторов роста и их рецепторов. По данным T. Maruo et al. миомы наиболее активно пролиферируют в секреторную фазу менструального цикла. При этом индекс митотической активности в клетках пременопаузальных миом значительно выше, чем в постменопаузе. L.M. Kettel et al. изучив влияние эстрадиола и прогестерона на ткань миомы, сделали вывод, что прогестерон участвует в процессе дифференцировки гладкомышечной клетки миомы. В миоматозной ткани количество связанного эстрадиола достигает 60 - 65%, тогда как в ткани неизмененного миометрия - 37%, что позволяет говорить о более высокой активности эстрогенрецепторов по сравнению с гестагенрецепторами. Возможность локальной продукции эстрогенов в миометрии, изменение холинергической иннервации также играют роль в патогенезе миомы матки.

Ткань миомы содержит значительно больше рецепторов к эстрадиолу и прогестерону, чем нормальная ткань матки. Это указывает на этиопатогенетическую роль прогестерона в развитии миомы матки и подтверждается высоким митотическим индексом в клетках ткани миомы в лютеиновую фазу. По данным В.И. Кулакова содержание эстрогенных рецепторов в миоме и нормальном миометрии не имеет существенных отличий, но содержание прогестеронных рецепторов в миоме выше, чем в обычном миометрии. На основании проведенных исследований обнаружено, что все ткани матки у женщин, страдающих миомой матки, реагируют на

колебания уровня половых гормонов изменением концентрации своих рецепторов; эстрадиол индуцирует образование сначала своих рецепторов, а подъем уровня прогестерона в крови приводит к снижению и эстрогенных и прогестеронных рецепторов. Отмечено, что величина индукции рецепторов в миометрии значительно меньше, чем в эндометрии. Авторы полагают, что это связано с тем, что эндометрий гораздо сильнее, чем миометрий, реагирует на гормональные влияния изменением своей массы. По особенностям концентрации рецепторов эстрадиола и прогестерона и их реакции на изменение гормональной стимуляции в течение цикла миома значительно ближе к эндометрию, чем к миометрию. Это, возможно, обуславливает ее большую, чем у миометрия, потенцию роста при одинаковом уровне гормонемии.

Таким образом, современные исследования существенно расширяют наши представления о факторах риска и механизмах развития миомы матки. Комплексный подход в изучении миомы матки позволяет получить новые данные о распространенности и причинах данного заболевания.

## **1.2. Роль липидного обмена в нарушениях гормонального гомеостаза**

Одним из важных факторов увеличения заболеваемости миомой матки у женщин в позднем репродуктивном и перименопаузальном периодах является вегетативно-гормональная перестройка, усиливающая влияние симпатико-адреналовой системы и связанная с этим активация липолитической активности с нарушением холестерина обмена. Гиперлипидемия является важным звеном патогенеза и клинического течения миомы матки.

Множество научных исследований, проведенных как у нас в стране так в ближайшем и дальнем зарубежье свидетельствуют о взаимосвязи нарушений

липидного обмена с целым рядом акушерских и гинекологических патологий.

Плотникова М.А с соавт., считают, что обязательно необходимо уделять внимание характеру распределения жировой ткани в организме. При андроидном типе ожирения отложение жира наблюдается в основном в абдоминальной области, тогда говорят о висцеральном типе ожирения. Гиноидный тип ожирения, характеризуется отложением жира преимущественно в области ягодиц и бедер. Более неблагоприятным типом ожирения в плане развития миомы матки является гиноидный тип ожирения. Даже небольшой избыток массы тела при таком типе ожирения может провоцировать развитие миомы матки, особенно на фоне неблагоприятной наследственности.

При ожирении нарушаются углеводный и липидный обмены. У многих больных нарушается половая функция, причем ожирение может быть и причиной бесплодия, отмечена связь ожирения с развитием поликистоза яичников у женщин.

Гречко О. В., считает, что избыточный вес в сочетании с низкой физической активностью и высокой частотой стрессов относятся к факторам, способствующим развитию миомы матки.

Миомы матки часто сочетаются с экстрагенитальными заболеваниями: ожирение - в 64% наблюдений, заболевания сердечно-сосудистой системы - 60%, нарушения со стороны желудочно-кишечно-печеночного комплекса - 40%, гипертоническая болезнь - у 19% больных, неврозы и неврозоподобные состояния - 11%, эндокринопатии - в 4,5% наблюдений. Риск малигнизации миомы матки возрастает при метаболических нарушениях, обусловленных экстрагенитальными заболеваниями (ожирение, нарушение углеводного и липидного обмена, расстройства функций гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта) сопутствующих развитию патологии эндометрия.

Избыточная масса женщины в сочетании с низкой физической активностью и частыми стрессами относятся к факторам, способствующим появлению миомы матки. Чаще миома матки выявляется у женщин умственного труда, связанного с частым эмоциональным перенапряжением, малоподвижным образом жизни.

Нарушения липидного обмена могут быть одним из факторов, оказывающих негативное влияние на состояние микроциркуляции, на патогенетическую роль изменений которой указывали многие авторы.

Нарушения липидного обмена сложны и многообразны - вследствие неоднородности липидов. Липолитические ферменты играют исключительно важную роль в функционировании биологических мембран. Это ключевые ферменты, которые обновляют внутриклеточные липиды и тем самым влияют на проницаемость биологических мембран, функционирование различных мембраносвязанных ферментов и рецепторов. Кроме того, эндогенные фосфолипазы обеспечивают образование биологически активных соединений, таких, как тромбоксаны, эндопероксиды, тромбоцитаггивирующий фактор. Эти ферменты регулируют постоянный уровень лизофосфатидов и жирных кислот, которые затем оказывают влияние на эффективность энергозависимых процессов, выделение ионов  $Ca^{2+}$ , проницаемость клеточных мембран, причем высокий уровень лизофосфолипидов и жирных кислот может лежать в основе роста миомы матки.

Фосфолипазы используются в качестве инструментов для изучения строения и функционирования мембран, для синтеза определенных фосфолипидов. Эндогенные фосфолипазы  $A_2$  были обнаружены во всех клетках животного и растительного происхождения. Фосфолипазы обновляют жирно-кислотный состав фосфолипидов. При патологии

фосфолипазы активно участвуют как в компенсаторных, так и деструктивных процессах, протекающих в клетках.

S.Z. Hong, установил, что кортикостероиды могут ингибировать фосфолипазу  $A_2$ . Z. Aron доказал, что в противовес этому существуют аполипопротеины C-11 и A-1 из липопротеидов высокой плотности, способны активизировать фосфолипазы. Регуляция липолитических ферментов белками или пептидами может быть прямой, то есть при взаимодействии регулятора с ферментом или же взаимодействии регулятора с субстратом, который затем узнается ферментом.

Фосфолипаза  $A_2$  участвует в регуляции ряда функций, имеющих первостепенное значение для жизнедеятельности человека и животных. Во-первых, фосфолипаза  $A_2$  участвует в обновлении мембранных фосфолипидов, что определяет стабильность и биохимическую активность мембраны и в конечном счете функциональное состояние клетки. Во-вторых, продукты фосфолипазной реакции - лизофосфатидилхолин и жирные кислоты - являются мощными эффекторами мембранных процессов. И, в-третьих, фосфолипаза  $A_2$  выполняет ключевую роль в биосинтезе простагландинов, лейкотриенов и других продуктов метаболизма арахидоновой кислоты. Одним из ранних этапов патологического процесса является нарушение структуры и функции мембранных комплексов клетки. Механизмы повреждения мембран клетки различны, причем один из главных путей - ферментативный (фосфолипаза  $A_2$  расщепляет сложноэфирную связь в молекуле фосфоглицерида - основного липидного компонента мембран клетки).

Mavrelou D., Saridogan E., с соавторами считает, что в основе воспалительного процесса лежит каскад патохимических реакций, обусловленных активизацией фосфолипазы  $A_2$  и соответственно усилением синтеза биологических активных веществ. При этом активность фосфолипазы  $A_2$

может служить тонким диагностическим и прогностическим маркером состояния патологического объекта.

При миоме матки были выявлены разнообразные метаболические нарушения, проявления метаболического синдрома клинико-биохимических нарушений, имеющих в своей основе тканевую инсулинорезистентность и гиперинсулинемию при нарушении липидного и фосфолипидного обменов. Было отмечено, что клиническая картина миомы матки на фоне метаболического синдрома имеет ряд особенностей, что требует углубленного обследования пациентов для выявления метаболических нарушений в целях их коррекции.

Так, В.И. Прохоренков и соавторы выявили повышенную функциональную активность клеток на фоне усиления процессов окислительного метаболизма, что косвенно указывает на повышение активности фосфолипазы  $A_2$ . У больных отмечается увеличение уровня белков в плазматической мембране при повышении их погруженности в липидный бислой на фоне относительного уменьшения липидной части мембраны. На основании проведенных исследований было сделано заключение, что у больных миомой матки имеются нарушения в структурно-функциональном состоянии плазматических мембран лимфоцитов. Их основу составляют изменения липидного матрикса мембраны, отражающиеся вторично на физико-химических свойствах мембранных белков.

D. Shaheed и соавторы выявили достоверное повышение в сыворотке крови больных миомой матки таких показателей липидного обмена, как холестерин, триглицериды, холестерин липопротеидов низкой плотности, что объединяет миому матки с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В последние годы при изучении патогенетических механизмов формирования патологий выявлена роль мембранодестабилизирующих

факторов. Установлено, что строение и функция мембран клеток находятся в прямой зависимости от уровня липидов и фосфолипидов.

Изучение закономерностей механизмов торможения мембранодеструктивных процессов позволяет расширять возможности лечебных мероприятий на основе введения заместительных препаратов, восстанавливающих структуру клеточных мембран.

Таким образом, использование на фоне традиционной терапии статинов приведет к восстановлению структуры клеточных мембран.

### **1.3. Методы коррекции нарушений липидного обмена**

Установлено, что концентрация плазменных липидов увеличивается параллельно повышению уровня эндогенных половых гормонов, в частности эстрогенов, и это в определенной степени доказывает гормональную обусловленность гиперлипидемии при миоме матки. Под влиянием эстрогенов происходят торможение синтеза холестерина в печени и уменьшение содержания холестерина в надпочечниках, увеличение содержания фосфолипидов.

Статины (ингибиторы редуктазы HMG-CoA) широко применяются для лечения гиперхолестеринемии. Их ингибиторное действие основывается на агонизме по отношению к редуктазе HMG-CoA, тем самым они уменьшают концентрации ЛНП в большей степени, чем другие препараты, снижающие уровень холестерина, и умеренно повышают концентрацию липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Степень уменьшения количества триглицеридов прямо пропорционально зависит от их исходного уровня, а также от способности данного препарата снижать ЛНП.

Статины хорошо переносятся, и их применение характеризуется достоверными показателями безопасности.

Первичный механизм снижения ЛНП - это удаление его из крови посредством рецепторов к нему; тем не менее, уменьшение выработки липопротеинов в печени и их секреции может объяснить тот факт, что симвастатин способен понижать ЛНП у тех больных, у которых наблюдается гомозиготная семейная гиперхолестеринемия, и которые не имеют функционирующих рецепторов к ЛНП. Клинические исследования у больных с ишемической болезнью сердца и без нее, с высоким и с нормальным уровнем холестерина неизменно демонстрировали, что статины уменьшают относительный риск тяжелых осложнений ИБС приблизительно на 30%, при этом абсолютный положительный эффект сильнее выражен в группе больных с повышенным исходным риском. Такой результат объясняют положительным действием на липопротеины плазмы, на функцию эндотелия, на строение и стабильность бляшек, а также подавлением тромбоза и воспаления. Механизмы, не зависящие от снижения ЛНП, могут играть важную роль в достижении положительного клинического эффекта при использовании статинов, поэтому, возможно, врачи станут рассматривать их не только как лекарственные средства, предназначенные для уменьшения уровня липидов, но и как антиатерогенные средства.

Симвастатин (Simvastatin) получают посредством грибной ферментации. Метаболизм, или биотрансформация симвастатина идет по пути цитохрома P 450 (CYP) 3A4.

Наиболее значимым побочным действием является влияние на печень и мышцы. Приблизительно у 1% больных уровень трансаминаз повышается более, чем в 3 раза, причем этот эффект зависит от дозы. Если наблюдается такая реакция, то применение препарата должно быть прекращено; после этого обычно концентрация трансаминаз нормализуется через 2-3 мес.

Использование статинов при миоме матки целесообразно, так как повышенное содержание эстрогенов обуславливает изменение соотношения

холестерина и желчных кислот в желчи. Это приводит к увеличению содержания свободного холестерина, выделяемого с желчью, и образованию насыщенной и перенасыщенной холестерином желчи. Наиболее выраженные нарушения липидного обмена отмечались у больных со значительными размерами опухоли.

В доступной нам литературе мы не обнаружили ни одного факта применения препарата Симвастатин при лечении гиперлипидемии при миоме матки, в то время как препараты статинового ряда оказывают положительное действие на липидный обмен, нормализуя его.

#### **1.4. Современные подходы к диагностике и лечению больных миомой матки**

Лечение миомы производят двумя способами: консервативным и хирургическим. По мнению Е.М. Вихляевой, большинству пациенток хирургическое лечение не показано и «все, что нужно — это наблюдение до наступления менопаузы». Тогда рост опухоли прекращается и нередко наблюдается ее обратное развитие. Г.А. Савицкий считает, что «во многих странах миома матки стала основой коммерциализации гинекологических учреждений именно вследствие необычайной либерализации показаний для удаления детородного органа».

М.А. Ботвин в своих исследованиях доказал, что 45-75% больных миомой матки подвергаются хирургическому лечению. Вместе с тем, большую группу (24-26,8% среди оперируемых больных) составляют женщины репродуктивного возраста.

Поэтому весьма важно четко определить показания к оперативному лечению, которое может быть как консервативным (миомэктомия), так и радикальным (гистерэктомия). Согласно рекомендациям Американского

общества акушеров-гинекологов, показания к консервативной миомэктомии имеются у пациенток, имеющих бесплодие или повторное невынашивание беременности.

Критерии к гистерэктомии при миоме матки (согласно рекомендациям Американского общества акушеров-гинекологов) определяют, что эта операция показана при наличии, по крайней мере, одного из следующих условий:

- бессимптомные миомы больших размеров, которые пальпируются через живот и вызывают дискомфорт у пациентки;
- выраженные маточные кровотечения:
  - профузное кровотечение, или выделение сгустков крови, или повторные затяжные менструации продолжительностью более 8 дней;
  - анемия, обусловленная острой кровопотерей;
  - дискомфорт в области малого таза, вызванный миоматозными узлами:
  - острая выраженная боль;
  - сопровождается постоянным ощущением давления внизу живота или в пояснице;
  - сопровождается давлением на мочевой пузырь с частыми позывами на мочеиспускание, не связанными с инфекцией мочевых путей.

Резюмируя изложенное, следует согласиться с мнением большинства авторов, что при наличии безусловных показаний к оперативному лечению миомы его следует осуществлять, не тратя время и средства на консервативное лечение, которое либо вовсе не поможет, либо даст временное улучшение. Если же в этой ситуации больная отказывается от операции, медикаментозная терапия становится вынужденной альтернативой операции.

Когда отсутствуют показания к оперативному лечению, ведущее значение приобретает консервативная терапия, целью которой является торможение роста опухоли.

Задачами консервативного лечения являются:

- восстановление нарушенных соотношений в гипоталамо-гипофизарной системе;

- устранение (уменьшение) сопутствующего воспалительного процесса (обязательно у всех пациенток необходимо брать мазок на выявление хламидий, микоплазм, уреоплазм и др. в связи с определенной ролью генитальной инфекции в патогенезе миомы матки),

- нормализация функции яичников,

- улучшение состояния миометрия.

Консервативное лечение приемлемо и достаточно эффективно в любом возрасте до наступления менопаузы, но особенно в репродуктивном периоде. Оно должно быть комплексным и направленным на различные звенья патологического процесса с учетом выявленных нарушений. На всех этапах наблюдения и лечения, больных с миомой матки необходимо соблюдение максимальной онкологической настороженности.

#### **Показания к консервативному лечению миомы матки:**

- клинически малосимптомное и бессимптомное течение заболевания;

- расстройства менструального цикла типа менометроррагий, не приводящие к анемизации женщины;

- миома матки в сочетании с тяжелой экстрагенитальной патологией, являющейся противопоказанием к хирургическому лечению;

- сочетание миомы матки с хроническим воспалительным процессом внутренних гениталий, клетчатки малого таза при условии отсутствия гнойно-воспалительных образований, частых обострений и прогрессирующего течения воспаления;

- сочетание миомы матки с аденомиозом, эктоцервикальным эндометриозом шейки матки.

Особенности локализации опухоли и клинического течения:

- интерстициальные, межмышечные и субсерозные миоматозные узлы на широком основании независимо от их величины;

- множественная узловатая миома матки, по величине не превышающая 12-13 см беременности;

- интерстициальные миоматозные узлы, пролаббирующие в полость матки, или субмукозные - на широком основании, не приводящие к анемизации больной;

- одиночные субсерозные узлы на ножке без перекрута и нарушения питания в молодом возрасте, при нежелании подвергнуться операции.

Консервативное лечение как предварительный этап подготовки к предстоящей консервативной миомэктомии или как этап восстановительного лечения после удаления миомы матки.

Для консервативного лечения применяются медикаментозные препараты различных фармакологических групп:

- антианемические препараты (препараты железа);

- седативные препараты (растительные транквилизаторы валериана, новопассит, персен, малые нейролептики феназепам, френолон, комбинированные препараты белласпон, беллатаминал;

- адаптогены и иммунокорректоры (экстракт элеутерококка, эхинацеи, метилурацил, продигиозан, декарис и др.);

- ингибиторы простагландинсинтетазы (НПВС) — например, индометацин по 25 мг 2 раза в день после еды во 2 фазу менструального цикла курсами по 2 месяца с интервалами 6 месяцев);

- витамины (А, С, Е, комбинированные поливитаминные препараты с микроэлементами, особенно с медью, цинком, йодом;

- препараты йода (внутрь и в виде электрофореза 1–2% раствора калия йодида);

- антибактериальная терапия по строгим показаниям - в период обострения воспалительного процесса;

диета, фитотерапия, немедикаментозные методы лечения (аппаратная физиотерапия, бальнеотерапия, ЛФК и др.).

Одним из основных патогенетических методов консервативного лечения миомы матки является гормональная терапия.

Некоторое время назад предлагалось применение различных сочетаний андрогенов (тестостерона пропионат, метилтестостерон), гестагенов (прогестерон, прегнин) и тономоторных (питуитрин, гифотоцин, маммофизин) препаратов. В последнее время использование андрогенов значительно ограничено в силу частого возникновения выраженных побочных действий (вирильный синдром, аменорея, огрубение голоса и др.).

Значительно более эффективно применение комбинированных эстроген - гестагенных препаратов (КОК) по контрацептивной схеме кратковременными (по 3–4) месяца курсами или «чистых гестагенов» (норколут, примолут-нор, оргаметрил, дюфастон, утрожестан и др.). Отмечается уменьшение менструальной кровопотери, улучшение общего состояния, торможение роста и уменьшение размеров опухоли, нормализация водно-солевого обмена. При сохраненном менструальном цикле гестагены назначаются в дозе 5–10 мг/сут с 16 по 25 день цикла в течение 4–6 мес., в пременопаузе - в той же дозе в непрерывном режиме в течение 3 мес. Выраженным гестагенным эффектом обладает ОПК (17-оксипрогестерона капронат 12,5% масляный раствор), который назначают по 1–2 мл внутримышечно на 16–21 или на 14-17-21 дни менструального цикла в течение 4–6 мес. В пременопаузальном периоде ОПК применяется с целью прекращения менструальной функции и назначается по 125 мг (1 мл 12,5%

раствора) на 5–14–17–21 дни менструального цикла. Медроксипрогестерона ацетат (МПА), выпускаемый в виде препаратов провера и депо-провера (депонированная форма), подавляет секрецию гонадотропинов, блокирует эстрогенные рецепторы матки, вызывает состояние выраженной гипоестрогении, что приводит к атрофическим и псевдодецидуальным изменениям в эндометрии. МПА назначают в циклическом или непрерывном режиме в течение 3–9 мес.

При сочетании миомы матки с эндометриозом предпочтительнее назначение даназола, обладающего выраженным антигонадотропным эффектом без эстрогенных и гестагенных свойств. Механизм его действия связан с торможением секреции ФСГ и ЛГ из гипофиза по типу отрицательной обратной связи. Эффективные лечебные дозы – 200-800 мг/сут.; продолжительность приема обычно 6 мес., иногда до 9–12 мес.

В целях лечения ряда гинекологических заболеваний в сочетании с соматическими, в настоящее время многие исследователи рекомендуют назначать новый класс препаратов – статины. Имеются предположения, что статины могут препятствовать развитию опухолей, снижать воспалительные процессы в органах малого таза, влиять на пролиферативные процессы в эндотелии матки, изменять уровень половых гормонов. Однако не совсем ясны механизмы торможения роста опухоли и инволюции миоматозных узлов. В этом плане особое внимание заслуживает определение уровня гистамина, серотонина, ацетилхолина, которые во многом определяют чувствительность эстрогенных рецепторов и активность пролиферативных процессов в матке, тенденции к злокачественному перерождению и росту опухолей.

Увеличение содержания в крови липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), которые обладают антигенным и иммуномодулирующим свойствами, обуславливает повышение активности липоматозных клеток,

экспрессию провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), поддерживающих миоматозный процесс. Группой лекарственных средств, эффективность которых в комплексном лечении женщин с миомой матки в настоящее время интенсивно изучается, являются статины, к числу которых относится симвастатин. Среди важных факторов, определяющих клиническое течение и эффективность лечения, миомы матки является гиперлипидемия. Статины, будучи ингибиторами  $\beta$ -гидрокси- $\beta$ -метилглутамил-КоА (ГМГ-КоА) редуктазы, широко применяются в качестве гиполипидемических средств [17]. ГМГ-КоА уменьшает концентрацию ЛПНП в большей степени, чем другие препараты, снижающие уровень атерогенных форм холестерина (ХС), что обуславливает их включение в комплексное лечение женщин с миомой матки. В то же время, клиническая эффективность статинов у больных этой категории до конца не изучена.

Резюме. Таким образом, изучение литературных данных по проблеме «Миома матки» свидетельствует о довольно серьёзной изученности вопросов этиологии и патогенеза. Обнаружены тесно взаимосвязи между нарушениями липидного обмена и гормонального статуса, играющего большую роль в развитии миомы матки.

Предложены множество лечебных мероприятий, но в большинство случаев врачи прибегают к хирургическому лечению данной патологии, лишая пациенток репродуктивного органа. Возникающие при этом постгистерэктомические или посткастрационные синдромы чреваты глубокими осложнениями, ухудшающими качество жизни женщин. В связи с изложенным, повышение эффективности консервативного лечения миомы матки является чрезвычайно актуальным. Исследователями отмечена прямая коррелятивная взаимосвязь между нарушенным липидным обменом и гормональным статусом. Эти данные и послужили основой для нашего исследования.

## **Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Общая характеристика клинического материала**

Исследование было основано на клинико-лабораторном обследовании 122 обследованных больных с миомой матки и 20 практически здоровых женщин сопоставимого возраста поступившие в гинекологическое отделение областного родильного комплекса в период с 2019 по 2023 год.

Также с целью изучения частоты развития миомы матки, факторов риска, патогенеза, установления эффективности традиционной терапии было изучено 194 архивных историй болезней лиц женского пола, обратившихся в отделение гинекологии Андижанского Областного Перинатального Центра с 2019 по 2023 годы.

#### **2.1.1. Ретроспективный анализ архивных историй болезни женщин с миомой матки**

В отделение гинекологии областного родильного комплекса Андижанской области за период с 2019 по 2023 год обратились 5357 женщин: из них 5163 страдали различными гинекологическими заболеваниями и 194 - с миомой матки.

У женщин миомой матки отмечался рост заболеваемости, например к 2023 году заболеваемость миомой матки возросла вдвое по сравнению с 2019 годом (табл. 2.1).

Таблица 2.1

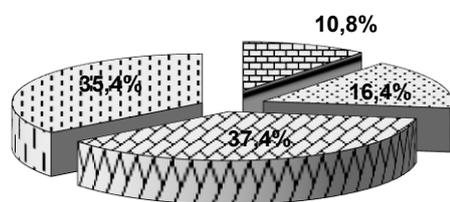
## Частота и распространенность миомы матки

	Заболеваемость		Гинекологические заболевания		Миома матки	
	абс	%	абс	%	абс	%
2019	1021	19,1±0,5	996	19,3±0,5	25	12,9±2,4
2020	1112	20,8±0,6	1081	20,9±0,6	31	16,0±2,6
2021	1003	18,7±0,5	964	18,7±0,5	39	20,1±2,9
2022	1121	20,9±0,6	1073	20,8±0,6	48	24,7±3,1
2023	1100	20,5±0,6	1049	20,3±0,6	51	26,3±3,2
Всего	5357	100,0	5163	100,0	194	100,0

С целью изучения особенностей течения заболевания и его осложнений, наличия генитальной и экстрагенитальной патологий, факторов риска были изучены 194 архивных историй болезни женщин с миомой матки.

Начало возникновения узлов миомы матки приходится на 30 лет, когда у женщин накапливаются соматические, гинекологические заболевания и нейроэндокринные нарушения. Суммирование патологических факторов в этом возрасте вызывает соматическую мутацию клеток в органах репродуктивной системы, что, вероятно, играет ведущую роль на стадии формирования пролиферативного компонента при процессах регенерации поврежденных клеток миометрия.

Ретроспективный анализ показал, что возраст больных колебался от 25 до 50 лет (рис. 2.1).

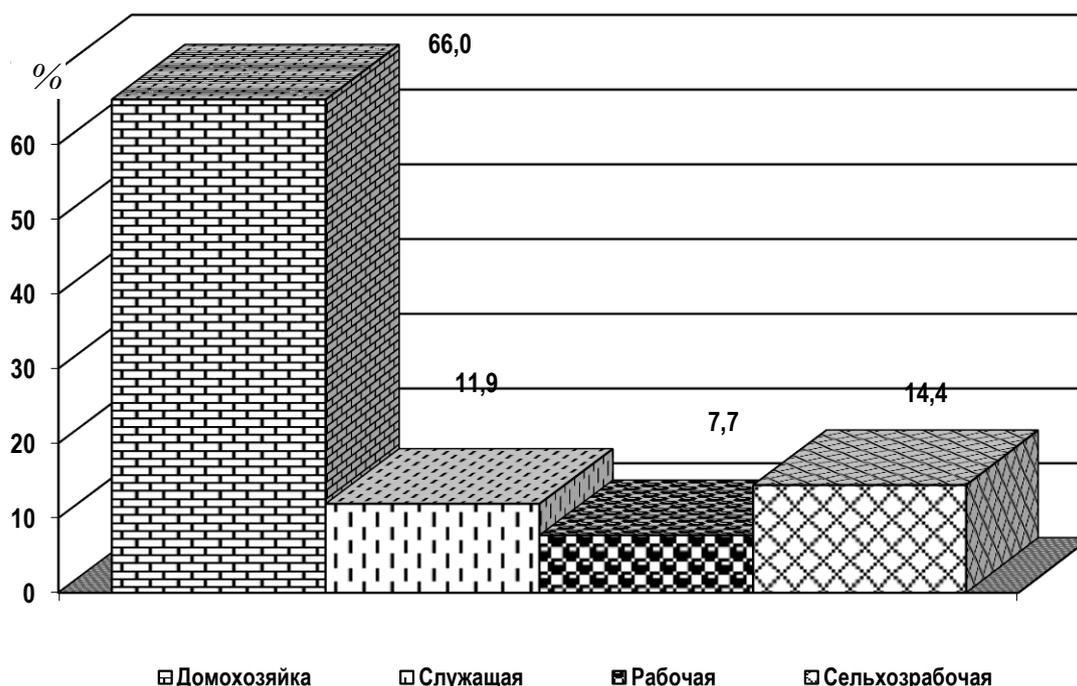


□ до 35 лет □ 35-39 лет □ 40-45 лет □ 46 и старше

Рис. 2.1. Распределение ретроспективной группы больных по возрасту

Средний возраст составил  $41,2 \pm 1,6$  года. На возрастной период от 40 до 45 приходится максимальное число больных женщин 37,4%, а на период до 35 лет всего 10,8% случаев.

Среди женщин ретроспективной группы было наибольшее количество домохозяек - 66,0%, что связано с тем, что большинство женщин в Андижанской области имеют 4 и больше детей занимаются воспитанием детей. Служащих было – 11,9% в основном школьные учителя, врачи, рабочих – 7,7% и сельхозработчих – 14,4% (рис. 2.2).



**Рис. 2.2. Социальное положение обследованных женщин ретроспективной группы**

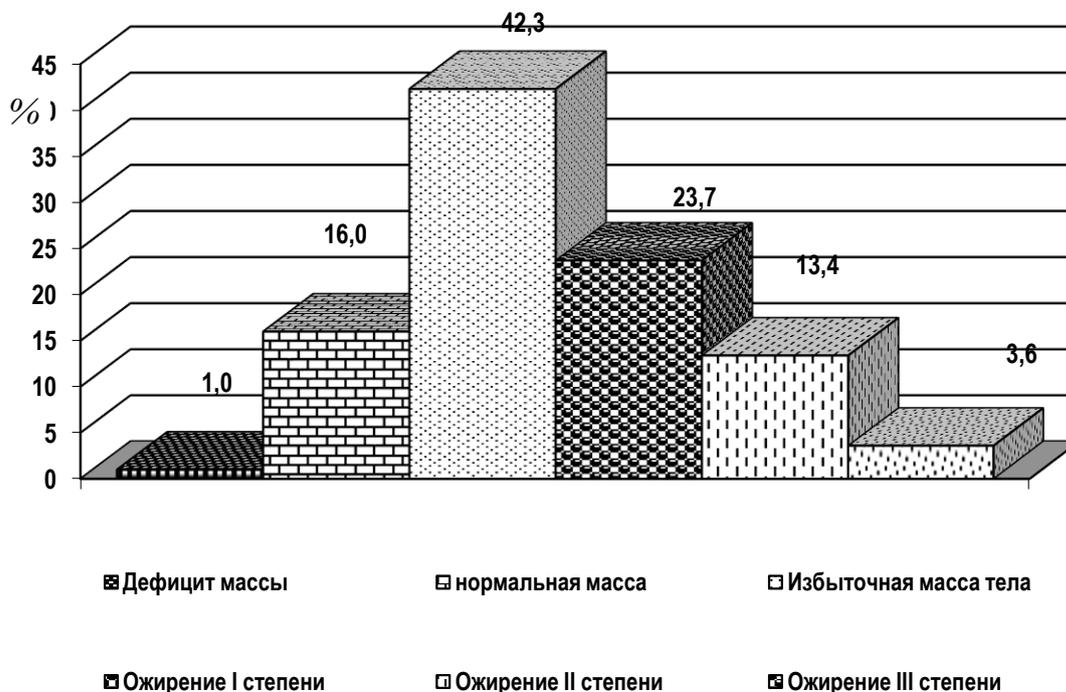
Анализируя массо-ростовой показатель женщин ретроспективной группы, отметили, что среди них очень много имевших избыточный вес. Для объективной оценки степени ожирения мы воспользовались индексом Кетле.

ИМТ (индекс Кетле) определяется по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$$

По показателю индекса массы тела (ИМТ) можно определить степень ожирения при: ИМТ < 18,5 – дефицит массы тела, больных с дефицитом массы был 2 (1%), ИМТ - от 18,5 до 24,9 – с нормальной массой было 31

(16,0%) женщин, ИМТ от 25 до 29,9 с избыточной массой – 82 (42,3%), ИМТ от 30,0 до 34,9 с ожирением 1 степени – 46 (23,7%), ИМТ с ожирением 2 степени от 35,0 до 39,9 – 26 (13,4%), ИМТ от 40,0 и более с ожирением 3 степени – 7 (3,6%) (рис. 2.3).



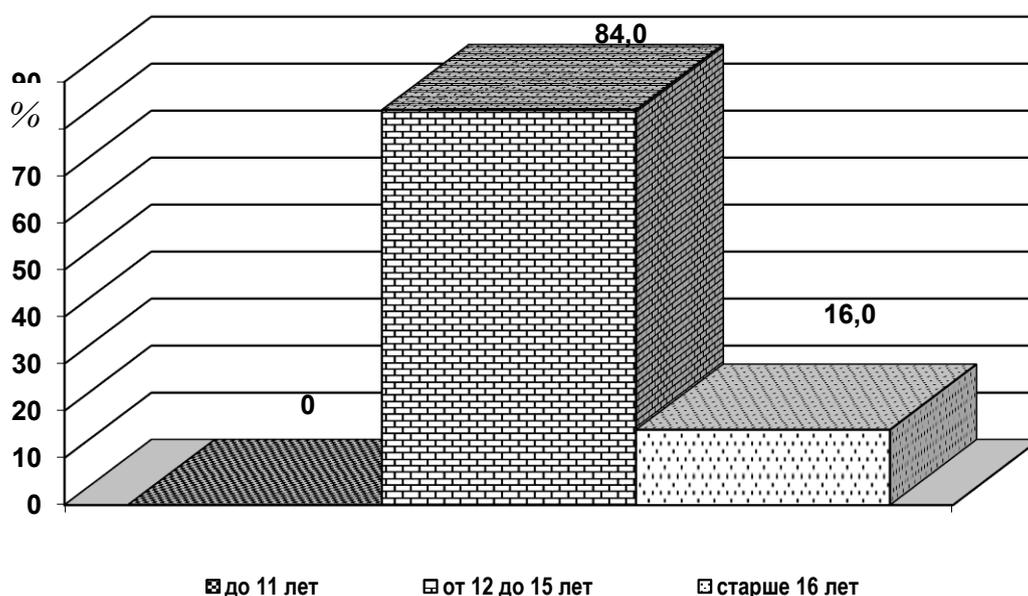
**Рис. 2.3. Распределение женщин по степени ожирения**

Таким образом, учитывая, что лишь 16,0% пациенток имели нормальную массу тела, а все остальные страдали от ее избытка, можно предположить, что избыточный вес в сочетании с низкой физической активностью, способствующим миомы матки. Анализируемая ретроспективная группа состоит в основном из женщин с избыточной массой и 1 степенью ожирения - 128 (66,0%).

Избыток жировой ткани приводит к накоплению стероидов, вследствие чего количество активно циркулирующих гормонов в крови снижается, что способствует нарушению менструального цикла. Нарушение менструальной функции у женщин с ожирением возможно связано с уровнем гонадотропин-рилизинг фактора, играющего решающую роль в регуляции менструальной и генеративной функции. С повышением индекса ИМТ возрастает риск

сопутствующих заболеваний, связанных с нарушением обменных процессов, особенно липидного: при ожирении 1 степени - высокий риск, 2 степени – очень высокий, а при 3 степени – чрезвычайно высокий.

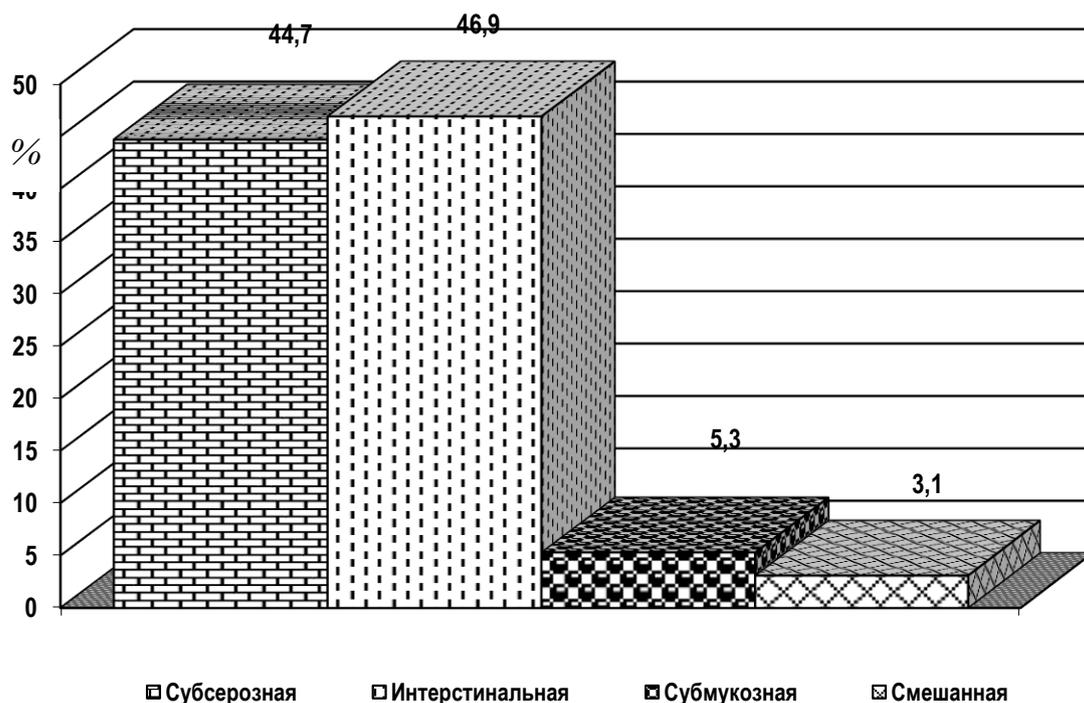
Анализ наступления менархе показал, что раннее наступление до 11 лет не наблюдалось, своевременные - от 12 до 15 лет у 163 (84,0%), поздние - у 31 (16,0%). У большинства обследованных женщин сроки наступления менархе были нормальными и, следовательно, они не имеют важного значения в заболеваемости миомой матки (рис. 2.4).



**Рис. 2.4. Сроки наступления менархе у больных ретроспективной группы**

На протяжении жизни в репродуктивном периоде характер менструального цикла меняется. У женщин с миомой матки характер менструации во многом зависит от локализации миоматозного узла.

Анализ показал, что наиболее частыми формами миомы являются интерстициальные и субсерозные, встречающиеся почти с одинаковой степенью частоты (46,9% и 44,7%) соответственно. В 5,3% случаев диагностируется субмукозный и в 3,1% смешанный рост миоматозных узлов, который даёт наиболее выраженную клиническую симптоматику заболевания. Виды локализаций миом в матке показаны на рисунке 2.5.



**Рис. 2.5 Виды миом в зависимости от локализации**

Гинекологический анамнез женщин ретроспективной группы показал, что кольпит был отмечен у 83 (42,8%) женщин, воспаление придатков матки – у 133 (68,6%), эрозия шейки матки – у 56 (28,9%), эндометрит у 52 (26,8%). Нарушение менструальной функции по типу гиперменореи наблюдалась у 23 (11,9%), по типу полименореи - у 49 (25,3%) и, наконец, альгодисменорея – у 10 (5,2%) (табл. 2.3).

Данные таблицы свидетельствуют об отягощенном гинекологическом анамнезе женщин ретроспективной группы и наглядно обрисовывают факторы риска заболеваемости миомой матки.

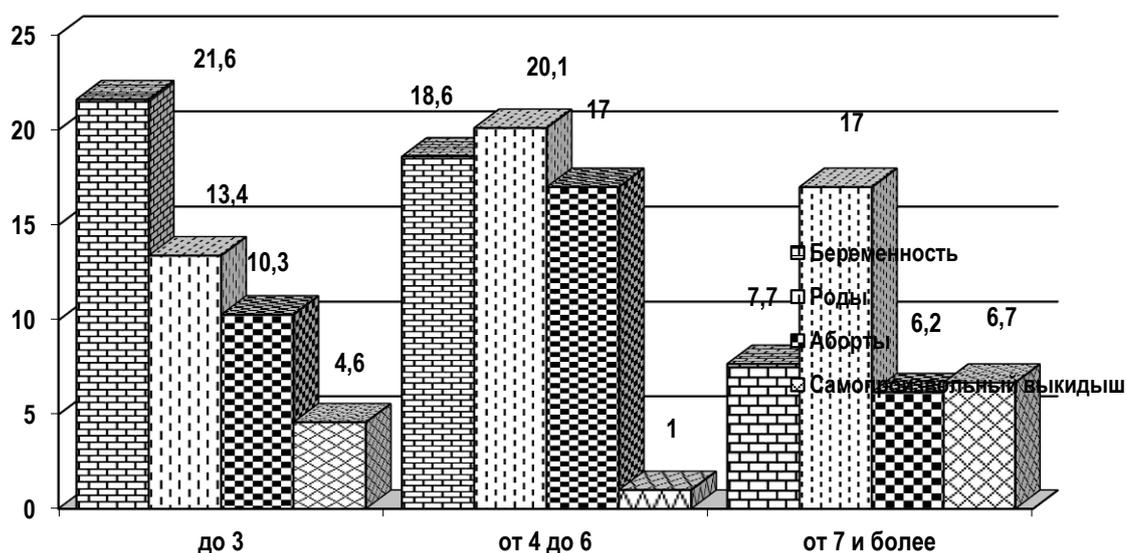
Таким образом, наиболее частым преморбидным фоном миомы матки являются воспалительные заболевания органов гениталий и нарушения менструальной функции, которые, по-видимому, являются следствием и причиной гормональных нарушений.

**Таблица 2.3**

**Гинекологический анамнез женщин ретроспективной группы**

№	Диагноз	Ретроспективная группа	
		абс	%
1	Воспаление придатков	133	68,6
2	Кисты и кистомы яичника	15	7,7
3	Внематочная беременность	11	5,7
4	Апоплексия яичника	5	2,6
5	Смещение и выпадения матки	15	7,7
6	Бесплодие	11	5,7
7	Хронический эндометрит	52	26,8
8	Эрозия шейки матки	56	28,9
9	Кольпит	83	42,8
10	Абсцесс бартолиновой железы	2	1,0
11	Нарушение менструального цикла	23	11,9
	- гиперменорея	49	25,3
	- альгодисменорея	10	5,2

Акушерский анамнез также играет большую роль при возникновении миомы (рис. 2.6).



**Рис. 2.6. Паритет в ретроспективной группе**

До 3 беременностей имели 42 (21,6%) женщин, родов - 26 (13,4%), от 4 до 6 - 36 (18,6%), родов 39 (20,1%), от 7 и более родов –15 (7,7%) и беременностей - 33 (17,0%).

Медицинские аборт производились по медицинским показаниям и согласно желаниям беременных женщин: до 3 абортов имели 20 (10,3%), до 4 абортов самое большое количество женщин - 33 (17,0%) и 7 и более – 12 (6,2%) пациенток. До трех самопроизвольных выкидышей наблюдались у 9 (4,6%), 4-6 – у 2 (1,0%), у 7 и более – 3 (6,7%).

Отягощенный акушерский и гинекологический анамнез приводит к осложнениям при родах, приведенным в таблице 2.4.

Аномалия родовой деятельности наблюдалась у 42 (21,6%), кровотечение – у 15 (7,7%), травматизм – у 6 (2,6%) и септическая инфекция – по 5 (2,6%). Кесарево сечение в анамнезе перенесли 5 (2,6%) женщин. Осложнения, возникавшие при родах, наблюдались чаще у женщин, имевших в анамнезе от 7 и более абортов и самопроизвольных выкидышей.

**Таблица 2.4**  
**Осложнения, возникшие при родах в ретроспективной группе**

№	Осложнения	Ретроспективная группа	
		абс	%
1	Аномалия родовой деятельности	42	21,6
2	Кровотечение, гипотония матки	15	7,7
3	Травматизм	6	2,6
4	Кесарево сечение	5	2,6
5	Септическая инфекция	5	2,6

По размерам матки можно судить (FIGO) о величине миомы и расположение миоматозных узлов, 79 (40,7%) женщины с размерами миомы с 4 до 9 см лечились консервативно по общепринятой методике консервативного лечения.

При величине опухоли свыше 10 см больные подлежали хирургическому лечению (таб. 2.5).

**Таблица 2.5**

**Распределение больных ретроспективной группы по размерам опухоли**

№	Размеры миомы в см.	Ретроспективная группа	
		абс	%
1	4-5	18	9,3
2	6-7	30	15,5
3	8-9	31	16,0
4	10-11	33	17,0
5	12-13	48	24,7
6	14-15	16	8,2
7	16 и более	18	9,3
	Всего	194	100,0

30 (15,5%) женщинам произведена надвлагалищная ампутация матки без придатков, 79 (40,7%) - надвлагалищная ампутация матки с придатками и 6 (3,1%) – экстирпация матки (табл. 2.6).

**Таблица 2.6**

**Виды лечения, примененные при лечении женщин ретроспективной группы**

№	Виды лечения	Ретроспективная группа	
		абс	%
1	Консервативное	79	40,7
<b>Хирургическое</b>			
2	Надвлагалищная ампутация матки без придатков	30	15,5
3	Надвлагалищная ампутация матки с придатками	79	40,7
4	Экстирпация матки	6	3,1
	Всего	194	100,0

Консервативное лечение, проведенное врачами в репродуктивном возрасте, предусматривало торможение дальнейшего роста опухоли, предупреждение операции по удалению матки и сделать попытку, сохранить возможность рождения ребенка.

Всем больным применяли гестагены препараты (норколут, транексамовое кислота). У всех больных отмечались: уменьшение менструальной кровопотери, улучшение общего состояния, торможение роста и уменьшение размеров опухоли, нормализация водно-солевого обмена. У 47 (24,2%) больных при сохраненном менструальном цикле гестагены назначали в дозе 5–10 мг/сут с 16-го по 25-й день цикла в течение 4–6 мес, в пременопаузе — в той же дозе в непрерывном режиме в течение 3 мес. Выраженным гестагенным эффектом обладает норколут назначали по 1–2 таб на 16–21-й или на 14–17–21-й дни менструального цикла в течение 4–6 мес. У 13 (16,4%) больных в пременопаузальном периоде норколут применяли с целью прекращения менструальной функции и назначается по схеме на 5–14–17–21 дни менструального цикла.

Для лечения анемии 89 (45,9%) назначили препараты железа, для регулирования нарушений нервной системы 63 (32,5%) женщинам назначили седативные препараты, 49 (25,3%) женщинам с полименореей назначали антибактериальную терапию по строгим показаниям - в период обострения воспалительного процесса, назначалась правильное питание, фитотерапия, физическая нагрузка и немедикаментозные методы лечения.

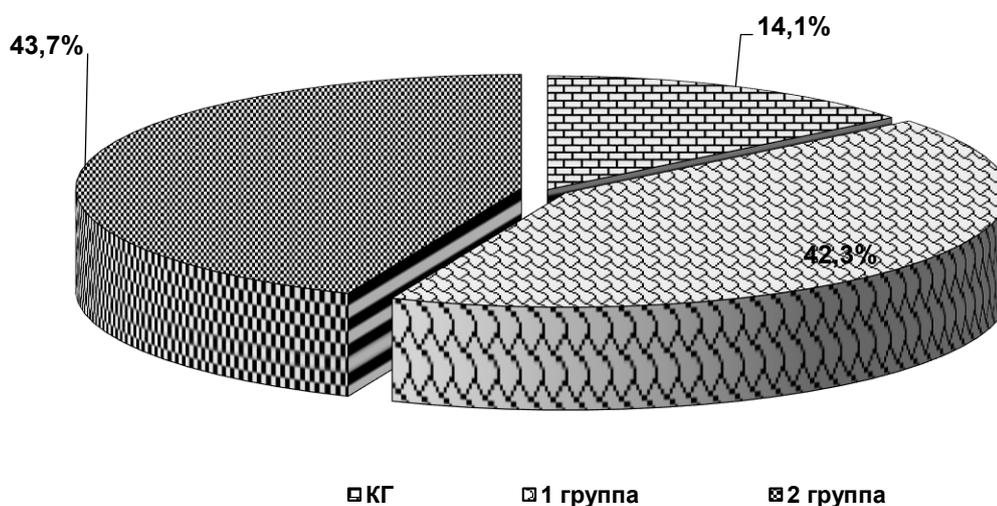
Резюме. Анализ данных ретроспективной группы показал, что: на возрастной период от 40 до 45 приходится максимальное число больных женщин. Избыточная масса в сочетании с низкой физической активностью относится к факторам, способствующим развитию миомы матки. Суммирование патологических факторов в этом возрасте вызывает соматическую мутацию клеток в органах репродуктивной системы, что, вероятно, играет ведущую роль на стадии формирования пролиферативного компонента при процессах регенерации поврежденных клеток миометрия.

Нарушение менструальной функции у женщин с ожирением возможно связано с уровнем гонадотропин-рилизинг фактора, играющего решающую роль в регуляции менструальной и генеративной функции, которые влияют на развитие миомы. И одним из важнейших показаний к операции является

размер миомы матки, женщинам у которых миома размером свыше 10 недель были оперированы, до 10 недель больные подлежали консервативному лечению, если не было осложнений.

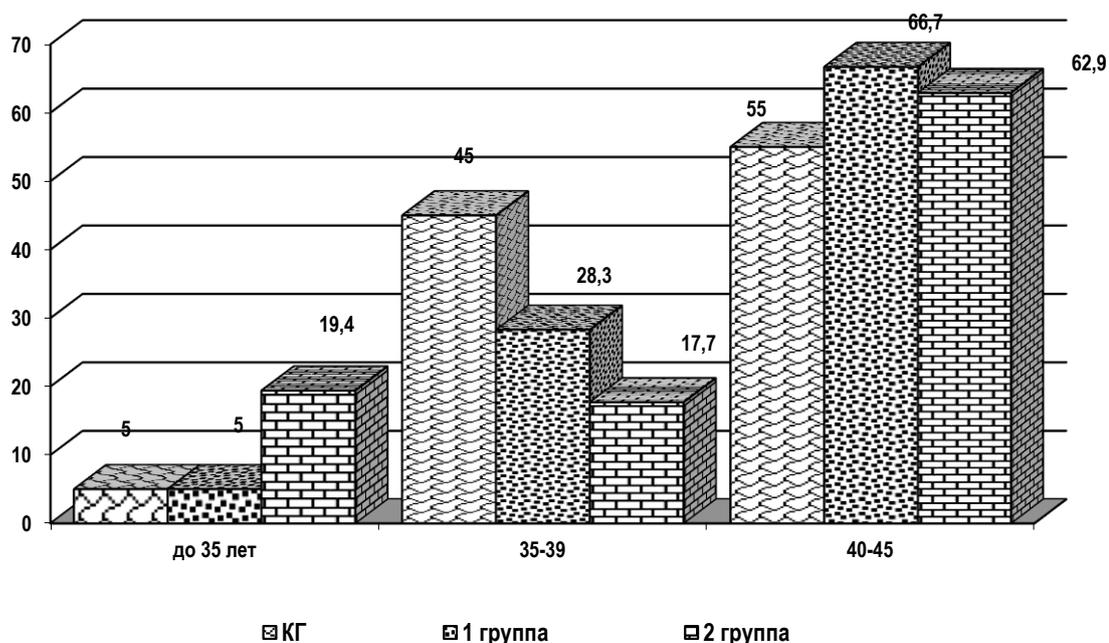
### 2.1.2. Общая характеристика обследованных женщин с миомой матки

Нами было обследовано 122 больные женщины с миомой матки и 20 практически здоровых женщин сопоставимого возраста (рис. 2.7).



**Рис. 2.7. Распределение обследованных женщин по группам**

Все 122 обследованные пациентки были разделены на 2 группы: 1 группу (сравнения) составили – 60 (42,3%) больных миомой получавших традиционное лечение, во 2 группу (основная) вошли – 62 (43,7%) больные с миомой, получавшие на фоне гормональной терапии препарат Симвастин и контрольную группу составили 20 (14,1%) практически здоровых женщин. Анализ распределения больных миомой по возрасту показал, что женщины чаще заболели миомой матки в период от 35 до 45 лет (рис. 2.8).

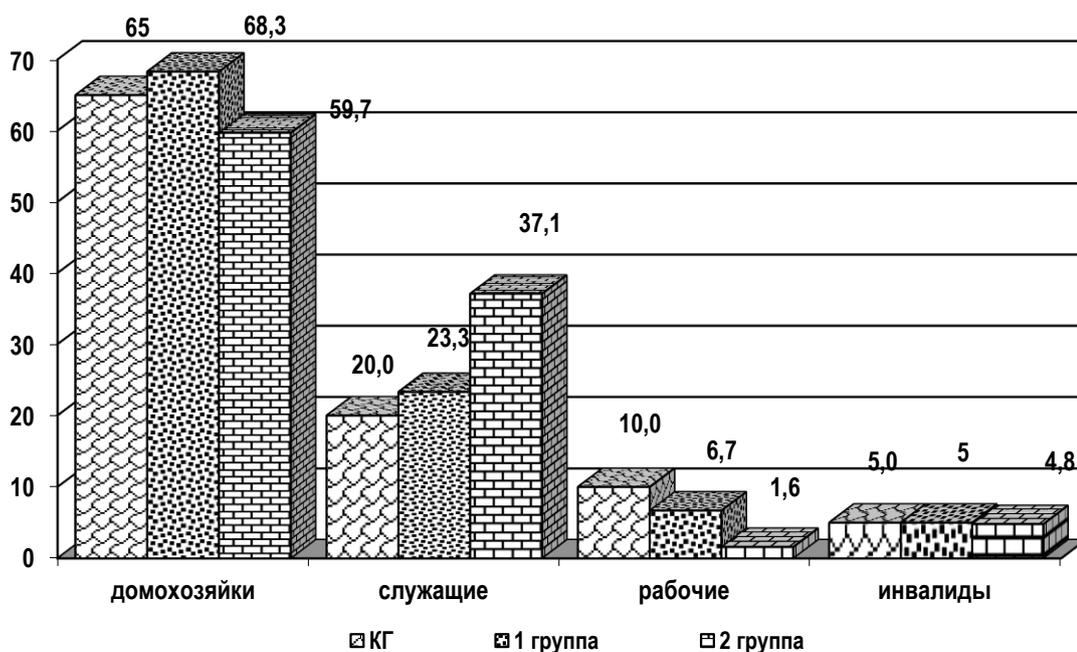


**Рис. 2.8. Распределение обследованных женщин по возрасту.**

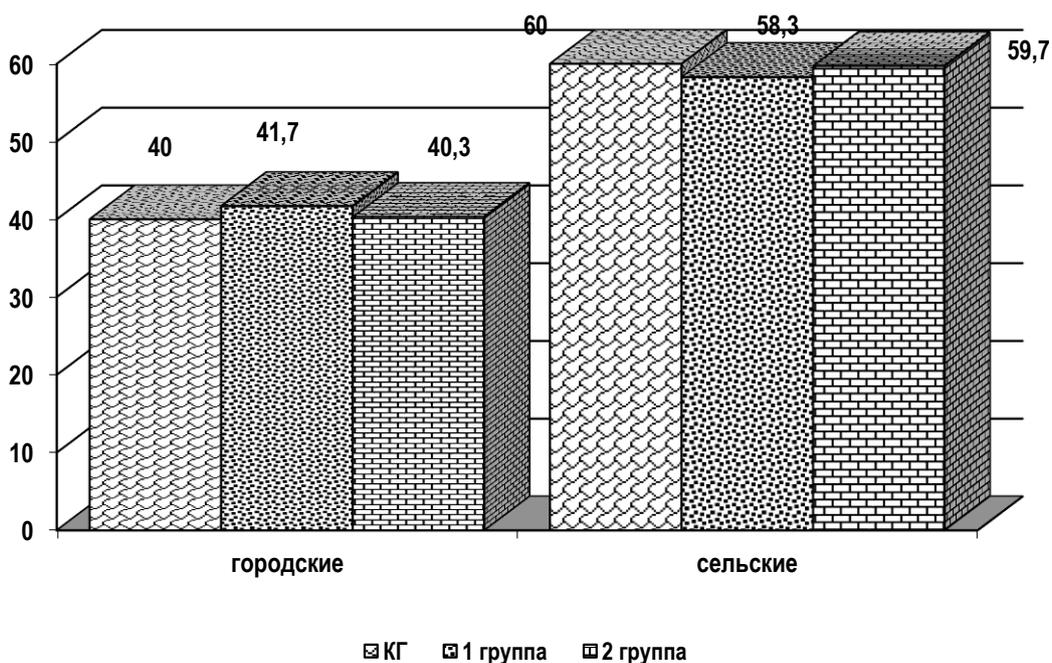
Социальное положение обследованных женщин отражено на рисунке 2.9.

Подавляющее число обследованных женщин – домохозяйки (контрольная группа – 65,0%, 1 группа – 68,3%, 2 группа – 59,7%). Женщин занятых на вредном производстве в наших исследованиях не было. Зависимости заболевания миомой матки от профессиональной принадлежности женщин не прослеживалось.

Обследованные женщины распределились приблизительно с одинаковой частотой по месту проживания: (40,0% - контрольная группа, 41,7% - 1 группа и 40,3% - 2 группа проживают в городе, а 60,0%, 58,3% и 59,7% женщин – в сельской местности), т.е. прослеживается тенденция к возрастанию частоты миомы матки среди сельских жительниц (рис. 2.9).



**Рис. 2.9. Социальное положение обследованных женщин**



**Рис. 2.10. Распределение обследованных женщин по месту проживания.**

В соматическом анамнезе самым частым заболеванием была ОРВИ – у 99 (69,7%) обследованных женщин. В детстве корь перенесли 28 (19,7%) женщин, а гепатит – 19 (13,4%). По поводу аппендицита было оперировано 5 (4,1%) женщин, 12 (8,5%) в детстве часто болели тонзиллитом (табл. 2.6).

**Таблица 2.6**

**Соматический анамнез обследованных женщин**

Диагноз	КГ (n=20)		1 группа (n=60)		2 группа (n=62)		Всего (n=142)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
ОРВИ	8	40,0	47	78,3	44	71,0	99	69,7
Хронический тонзиллит	2	10,0	5	8,3	5	8,1	12	8,5
Гепатит	3	15,0	9	15,0	7	11,3	19	13,4
Ревматизм	0	0	1	1,7	1	1,6	2	1,4
Корь	5	25,0	11	18,3	12	19,4	28	19,7
Аппендэктомия	1	5,0	2	3,3	2	3,2	5	3,5
Гипотериоз	0	0	12	20,0	8	12,9	20	14,1

Индекс перенесенных заболеваний в обеих группах составил 1,8, что указывает на достаточно высокую подверженность различным заболеваниям и наличие вторичного иммунодефицитного состояния организма у обследованных женщин. По-видимому, такой высокий показатель перенесенных заболеваний отрицательно сказался на состоянии здоровья обследованных нами больных с миомой матки.

Отдельно необходимо отметить о частоте гипотиреоза, являющегося краевой патологией нашего края, он наблюдался у 20 (14,1%) обследованных женщин.

При обследовании женщин, заболевших миомой матки, большое значение имеют гинекологический и акушерский анамнез. Количество родов было на 66,2% меньше, чем беременностей, количество самопроизвольных выкидышей составило у 17 (12,0%), медицинских аборт - 59 (41,5%), операция кесарево сечение была сделана у 7 (4,9%) обследованных женщин (табл. 2.7).

**Таблица 2.7**

**Акушерский анамнез обследованных женщин с миомой матки**

Диагноз	КГ (n=20)		1 группа (n=60)		2 группа (n=62)		Всего (n=142)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Беременность	32	160,0	87	145,0	92	148,4	211	148,6
Роды	18	90,0	55	91,7	54	87,1	127	89,4
Самопроизвольный выкидыш	1	5,0	7	11,7	9	14,5	17	12,0
Медицинский аборт	11	55,0	23	38,3	25	40,3	59	41,5
Смерть новорожденного	1	5,0	0	0,0	0	0,0	1	0,7
Кесарево сечение	1	5,0	2	3,3	4	6,5	7	4,9

Частота перенесенных гинекологических заболеваний среди обследованных приведена в таблице 2.8. Самая часто встречающаяся патология из гинекологического анамнеза воспаление придатков матки наблюдалось у большинства женщин 55 (91,7%) женщин 1 группы и у 53 (85,5%) женщин 2 группы. В последнее время участились случаи заболевания женщин ЗППП, в частности в нашем случае кольпиты различных этиологий наблюдались в анамнезе у 30,3% обследованных женщин.

Также довольно часто наблюдалась эрозия шейки матки у 15,5%. Но при анализе гинекологического анамнеза следует учитывать местный менталитет женщин, которые очень редко признаются в перенесенных заболеваниях, особенно ЗППП. Эндометрит был отмечен у 19,0%, бесплодие, смещение и выпадение матки - по 6,3%, у 3 (2,1%) была проведена операция по поводу апоплексии яичника. Абсцесс бартолиновой железы наблюдался у 3 (2,1%).

Индекс перенесенных заболеваний в 1 группе составил 3,3, во 2 группе – 3,0, что указывает на отягощенный гинекологический анамнез, что, несомненно, и послужило одним из важнейших факторов возникновения миомы матки, что, в общем, согласуется с данными других авторов и данными ретроспективного анализа.

**Таблица 2.8**

**Гинекологический анамнез обследованных женщин с миомой матки**

Диагноз	КГ (n=20)		1 группа (n=60)		2 группа (n=62)		Всего (n=142)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Воспаление придатков	3	15,0	55	91,7	53	85,5	111	78,2
Кисты и кистомы яичника	0	0	7	11,7	5	8,1	12	8,5
Внематочная беременность	0	0	5	8,3	4	6,5	9	6,3
Апоплексия яичника	0	0	1	1,7	2	3,2	3	2,1
Смещение и выпадения матки	0	0	4	6,7	5	8,1	9	6,3
Бесплодие	1	5,0	4	6,7	5	8,1	10	7,0
Эндометрит	0	0	13	21,7	14	22,6	27	19,0
Эрозия шейки матки	0	0	10	16,7	12	19,4	22	15,5
Кольпит	6	30,0	20	33,3	17	27,4	43	30,3
Абсцесс бартолиновой железы	0	0	1	1,7	2	3,2	3	2,1

Резюме. Таким образом, обследованные нами больные с миомой матки, в зависимости от метода лечения были разделены на 2 группы: основную и сравнения, средний возраст женщин –  $39,3 \pm 2,8$ , в подавляющем большинстве домохозяйки, сельских больше чем городских жительниц. Все они имели отягощенный гинекологический, акушерский и соматический анамнезы.

Индекс перенесенных заболеваний колебался в пределах 1,8-3,3, что свидетельствует об ослабленном здоровье, о снижении иммунитета и, по-видимому, нарушенном гормональном гомеостазе, что возможно явилось преморбидным фоном для развития миомы матки

## **2.2. Методы исследования**

Диагноз миомы матки устанавливался после тщательного сбора анамнеза, на основании характерной клинической картины заболевания, лабораторного исследования (общий анализ крови и мочи до и после лечения), УЗИ органов малого таза и специальных методов исследования, кроме того, все больные были обследованы на гонорею, ВИЧ- инфекцию, сифилис. Эти заболевания у обследованных больных не были обнаружены.

### **2.2.1. Общеклинические методы исследования**

Ультразвуковая диагностика: УЗИ – органов малого таза до и после лечения проводилось в отделении гинекологии областного перинатального центра Андижанского области проводилось на аппарате «Sone-Scope-30» (Германия), «АЛОКА» (Япония), «Interscan» (Япония).

Исследования проводили в момент поступления и в ходе лечения среди пациенток всех исследуемых групп. Изучалось состояние внутренних половых органов, определялось наличие объемных образований, размеры их и соотношение с соседними органами, количество и размеры полостей, наличие экссудата в позадиматочном пространстве и брюшной полости.

Пальпация живота. Выявляют наличие узлов, которые растут в сторону брюшной полости.

Бимануальное влагалищное исследование. Позволяет обнаружить наличие миоматозных узлов, их консистенцию: бугристость, плотность, гладкость, болезненность, подвижность, наличие спаечного процесса, а также состояние придатков и параметрия.

### **2.2.2. Специальные методы исследования**

Методы исследования липидного и фосфолипидного обмена у больных миомой матки:

- экстракция общих липидов исследованных тканей и их очистку от нелипидных примесей проводили по методу Фолча с рекомендациями М. Хейтса, используя смесь хлороформ: метанол (2:1).

Обмен липидов и холестерина оценивали по изменению концентрации липидов и липопротеидов в сыворотке крови [36]. Содержание общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) определяли ферментативным методом с помощью анализатора «Clinical System-100» (Beckman, США). Холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) определяли после осаждения гепарином в присутствии солей марганца и последующего центрифугирования.

**Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле:**

$$\frac{\text{ОХС}-\text{ХСЛПВП}}{\text{ХСЛПВП}}$$

Полученные результаты выражали в моль/л.

Определение активности сывороточной холинэстеразы проводили колориметрическим методом на СФ-46 при  $d/v = 500-560$  нм. В пробирку вносили 5 мл вероналового буфера, 0,2 мл дистиллированной воды и 0,1 мл сыворотки. Смесь прогревали при температуре  $+37^{\circ}\text{C}$  в течение 5 мин. Затем добавляли 0,2 мл раствора ацетилхолинхлорида и инкубировали в течение 30 мин при температуре  $+37^{\circ}\text{C}$ . После инкубации добавляли 0,2 мл раствора прозерина. Расчет производили по калибровочному графику.

Определение гистамина и серотонина. Гистамин и серотонин в одной пробе определяли на флюориметре Биан-130 по методу Л.Я. Прошиной. Концентрацию серотонина и гистамина в крови рассчитывали по пропорции:

$$\frac{A * 0,1 \text{ мкг}}{\text{или}} \quad \text{Б} * 1 \text{ мл} \quad \frac{A * 0,1 \text{ мкг}}{\text{Б}}$$

где А-интенсивность флюоресценции опытных проб за вычетом контроля; Б- интенсивность флюоресценции стандартной пробы за вычетом контроля; 0,1 мкг - концентрация гистамина или серотонина в пробе; 1 мл - количество крови, взятое для исследования.

Определение в сыворотке крови процессов ПОЛ по уровню МДА.

Кровь из кубитальной вены собирали утром. К 4,0 мл крови добавляли по 2,0 мл 0,28% раствора  $\text{CaCl}_2$  и 0,04 мл 1% раствора гепарина, затем пробирку осторожно встряхивали и оставляли на 5 мин при комнатной температуре. Образовавшуюся суспензию эритроцитов центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин, после чего убирали надосадочную жидкость, а к осадку прибавляли 18,9 мл фосфатного буфера pH 7,45 (60,0 мл  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  и 105 мМ  $\text{KCl}$ ). Кювету с полученной суспензией помещали в измерительную камеру прибора ХЛМЦ-01 (Россия) и снимали показатели фоновой величины. Для инициации ХЛ с помощью диспенсера вводили 0,1 мл 25мМ раствора двухвалентного железа ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ). Сразу после добавления железа происходит быстрая вспышка хемилюминесценции (h), которая длится несколько секунд, ее длительность и интенсивность соответствуют концентрации гидроперекисей липидов. Далее наступает латентный период ( $\tau$ ), длительность которого зависит от соотношения про- и антиоксидантов в изучаемой системе. Об интенсивности ХЛ судили по величине светосуммы быстрой вспышки за единицу времени. Измерение каждого исследуемого образца проводили в двух параллельных исследованиях, затем выводили среднюю величину. Интенсивность хемилюминесценции выражали в импульсах в секунду (имп/с). Следует дополнить, что необходимыми условиями прохождения реакции являются постоянное перемешивание реакционной смеси, стационарная температура раствора, равная 37°C.

К 0,3 мл мембран эритроцитов добавляли 3,0 мл 1% ортофосфорной кислоты, 1,0 мл 0,6% тиобарбитуровой кислоты (ТБК) и 0,1 мл раствора сернокислого железа (28 мг  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , растворенного в 10,0 мл дистиллированной воды). Пробирки с каплеуловителями ставили в кипящую водяную баню на 1 час, затем охлаждали в холодной воде, добавляли по 4,0 мл бутанола, тщательно перемешивали и центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин. Оптическую плотность ( $E_{\text{оп}}$ ) верхней (бутанольной) фазы измеряли против бутанола при длине волны 535 нм. Расчет содержания продуктов,

реагирующих с ТБК, проводили с учетом коэффициента молярной экстинкции МДА, равного  $1,56 \cdot 10^5$  моль  $\cdot$  см<sup>-1</sup> по формуле:

$$A = \frac{E_{on} \cdot 10^6 \cdot 4,0}{1,56 \cdot 10^5 \cdot 0,3} = E_{on} \cdot 85,47$$

где А – содержание МДА (в нмоль/л или нМ/мл), 4,0 – объем бутанольной фазы (мл), 0,3 – объем образца.

К 2,0 мл предварительно гемолизированных и отмытых в физиологическом растворе при  $t=4^{\circ}\text{C}$  эритроцитов (или КВВ) добавляли 0,6 мл этилового спирта, 0,3 мл хлороформа и 600 мг кристаллического  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ . Вещества, мешающие определению активности СОД, осаждали перемешиванием раствора стеклянной палочкой с последующим центрифугированием при 12000 g на центрифуге К-24 (Германия) при температуре  $4^{\circ}\text{C}$  в течение 15 мин. Образовавшийся супернатант добавляли в инкубационную смесь в количестве 0,2 мл. В состав инкубационной смеси входили 1 мкМ ЭДТА, 1 мг желатина, 0,407 мМ нитросинего тетразолия (НСТ), 1,8 мкМ феназинметасульфата (ФМС), 0,1 мл 1 мМ НАД $\cdot$ Н. НАД $\cdot$ Н растворяли в 1 М трис-ЭДТА, рН 8,0. Общий объем инкубационной смеси доводили до 3,0 мл фосфатным буфером (0,15 М), рН 7,8. Инкубацию осуществляли в течение 10 мин в темноте при комнатной температуре (20-22 $^{\circ}\text{C}$ ) в аэробных условиях. Через 10 мин измеряли величину оптической плотности исследуемых проб на спектрофотометре СФ-46 (Россия) при длине волны 540 нм против смеси, содержащей все компоненты, кроме НАД $\cdot$ Н. Для расчета активности СОД вначале определяли процент торможения реакции восстановления НСТ в опытной пробе за 1 мин (Т%). Принято считать, что 50% инкубирования этой реакции соответствует одной условной единице активности СОД. По формуле  $A = T\% / (100\% - T\%)$  рассчитывали величину активности фермента, внесенного в кювету, которую выражали в условных единицах, рассчитанных на 1,0 мл исследуемого биологического раствора (УЕ/мл).

К 0,1 мл эритроцитов (КВВ) прибавляли 2,0 мл 0,03% раствора перекиси водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). В холостую пробу вместо плазмы вносили 0,1 мл дистиллированной воды. Реакцию останавливали через 10 мин добавлением 1,0 мл 4% молибдата аммония. Интенсивность развившейся окраски измеряли на СФ-46 при длине волны 410 нм против контрольной пробы, в которую вместо перекиси водорода вносили 2,0 мл воды.

Активность КТ рассчитывали по формуле:

$A = (E_{хол} - E_{оп}) \cdot V \cdot t \cdot k$  (мкат/л), где  $A$  – активность каталазы (мкат/л),  $E_{хол}$  и  $E_{оп}$  – экстинкция холостой и опытной проб,  $V$  – объем плазмы (0,1 мл),  $t$  – время инкубации 600 с,  $k$  – коэффициент молярной экстинкции  $22,2 \cdot 10^3 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ .

В состав реакционной смеси входили 1,0 мл фосфатного буфера (0,3 М, рН 7,4; азид натрия 12 мМ; ЭДТА 6 мМ), 0,5 мл 2,5 мМ глутатиона восстановленного, 0,2 мл гемолизата эритроцитов, 0,5 мл 1,8 мМ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Гемолизат эритроцитов готовили следующим методом: взятую утром натощак венозную кровь в пробирку с 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 1:10 центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин. Полученную плазму отделяли от эритроцитарной массы, оставшиеся эритроциты отмывали физиологическим раствором, помещали в морозильную камеру на 1 час, после чего эритроциты размораживали при 37<sup>0</sup>С, получая, таким образом гемолизат, который разводили дистиллятом в соотношении 1:40. Реакцию запускали добавлением H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, останавливали через 2 минуты добавлением 1,0 мл 10% ТХУК. После центрифугирования при 3000 об/мин в течение 15 мин определяли экстинкцию окисленного глутатиона при длине волны 260 нм на СФ-46 (Россия). Расчет производили по формуле:

$$A = \frac{E \cdot 500}{2 \cdot Hb \cdot 10^3} \text{ (мкМ GSSG/Hb/мин)},$$

где  $E$  – показатель экстинкции пробы,  $Hb$  –  $4,95 \cdot 10^{-6}$  (гемоглобин определяемый цианметгемоглобиновым методом),  $10^3$  – объем кюветы, 2 –

время реакции в минутах, 500 – объем разведения. Активность ГП выражали в нмоль НАДФ/мин/мг белка или Нб.

Циркулирующие иммунные комплексы в сыворотке крови определяли с использованием тестового набора («Нихол», Ташкент). Для этого проводили нефелометрию мономеров иммуноглобулинов в составе иммунных комплексов при наличии в среде полиэтиленгликоля (ПЭТ-600).

Метод определения фосфолипазы  $A_2$  - установление количества отщепившейся жирной кислоты от лецитина. В качестве субстрата для определения фермента была предложена эмульсия яичного желтка, содержащая большое количество лецитина. Мы несколько модифицировали эту методику: для превращения профермента фосфолипазы. А взяли меньшее количество трипсина, что удешевляет методику. Для устранения действия липазы мы прогревали сыворотку, при этом фосфолипаза  $A_2$  в отличие от липазы не разрушается.

Ход реакции: сыворотку предварительно инкубировали 15 мин при температуре  $60^\circ\text{C}$ , затем к 1 мл 1% раствора трипсина и выдерживали 1 час при  $0^\circ\text{C}$ . К 1 мл инкубированной смеси добавляют 2 мл рабочего раствора субстрата и выдерживают в течение 1 ч при  $37^\circ\text{C}$ . Затем добавляли 1 мл раствора хлористого кальция для прекращения реакции и титрировали 0,1н NaOH в присутствии фенолфталеина. Холостой опыт: 2 мл рабочего раствора субстрата плюс 1 мл раствора хлористого кальция, плюс 1 мл сыворотки. Титрировали как и опыт 0,1н NaOH.

Расчет:  $((O - XO)/XO) \times 2 \times 1 = \text{ед. фосфолипазы } A_2 \text{ в 1 мл сыворотки.}$

### **2.3. Характеристика препарата Симвастин и обоснование его применения у больных миомой матки**

Основной механизм действия Симвастатина заключается в торможении действия 3-гидрокси-3-метилглутарил редуктазы кофермента А (ГМГ-КоА) - фермента, катализирующего превращение ГМГ-КоА в

мевалоновую кислоту. Это одна из ранних стадий синтеза холестерина в организме. Так как симвастатин блокирует синтез холестерина, в печени и других тканях увеличивается количество рецепторов к холестерину ЛПНП. Эти рецепторы связывают частицы холестерина ЛПНП, благодаря чему снижается концентрация холестерина в крови. Поскольку Симвастатин тормозит также образование холестерина ЛОНП в печени, это вероятно является механизмом снижения концентрации триглицеридов в крови, так как уменьшается их связывание с белком-носителем - апопротеином В (апо В), в результате чего увеличивается их клиренс из плазмы. Эффект повышения содержания холестерина ЛПВП при приеме Симвастатина еще не объяснен. Антиатерогенный эффект Симвастатина является следствием влияния не только на липиды в плазме, а также на сосудистые стенки и функцию составных частей крови. Препарат также улучшает функцию эндотелия, оказывает антиоксидантное действие, ингибирует пролиферацию и миграцию клеток при атеросклеротических процессах. В таблетке Вазилип Симвастатин содержится в неактивной, лактонной форме. В пищеварительном тракте абсорбируется 61-85% препарата. Пища не оказывает влияния на абсорбцию. Биодоступность Вазилипа всего 5%, из-за очень выраженного метаболизма при первом прохождении через печень. Приблизительно 60% препарата выводится с калом (неабсорбированный препарат и метаболиты абсорбированного препарата в желчи), а 13% - с мочой (неактивные метаболиты). Эффект Вазилипа, как правило, проявляется через 2 недели, а максимальный эффект - через 4-6 недель.

У больных миомой матки выявлены значительные изменения холестерина, ЛПНП, триглицеридов и для нормализации показателей в комплексную терапию мы включили препарат Симвастатин. Рекомендуемая доза препарата Симвастатина для лечения гиперхолестеринемии у больных с миомой матки составляет от 10 мг до 80 мг в сутки, однократно, вечером. Препарат можно принимать до или после ужина. Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг, максимальная суточная доза - 80 мг. Дозу следует

корректировать не раньше, чем через 4 недели терапии предыдущей дозой. У большинства больных достигается оптимальный эффект на фоне терапии 20 мг в сутки. Продолжительность курса лечения 6 месяцев.

#### **2.4. Статистическая обработка результатов исследований**

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-4 по программам, разработанным в пакете EXCEL с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической ( $M$ ), среднего квадратичного отклонения ( $\sigma$ ), стандартной ошибки ( $m$ ), относительных величин (частота, %), критерий Стьюдента ( $t$ ) с вычислением вероятности ошибки ( $P$ ). Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости  $P < 0,05$ . При этом придерживались существующих указаний по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований.

## Глава 3. КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ С МИОМОЙ МАТКИ

### 3.1. Клиническая характеристика больных миомой матки

Перспективным исследованиям были подвергнуты 122 больных женщин с миомой матки, получавшим консервативное лечение традиционным методом (1 группа) или комплексное лечение с включением препарата Симвастатин (2 группа). Обследованные больные с миомой матки в зависимости от локализации миомы представляли собой следующее распределение: интерстициальные – 39 (65,0%) в 1 группе и 42 (67,7%) во 2 группе, с узловой формой – 21 (35,0%) и 20 (32,3%) больных (рис. 3.1).

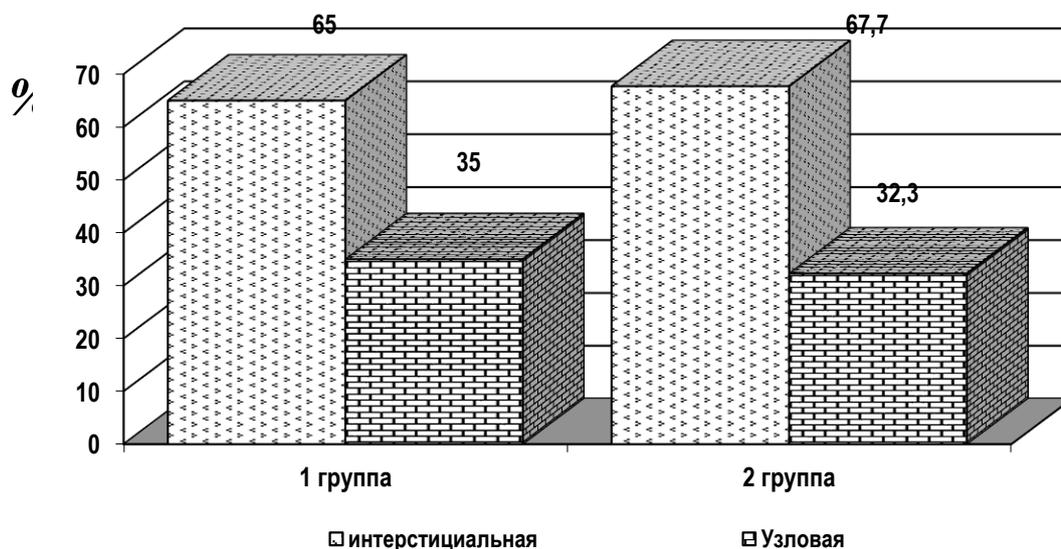


Рис. 3.1. Распределение больных по видам миом

Больные, поступившие на обследование и лечение в отделение гинекологии родильного комплекса, предъявляли жалобы на НМФ 10 (16,7%) 1 группы и 12 (19,4%) - 2 группы, также на боли внизу живота 5 (8,3%) и 6 (9,7%) соответственно. Также часто предъявляли жалобы на боли в спине 8 (13,3%) больных 1 группы и 6 (9,7%) - 2 группы. На кровянистые выделения из половых путей жаловались 7 (11,7%) больных 1 группы и 6 (9,7%) больных 2 группы (табл. 3.1).

**Таблица 3.1**

**Жалобы, предъявляемые обследованными больными миомой матки**

Жалобы	1 группа (n=60)		2 группа (n=62)	
	абс	%	абс	%
НМФ	10	16,7±4,8	12	19,4±5,0
Боли внизу живота	5	8,3±3,6	6	9,7±3,8
Боли в пояснице	8	13,3±4,4	6	9,7±3,8
Дизурия	2	3,3±2,3	1	1,6±,6
Запоры	1	1,7±1,7	0	0
Боли в эпигастра- льной области	0	0	1	1,6±1,6
Выделения	7	11,7±4,1	6	9,7±3,8

Анализ сопутствующих заболеваний у обследованных женщин с миомой матки показал, что большинство женщин нашего региона страдают анемией: в 1 группе – 88,3%, во 2 группе -79,0%.

Наблюдаемые у больных с миомой матки подобные гематологические сдвиги вызывают нарушение окислительно-восстановительных процессов в организме женщины и тем самым создают более благоприятные условия для роста миомы.

У подавляющего большинства больных обеих групп 45 (75,0%) и 50 (80,6%) наблюдается ожирение, что создает благоприятный фон для развития ГБ - 9 (15,0%) и 11 (17,7%), ИБС - 5 (8,3%) и 5 (8,1%) соответственно, что мы отмечаем в наших исследованиях.

Хронический пиелонефрит наблюдался в 11 (18,3%) случаях в 1 группе и 15 (24,5%) - во 2 группе, заболевания щитовидной железы – 24 (40,0%) и 26 (41,9%) соответственно в обеих группах (табл. 3.2).

Таблица 3.2

## Сопутствующие заболевания у обследованных женщин с миомой матки

Заболевания	1 группа (n=60)		2 группа (n=62)	
	абс	%	абс	%
Анемия	53	88,3±4,1	49	79,0±5,2
Ожирение	45	75,0±5,6	50	80,6±5,0
Хронический холецистит	4	6,7±3,2	1	1,6±1,6
ГБ	9	15,0±4,6	11	17,7±4,9
ИБС	5	8,3±3,6	5	8,1±3,5
Пиелонефрит	11	18,3±5,0	15	24,2±5,4
Колит	5	8,3±3,6	2	3,2±2,2
Гастрит	3	5,0±2,8	1	1,6±1,6
Заболевания щитовидной железы	24	40,0±6,3	26	41,9±6,3
Остеохондроз	4	6,7±3,2	2	3,2±2,2
Фиброзно-кистозная мастопатия	8	13,3±4,4	4	6,5±3,1
Мелкокистозные изменения яичника	3	5,0±2,8	1	1,6±1,6

Наши исследования показали, что при наличии миомы матки у 2/3 больных диагностируется фиброзно-кистозная мастопатия, кроме того, подтвердились предположения, что в патогенезе миомы матки важную роль играют нарушения функции яичников, подтверждением чего служит и обнаружение мелкокистозных изменений яичников - 3 (5,0%) и 1 (1,6%) соответственно у больных обеих групп.

Немаловажное значение при развитии миомы матки имеет характер менструальной функции и половой жизни (табл. 3.3).

Таблица 3.3

## Характер менструальной функции и половой жизни

Диагноз	1 группа (n=60)		2 группа (n=62)	
	абс	%	абс	%
<b>Менструальная функция</b>				
Начало				
- раннее: - до 11 лет	1	1,7±1,7	2	3,2±2,2
- нормальное - 12-14 лет	30	50,0±6,5	28	45,2±6,3
- позднее - 15 и более	29	48,3±6,5	32	51,6±6,3
Болезненность	14	23,3±5,5	16	25,8±5,6
Регулярность	57	95,0±2,8	56	90,3±6,1
Скудные	4	6,7±3,2	2	3,2±2,2
Умеренные	8	13,3±4,4	14	22,6±5,3
Обильные	3	5,0±2,8	2	3,2±2,2
<b>Половая жизнь</b>				
Начало				
- раннее	0	0	0	0
- позднее	15	25,0±5,6	22	35,5±6,1
Первый брак	57	95,0±2,8	58	93,5±3,1
Повторные браки	3	5,0±2,8	4	6,5±3,1
Регулярность	30	50,0±6,5	34	54,8±6,3
Не регулярная	25	41,7±6,4	20	32,3±5,9
Не живет	5	8,3±3,6	8	12,9±4,3

Определенный интерес вызывают характеристики преморбидного фона, в том числе характеристики менструального цикла. Риск возникновения миомы матки резко возрастает при нарушениях в периоде начального становления менструальной функции: позднее менархе наблюдалась у женщин с миомами матки в 1 группе у 29 (48,3%) и у 32 (51,6%). Обильная

менструальная кровопотеря у 3 (5,0%) и у 2 (3,2%) в группах соответственно также приводила к нарушениям менструального цикла. Многочисленными исследованиями доказано, что начало половой жизни не влияет на появление миомы матки. Однако А. С. Татаров обнаружил, что наблюдалась тенденция увеличения частоты выявления миомы матки у женщин поздно начавших половую жизнь. Полученные нами данные согласуются с его данными: 15 (25,0%) обследованных женщин 1 группы поздно начали половую жизнь, во 2 группе – 22 (35,5%).

Характер половой жизни: в 1 группе 25 (41,7%) больных живут не регулярно, во 2 группе – 32,3%, основной причиной является выезд мужей на заработки в другие страны. Вовсе не живут половой жизнью 8,3% больных 1 группы и 12,9% - 2 группы – эта категория в основном вдовы.

Объективно при осмотре в зеркалах гиперемированная шейка матки отмечалась у 23 (38,3%) больных 1 группы, во 2 группе у 21 (33,9%), гипертрофированная в 8 (13,3%) и 7 (11,3%) случаев, без изменений – у 33 (55,0%) и 32 (51,6%) и эрозированная у 6 (10,0%) и 11 (17,7%) случаев соответственно.

При бимануальных исследованиях нами установлено консистенция опухоли плотная во всех изученных случаях, но в 31,7% случаях с бугристой поверхностью, а 68,3% - с гладкой у больных 1 группы, во 2 группе также все плотной консистенции, в 29,0% - бугристой и 71,0% гладкой поверхностью.

В 93,3% случаях отмечалась безболезненность у больных 1 группы и 80,6% - 2 группы, во всех остальных случаях - болезненно. У подавляющего большинства (83,3% и 88,7% соответственно) наблюдается подвижность опухоли, во всех остальных случаях – неподвижна.

Придатки в основном без изменения 43 (71,7%) и 42 (67,7%) соответственно увеличены – 5 (8,3%) и 8 (12,9%), болезненные – 6 (10,0%) и 8 (12,9%), спаянные – 6 (10,0%) и 4 (6,5%) (табл. 3.4).

**Таблица 3.4**

**Результаты объективного осмотра обследованных больных**

Status genitalis	1 группа (n=60)		2 группа (n=62)	
	абс	%	абс	%
<b>Осмотр в зеркалах</b>				
Гиперемированная шейка матки	23	38,3±6,3	21	33,9±6,0
Гипертрофированная	8	13,3±4,4	7	11,3±4,0
Без изменений	33	55,0±6,4	32	51,6±6,3
Эрозированная	6	10,0±3,9	11	17,7±4,9
<b>Бимануальные исследования</b>				
Консистенция:				
- бугристая	19	31,7±6,0	18	29,0±5,8
- плотная	60	100,0	62	100,0
- гладкая	41	68,3±6,0	44	71,0±5,8
Болезненность	4	6,7±3,2	12	19,4±5,0*
Безболезненность	56	93,3±3,2	50	80,6±5,0
Подвижность	50	83,3±4,8	55	88,7±4,0
Неподвижность	10	16,7±4,8	7	11,3±4,0
<b>Придатки</b>				
- без изменения	43	71,7±5,8	42	67,7±5,9
- увеличенные	5	8,3±3,6	8	12,9±4,3
- болезненные	6	10,0±3,9	8	12,9±4,3
- спаянные	6	10,0±3,9	4	6,5±3,1
<b>Параметрий</b>				
- свободный	60	100,0	61	96,8±2,2
- болезненный	0	0	1	1,6±1,6

Параметрий в основном свободный, только в 1 (1,6%) случае - болезненный.

С размерами матки 4-5 недель было в 1 группе – 13 (21,7%), во 2 группе 18 (29,0%), 6-7 недель – 24 (40,0%) и 26 (41,3%), 8-9 недель – 23 (38,3%) и 18 (29,0%), соответственно (табл. 3.5).

**Таблица 3.5**

**Размеры миомы матки у обследованных больных при поступлении**

Размеры матки (см)	1 группа (n=60)		2 группа (n=62)	
	абс	%	абс	%
4-5	13	21,7±5,3	18	29,0±5,8
6-7	24	40,0±6,3	26	41,9±6,3
8-9	23	38,3±6,3	18	29,0±5,8

У 27 (45,0%) больных 1 группы и у 30 (48,4%) – 2 группы заболевание протекало без каких-либо симптомов. Клиническая картина зависит от размера и, в большей степени, от места расположения узлов.

Таким образом, подтверждается, что риск возникновения миомы матки резко возрастает при нарушениях в периоде начального становления менструальной функции и зависит от характера половой жизни, отягощенного акушерского, гинекологического и соматического статуса.

### **3.2. Уровень биогенных аминов, липидный и гормональный статус у больных с миомой матки**

Многими исследованиями доказан тот факт, что существует взаимосвязь между нарушениями липидного обмена и гормонального статуса [53, 56, 58, 89]. Поскольку миома матки является гормонально-зависимой опухолью нам показалось целесообразным изучение параметров липидного обмена у данной категории больных для уточнения механизмов патогенеза и лечения. Среди факторов, определяющих клиническое течение и эффективность лечения, миомы матки является гиперлипидемия.

Анализ массо-ростового показателя обследованных женщин показал, что среди них очень много имевших избыточный вес и ожирение I и II степени.

По показателю индекса массы тела (ИМТ) можно определить степень ожирения при: ИМТ<18,5 – дефицит массы тела, больных с дефицитом массы не было в обеих группах, ИМТ - от 18,5 до 24,9 – с нормальной массой было 3 (5,0%) больных в 1 группе и 2 (3,2%) - во 2 группе, ИМТ от 25 до 29,9 с избыточной массой – 8 (13,3%) и 9 (14,5%), ИМТ от 30,0 до 34,9 с ожирением 1 степени – 15 (25,0%) и 18 (29,0%), ИМТ с ожирением 2 степени от 35,0 до 39,9 – 19 (31,7%) и 21 (33,9%), с ИМТ от 40,0 и более с ожирением 3 степени больных не было (рис. 3.2).



**Рис. 3.2. Распределение женщин по степени ожирения**

По мнению Рахматова А. Б. увеличение жировой ткани вызывает накопление стероидов, которые вызывают уменьшение активно циркулирующих гормонов в крови, способствующих нарушению менструальной функции [58]. При ожирении у женщин происходит

нарушение уровня гонадотропин-рилизинг фактора, регулирующего менструальную функцию.

Одним из важных факторов этиологии и патогенеза заболеваемости миомой матки у женщин в позднем репродуктивном и перименопаузальном периодах является вегетативно-гормональная перестройка. Перестройка влияет на симпатико-адреналовую систему и вызывает активацию липолитической активности, вследствие чего нарушается холестериновый обмен.

Современные исследования подтверждают традиционное мнение о ведущей роли эстрогенов в патогенезе миомы матки. Содержание рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани миомы выше, чем в неизмененном миометрии, и подвержено циклическим изменениям.

Для изучения нарушений липидного и гормонального обменов и их влияния на течение заболевания у больных миомой матки мы, из 1 и 2 групп отобрали по 30 больных. До лечения на стадии обследования этих больных были изучены уровень биогенных аминов и основные показатели липидного и гормонального обменов.

Биогенные амины, являющиеся продуктами ферментативного декарбоксилирования аминокислот, обладают высокой биологической активностью.

Значение показателя АХЭ достоверно возросло в обеих группах одинаково в 2,1 раза. Уровень серотонина достоверно увеличился в 1 группе в 4,8 раз, во 2 группе – 5,1 раза, а гистамин в 1 группе увеличился в 3,7 раза, во 2 группе – в 3,6 раз по сравнению с контролем. Характер нарушений липидного обмена свидетельствует о нарушении процессов эстерификации холестерина и его выведения. Отмечается отчетливая тенденция к нарастанию общих липидов, ХС ЛПНП и холестерина. Содержание общего холестерина возросло в 1 группе в 1,5 раза, а во 2 группе в 1,8 раза.

ХС ЛПНП у больных 1 группы повысился в 2,1 раза, а во 2 группе в 2,5 раза. Повышение ХС ЛПНП у больных миомой матки, функцией которых

является транспорт холестерина в клетку, свидетельствует в возможности накопления этих частиц в периферических клетках. В организме существует баланс между оттоком и притоком холестерина в клетку. Главной единицей системы, обеспечивающий отток холестерина из периферических клеток в печень, местом катаболизма холестерина является ХС ЛПВП, который понизился в 1,8 раза в обеих группах. Уровень ТГ при миоме матки увеличился в обеих группах в 1,8 раза ( $P < 0,05$ ) (табл. 3.6).

**Таблица 3.6**  
**Основные показатели липидного статуса у обследованных больных**

Показатели	КГ (n=20)	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)
АХЕ	245,3±6,0	520,2±9,5*	514,5±9,8*
Серотонин, ммоль/л	0,32±0,01	1,52±0,03*	1,62±0,05*
Гистамин, ммоль/л	0,28±0,01	1,04±0,02*	0,99±0,02*
ОХС, ммоль/л	6,44±0,2	9,9±0,2*	11,4±0,2*
ХС ЛПВП, ммоль/л	2,00±0,04	0,58±0,02*	0,60±0,01*
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,14±0,21	8,76±0,17*	10,3±0,2*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,3±0,01	0,54±0,01*	0,53±0,02*
ТГ, ммоль/л	1,48±0,03	2,72±0,05*	2,65±0,08*
КА	2,22±0,10	16,4±0,6*	18,6±0,64*
ЦИК, г/л	32,3±0,9	108,6±2,0*	101,3±2,32*

Примечание: \* - достоверно относительно данных контрольной группы

Достаточно высокий уровень указанных фракций липидов приводит к возникновению микроциркуляторных нарушений, обуславливая поддержание роста миомы у больных. Для подтверждения наличия связи нарушенного обмена ХС с уровнем ЦИК мы провели корреляционный анализ. Как показали результаты, до лечения коэффициент корреляции ЦИК с ОХС составил +0,65 (прямая средняя связь) ( $P < 0,001$ ), с ХСЛПНП - +0,71 ( $P < 0,001$ ), с ХС ЛПОНП - +0,80 (прямая сильная связь) ( $P < 0,001$ ), с ТГ -

+0,63 (прямая средняя связь) ( $P < 0,001$ ), а с показателем ХС ЛПВП зависимость была обратной и коэффициент корреляции был равен - 0,72 (обратная сильная связь) ( $P < 0,001$ ).

У больных миомой матки имеются нарушения в структурно-функциональном состоянии плазматических мембран лимфоцитов, основу, которых составляют изменения липидного матрикса мембраны, отражающиеся вторично на физико-химических свойствах мембранных белков. Характер нарушений липидного состава в сыворотке крови влияет на функционирование клеточных мембран, что связано с процессами гиперпролиферации и нарушением механизмов контроля клеточной пролиферации. Патогенетическая значимость показателей нарушений липидного состава у больных миомой матки неоспорима.

В крови женщин с миомой матки отмечалось достоверное увеличение уровня ОХС, ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП и ТГ на фоне сниженного содержания ХС ЛПВП, что явилось причиной высокого КА. Это указывало на высокий риск повреждения сосудистого эндотелия, в том числе и сосудов матки. Насыщенные жирные кислоты, входящие в состав ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, а также ТГ способствуют увеличению уровня ОХС и ускоренному его отложению в интимае сосудов. ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ, входящие в состав ( $\beta$ ЛП) при проникновении в сосудистую стенку образуют комплексы с кислыми гликозамингликанами и гликопротеидами, что придает им антигенные свойства, обуславливающие образование аутоантител и развитие аутоиммунных процессов. Этому же может способствовать образование антигенов вследствие распада атеросклеротических образований, обеспечивающее специфическую сенсibilизацию организма. В крови женщин с миомой матки это предопределяло высокий уровень ЦИК, что, в свою очередь, может служить важной причиной поддержания патологического процесса в матке.

У женщин, страдающих миомой матки, все ткани реагируют на колебания уровня половых гормонов изменением концентрации своих

рецепторов; уровень эстрадиола повысился в 1 группе в 3,5 раз, а во 2 группе – в 3,7 раза, что приводит к индуцированию образования сначала рецепторов, а подъем уровня прогестерона в крови приводит к снижению и эстрогенных и прогестеронных рецепторов. При миоме матки уровень прогестерона в крови уменьшается в 6,2 раз в 1 группе и 6,5 раз – во 2 группе.

Прогестерон наряду с эстрогенами стимулирует рост миомы матки, но оба этих гормона, принимая участие в патогенезе миом, используют разные пути [59]. Уровень эстрадиола в ткани миомы матки повышено по отношению к окружающему миометрию в среднем в 3,6 раз. Уровни активности ароматазы и продуктов транскрипции цитохрома P450-ароматаз в 2-20 раз выше в культуре клеток миомы, чем в нормальной ткани. Это указывает на усиление локального биосинтеза эстрогенов, стимулирующих рост миомы. Высокое содержание рецепторов эстрогенов и прогестерона в миоме реализуется в локальном повышении концентрации эстрадиола, прогестерона и стимулировании роста миомы. При этом прогестерон и эстрогены оказывают синергическое действие.

Таким образом, нарушения обмена половых стероидов в миоматозных узлах формируются по принципу положительной обратной связи, основанной на аутокринной стимуляции клеток. Развитие этого патофизиологического механизма обусловлено активным участием так называемых факторов роста, что приводит к росту миоматозных узлов, нарушению васкуляризации и кровотечениям.

Проведенные исследования содержания гормонов в сыворотке крови женщин с миомой матки до лечения указывают на лютеиновую недостаточность, которая способствовала ановуляции: достоверное повышение показателей ФСГ в 3,7 раз и  $E_2$  – в 3,6 раз резким снижением уровня гормона желтого тела прогестерона в 6,2 раз в 1 группе и 6,5 раз во 2 группе. Базальный уровень ЛГ у женщин с миомой матки был несколько снижен в 1,1 раз у больных 1 группы и 1,2 раз – у больных 2 группы по сравнению с контрольной группой, что вероятно обусловлено принципом

обратной связи: стероидные яичниковые гормоны вызывают торможение нейросекреторных центров гипоталамуса и уменьшение выработки рилизинг-факторов гонадотропных гормонов. Видимо, повышенный уровень эстрадиола повлиял на секрецию ЛГ по принципу отрицательной обратной связи ( $r=-0,45$  обратная средняя корреляционная связь) (табл. 3.7).

**Таблица 3.7**

**Основные показатели гормонального статуса у обследованных больных**

Показатели	КГ (n=20)	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)
ФСГ, мЕ/л	4,0±0,2	14,9±0,25*	14,3±0,25*
ЛГ, мЕ/л	9,3±0,2	8,1±0,0,16*	7,6±0,21*
Прогестерон нГ/мл	16,7±0,8	2,70±0,01*	2,55±0,02*
Эстрадиол, нмоль/л	0,52±0,03	1,81±0,01*	1,93±0,02*

Примечание: \* - достоверно относительно данных контрольной группы

Анализ коэффициентов корреляции между уровнем гормонов и биогенных аминов показал, что биогенные амины, обладая высокой биологической активностью, влияют на выработку гормонов, например у больных миомой матки активизация серотонина вызывает увеличение ФСГ, что подтверждается наличием средней положительной корреляционной связью ( $r=0,38$  у больных 1 группы и  $r=0,33$  – у больных 2 группы) ( $r=0,38$  у больных 1 группы и  $r=0,33$  – у больных 2 группы).

Увеличение уровня фракций липидов как ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ и уменьшение концентрации липопротеидов высокой плотности приводит к возникновению микроциркуляторных нарушений, обуславливая поддержание роста миомы у больных, что связано с гормональным балансом, что также подтверждается наличием корреляционных связей между показателями гормонального статуса и показателей липидного обмена: например при увеличении показателей липидного обмена вызывает

увеличение концентрации эстрадиола (для ОХС и эстрадиола  $r=0,33$  у больных 1 группы и  $r=0,36$  у больных 2 группы – средняя положительная связь, для ТГ  $r=0,42$  – 1 группа и  $r=0,30$  - средняя положительная связь).

Таким образом, достоверное у больных с миомой матки имеет место достоверное увеличение уровня ОХС, ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП и ТГ на фоне сниженного содержания ХС ЛПВП. Отмечается прямая корреляционная зависимость между нарушенным липидным обменом, гормональным фоном и активацией биогенных аминов при данной патологии.

### **3.3. Активность про- и антиоксидантной системы в мембранах эритроцитов у больных с миомой матки**

При миоме матки в мембранах эритроцитов, которые общепринято считать унифицированной моделью структурно-функционального состояния мембран клеток всего организма, в обеих группах больных выявляется существенное нарушение про- и антиоксидантного гомеостаза. Для оценки состояния нарушений про- и антиоксидантного гомеостаза были изучены их показатели у тех же больных (по 30 больных из каждой группы), у которых мы изучали нарушения липидного обмена.

Интенсивность ХЛ возрастает в среднем в 1,85 раза по сравнению с контролем, также значительно в 2,4 раза увеличивается МДА, чуть меньше в 1,9 раза возрастает уровень ПГЭ и в 1,7 раза возрастает активность фосфолипазы  $A_2$ .

Фосфолипаза  $A_2$  участвует в обновлении мембранных фосфолипидов, что определяет стабильность и биохимическую активность мембраны и в конечном счете функциональное состояние клетки. Продукты фосфолипазной реакции - лизофосфатидилхолин и жирные кислоты - являются мощными эффекторами мембранных процессов. Кроме того, фосфолипаза  $A_2$  выполняет ключевую роль в биосинтезе простагландинов, лейкотриенов и других продуктов метаболизма арахидоновой кислоты.

Одним из ранних этапов патологического процесса является нарушение структуры и функции мембранных комплексов клетки (табл. 3.8).

**Таблица 3.8**

**Характеристика показателей про- и антиоксидантного гомеостаза**

Показатели		КГ (n=20)	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)
ПОЛ	ХЛ, имп/с	30,3±2,1	56,0±4,30*	56,7±5,1*
	МДА, нмоль/мл	2,48±0,19	5,83±0,40*	5,96±0,52*
	ПГЭ, %	6,1±0,35	11,4±0,96*	11,5±0,89*
	ФА <sub>2</sub> , нмоль/мин/мг Нб	4,85±0,26	8,10±0,42*	8,33±0,70*
АОС	СОД, УЕ/мл	1,17±0,09	0,68±0,5*	0,70±0,03*
	КТ, мкат/мин/мг	43,5±3,5	23,5±1,8*	24,1±1,8*
	ГП, мкмоль/мин/мг	613,9±24,4	398,5±15,3*	409,6±16,4*
	ГР, мкмоль/мин/мг	2,91±0,14	3,76±0,22*	3,93±0,19*
	ГТ, мкмоль/мин/мг	2,55±0,18	5,42±0,38*	5,49±0,40*

Примечание: \* - достоверно относительно данных контрольной группы

Механизмы повреждения мембран клетки различны, причем один из главных путей - ферментативный (фосфолипаза А<sub>2</sub> расщепляет сложноэфирную связь в молекуле фосфоглицерида — основного липидного компонента мембран клетки).

Таким образом, в основе миоматозного гиперпластического процесса лежит каскад патохимических реакций, обусловленных активизацией фосфолипазы А<sub>2</sub> и соответственно усилением синтеза биологических активных веществ, причем активность фосфолипазы А<sub>2</sub> может служить

тонким диагностическим и прогностическим маркером состояния патологического объекта.

На фоне значительного увеличения процессов ПОЛ (интенсивности ХЛ, содержания МДА, уровня ПГЭ, активности ФА<sub>2</sub>), отмечается дисбаланс активности ферментов естественной АОЗ.

При этом уменьшается активность СОД в 1,7 раза у больных обеих групп, КТ в 1,9 раза, ГП – в 1,5 раза, а ГР увеличился в 1,3 раза и ГТ в 2,1 раза.

Следует полагать, что интенсификация ПОЛ в данном случае могла быть обусловлена двумя основными факторами. В первую очередь, высокая интенсивность ПОЛ могла быть связана с высокой активностью фосфолипазы А<sub>2</sub>, основным субстратом окисления которой служат полиненасыщенные жирные кислоты фосфолипидного матрикса мембран клеток, которые в результате разрыва двойных связей и отрыва от фосфатидной головки превращаются в источник свободнорадикального окисления. Образующиеся свободные радикалы в мембранах клеток в дальнейшем поступают в кровоток, что регистрируется увеличением интенсивности сверхслабого свечения и содержания конечного продукта липопероксидации - МДА. Интенсификация процессов ПОЛ, сопровождающая процессы биодegradации фосфолипидов является одним из основных факторов нарушения функционирования мембранных белков, в том числе ионных каналов, приводящих к дисбалансу содержания ионов К<sup>+</sup> и Са<sup>2+</sup> в клетке, что, как известно, в конечном счете, ведет к деструктуризации клеточных мембран и увеличению их проницаемости с последующим некрозом. Важным показателем нарушения стабильности мембранных структур является ПГЭ, который у женщин 1 и 2 групп до проводимого лечения был существенно повышен. Вторым, не менее важным фактором интенсификации ПОЛ у женщин с миоматозным процессом было выраженное снижение активности ферментов АОЗ - СОД, КТ и ГП.

Очевидно, в ответ на подавление активности ГП происходило увеличение активности остальных ферментов глутатионзависимой системы — ГТ и ГР, что следует рассматривать как адаптивный механизм поддержания нормального уровня глутатиона, усиленно расходуемого в мембранных структурах на функционирование ГП. Высокий уровень ГТ-фермента, участвующего в процессах детоксикации продуктов нарушенного метаболизма и ПОЛ тоже мог быть обусловлен активацией ГР, служащей основным поставщиком глутатиона для ГП и ГТ. Дисбаланс активности ферментов глутатионзависимой системы окисления может явиться важным фактором накопления цитотоксических продуктов обмена, влияющих на генетический аппарат клеток, приводя к различным мутациям.

Резюме. Таким образом в настоящее время убедительно доказана патогенетическая роль высокой интенсивности процессов ПОЛ и сниженной активности ГТ в механизмах мутагенеза и прогрессирования гиперпластических процессов.

## **Глава 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С МИОМОЙ МАТКИ**

### **4.1. Алгоритм комплексного лечения больных с миомой матки**

Выбор врачебной тактики определяется функциональным состоянием репродуктивной системы в момент обнаружения опухоли. Лечение должно быть комплексным. Прежде всего, оно направлено на торможение роста опухоли. Терапия предусматривает также коррекцию нарушений, определяющих причины возникновения и патогенез миомы; коррекцию соматического статуса; устранение симптомов, отягощающих течение заболевания.

Консервативное лечение, проводимое в репродуктивном возрасте, сразу после выявления миоматозных узлов небольших и средних размеров, позволяет в ряде случаев затормозить дальнейший рост опухоли, предупредить операции по удалению матки, сохранить возможность родить ребенка.

#### **Показания к консервативному лечению:**

- молодой возраст пациентки (репродуктивный и пременопаузальный);
- небольшие размеры миоматозно-измененной матки
- межмышечное расположение миоматозных узлов;
- относительно медленный рост миомы;
- отсутствие деформации полости матки (т.е. центрипетального роста и подслизистой локализации).

Предлагаемый нами алгоритм лечения включает нормализацию системных нарушений, характерных для больных с миомой матки: хроническая анемия, воспалительные процессы матки и придатков, нарушение кровообращения органов малого таза с преобладанием венозного застоя и снижением артериального кровоснабжения, нарушение функционального состояния нервной системы и вегетативного равновесия.

Таблица 4.1

**Динамика изменения клинических проявлений у больных с миомой матки**

Показатель	1 группа, n=60						2 группа, n=62					
	До лечения		Через 3 месяца		Через 6 месяцев		До лечения		Через 3 месяца		Через 6 месяцев	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
НМФ	10	16,7±4,8	6	10,0±3,9	2	3,3±2,3	12	19,4±5,0	9	14,5±4,5	1	1,6±1,6
Боли внизу живота	5	8,3±3,6	1	1,7±1,7	0	0	6	9,7±3,8	0	0	0	0
Боли в пояснице	8	13,3±4,4	3	5,0±2,8	0	0	6	9,7±3,8	1	1,6±1,6	0	0
Дизурия	2	3,3±2,3	0	0	0	0	1	1,6±1,6	0	0	0	0
Запоры	1	1,7±1,7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Вегетососудистые нарушения	8	13,3±4,4	8	13,3±4,4	5	8,3±3,6	10	16,1±4,7	7	11,3±4,0	0	0
Боли в эпигастрии	0	0	0	0	0	0	1	1,6±1,6	0	0	0	0
Выделения	7	11,7±4,1	5	8,3±3,6	0	0	6	9,7±3,8	2	3,2±2,2	0	0

Одним из основных патогенетических методов консервативного лечения миомы матки является гормональная терапия. Выраженным гестагенным эффектом обладает норколут назначают по 1–2 таб на 16-21 дни менструального цикла в течение 4-6 месяцев подавляет секрецию гонадотропинов, блокирует эстрогенные рецепторы матки, вызывает состояние выраженной гипоэстрогении, что приводит к атрофическим и псевдодецидуальным изменениям в эндометрии.

### **Помимо гормональной терапии мы по показаниям назначали:**

- антианемические препараты (Феррум лек по 1 таб.×1 раз в сутки)
- седативные препараты (новопассит, персен по 1 таб.×2 раза).

Больные 2 группы наряду с традиционной терапией получали препарат Симвастатин (Вазилип, KRKA, Словения) по 20 мг/сут в течение 3-6 месяцев.

Несмотря на полученное лечение у 15 (25%) больных 1 группы и у 2 (3,2%) лечение было без эффекта и, взвесив показания и противопоказания, было рекомендовано хирургическое лечение.

### **4.2. Комплексная терапия больных миомой матки и оценка ее эффективности**

Непосредственные результаты лечения оценивались по объективным и субъективным критериям: тяжесть общего состояния и эффективности проведенного лечения оценивалась непосредственно сразу после проведения лечения, через 3 месяца и 6 месяцев:

- по клиническим проявлениям до и после лечения, субъективным симптомам и динамике уменьшения размеров опухоли;
- по динамике изменения показателей липидного обмена;
- по активности про- и антиоксидантной системы в мембранах эритроцитов до и после лечения;
- динамики изменения размеров опухоли.

Динамика изменения клинических проявлений у больных с миомой матки отражена в таблице 4.1. Общая картина лизиса клинических проявлений четко отражает большую эффективность лечения во 2 группе по сравнению с результатами лечения у больных 1 группы. Проводится мониторинг лечения сразу после поступления больной в клинику, рассматриваются результаты лечения через 3 месяца и 6 месяцев после начала и сравниваются их результаты.

НМФ в 1 группе наблюдается у 10 (16,7%) больных, во 2 группе у 12 (19,4%), через 3 месяца в 1 группе НМФ наблюдается у 6 (10,0%), во 2 группе 9 (14,5%), через 6 месяцев в 1 группе – у 2 (3,3%), а во 2 группе – уже у 1 (1,6%). Боли в пояснице, внизу живота, в эпигастрии к концу лечения исчезли во всех исследуемых группах, но динамика исчезновения болей в подгруппах, где применялось комплексное лечение, была более интенсивной. Вегетососудистые нарушения, наблюдавшиеся у женщин основной группы, в возрасте от 45 и старше также исчезли, но в группе сравнения почти изменений не наблюдалось, это связано с тем, что статины регулируя липидный обмен, нормализуют вегето-сосудистые нарушения. Приведенный пример свидетельствует, что результаты лечения во 2 группе, где на фоне традиционной терапии применялся препарат Симвастатин гораздо лучше и доказывает эффективность включения препарата Симвастатин в комплексную терапию.

Среднее значение объема матки у больных 1 группы с интерстициальной формой через 6 месяцев уменьшилось на 4,9%, а объем доминантного узла уменьшился на 16,6% (табл. 4.2). У больных 2 группы среднее значение объема матки к концу 6 месяца уменьшился на 33,3%, а объем доминантного узла уменьшился в 1,5 раза по сравнению с данными до лечения.

**Таблица 4.2**

**Ультразвуковые биометрические параметры матки и узлов у больных с миомой матки с учетом формой узлов**

Показатель	1 гр., n=60			2 гр., n=62		
	До лечения	3 мес.	6 мес.	До лечения	3 мес.	6 мес.
<b>Интерстициальная форма миомы матки</b>						
Объем матки, см <sup>3</sup>	190,1±9,6	173,8±9,7	181,3±9,2	187,5±11,6	170,5±8,4	125,0±4,9*
Объем доминант. узла, см <sup>3</sup>	59,5±3,1	53,0±5,2	49,6±4,7	58,2±4,9	50,4±3,9	38,8±3,1*
<b>Узловая форма миомы матки</b>						
Объем	186,3±10,	192,2±9,	193,2±9,	177,3±8,6	177,4±9,	177,2±8,2

матки, см <sup>3</sup>	1	8	9		2	
Объем доминант. узла, см <sup>3</sup>	62,3±3,8	63,6±3,9	65,6±3,6	57,6±3,5	58,8±3,7	58,8±3,6

Примечание: \* - достоверно по сравнению с данными до лечения (P<0,001)

При узловой форме миомы у больных 1 группы наблюдался медленный рост объема опухоли и доминантного узла (3,7% и 5,3% соответственно), а у больных 2 группы прогрессирование остановилось.

Полученные результаты показывают, что после применения комплексной терапии при интерстициальной форме миомы происходит регресс опухоли, а при узловой форме приостанавливается рост опухоли.

Включение препарата Симвастатин в комплексное лечение женщин с миомой матки позволило в большей степени снизить параметры ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ, увеличить уровень ХС ЛПВП и уменьшить параметры ЦИК в сыворотке крови. При этом тенденция к восстановлению нарушенного липидного спектра и уровня ЦИК была более выражена при включении препарата Симвастатин уже впервые 3 месяца лечения и сохранялась вплоть до окончания лечения, что можно объяснить с позиции нормализации гипоталамо-гипофизарной системы.

ОХС в 1 группе через 6 месяцев после лечения снизился до 8,88, выше уровня в контрольной группе на 37,9%, а во 2 группе – до 6,77, что выше контрольных значений всего на 3,6%, что в принципе можно считать, что после лечения по предложенной нами комплексной терапии во 2 группе ОХС нормализовался.

ХС ЛПНП в первой группе через 6 месяцев после лечения снизился до 5,62, что было выше контрольных значений на 39,1%, во 2 группе – 4,1%, что практически уровень гистамина нормализовался. Такая же картина и для ХС ЛПОНП, где уровень показателя полностью нормализовался.

Известно, что увеличение уровня ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, обладающих антигенными и иммуномодулирующими свойствами, способствует

повышению активности липоматозных клеток, экспрессии провоспалительных цитокинов, в том числе, интерлейкинов -1, -6, -8 и фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), что способствует трансформации опухолевого процесса, росту и прогрессированию миоматозных узлов.

**Таблица 4.3**

**Динамика коррекции показателей липидного обмена у больных миомой матки**

Показатели	Контрольная группа	1 группа, n=30			2 группа, n=30		
		До лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	До лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
ОХС, ммоль/л	6,44±0,2♦	11,4±0,2* ♦	9,90±0,20 *♦	8,88±0,13*	9,9±0,2*♦	7,71±0,17 *♦	6,77±0,09
ХС ЛПВП, ммоль/л	2,00±0,04♦	0,60±0,01 *♦	1,21±0,03 *♦	1,40±0,03*	0,58±0,02 *♦	1,62±0,03 *♦	2,16±0,04*
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,14±0,21♦	10,3±0,2* ♦	8,25±0,21 *♦	5,62±0,2*	8,76±0,17 *♦	5,74±0,17 *♦	4,31±0,10*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,3±0,01♦	0,53±0,02 *♦	0,45±0,01 *♦	0,38±0,01*	0,54±0,01 *♦	0,35±0,01 *♦	0,3±0,01
ТГ, ммоль/л	1,48±0,03♦	2,65±0,08 *♦	2,25±0,07 *♦	1,98±0,01*	2,72±0,05 *♦	1,75±0,03 *♦	1,5±0,03
КА	2,22±0,10♦	18,6±0,64 *♦	7,40±0,32 *♦	5,44±0,20*	16,4±0,6* ♦	3,82±0,13 *♦	2,18±0,08
ЦИК, г/л	32,3±0,9♦	101,3±2,3 2*♦	76,3±1,5* ♦	54,8±0,9*	108,6±2,0 *♦	50,3±1,1* ♦	36,1±0,6*

Примечание: \* - достоверно по сравнению с данными до лечения, ♦ - достоверно по отношению к показателям 3-месячного лечения (P<0,05)

Причиной выраженного позитивного клинического эффекта препарата Симвастатина была его способность восстанавливать липидный обмен, уровень ЦИК в плазме крови. В то же время, у 6 (23,1%) пациенток 1 группы после 3 месяцев лечения все еще сохранялся относительно высокий уровень ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ, превышающий таковой у остальных пациенток этой группы на 22,6-31,3%. (табл. 4.3).

Для подтверждения наличия связи нарушенного обмена ХС с уровнем ЦИК мы провели корреляционный анализ. Как показали результаты, до лечения коэффициент корреляции ЦИК с ОХС составил +0,65 ( $P < 0,001$ ), с ХСЛПНП - +0,71 ( $P < 0,001$ ), с ХС ЛПОНП - +0,80 ( $P < 0,001$ ), с ТГ - +0,63 ( $P < 0,001$ ), а с показателем ХС ЛПВП зависимость была обратной и коэффициент корреляции был равен -0,72 ( $P < 0,001$ ). После проведенного лечения у женщин 1 и 2 групп наблюдалась отчетливая динамика уменьшения ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ и увеличения ХС ЛПВП на фоне снижения уровня ЦИК по сравнению с таковыми показателями, полученными у больных до лечения. Это отразилось на корреляционной связи между изучаемыми показателями. Так, после лечения коэффициент прямой корреляции ЦИК с ОХС у женщин 1-ой и 2-ой групп уменьшился на 23,6 и 51,4%, с ХСЛПНП - на 21,8 и 59,6%, с ХС ЛПОНП - на 19,6 и 50,4%, с ТГ - 22,1 и 45,5%, а с показателем ХС ЛПВП коэффициент обратной корреляции увеличился на 18,3 и 33,7%, соответственно. Из этого следует, что более выраженные изменения корреляционной связи после проведенного 6-месячного лечения были во 2 исследуемой группе, где включение препарата Симвастатина обусловило большее уменьшение уровня ЦИК, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ на фоне увеличения уровня ХС ЛПВП по сравнению с таковыми у больных 1 группы в указанные сроки наблюдения (табл. 4.4). Такое различие в изменении показателей липидного обмена и уровня ЦИК следует связывать со способностью препарат Симвастатина ингибировать активность ГМГ-КоА-редуктазы, ответственной за синтез ХС, что приводит к снижению уровня ОХС в гепатоци.

Таблица 4.4

**Динамика коррекции показателей гормонального статуса у больных  
миомой матки**

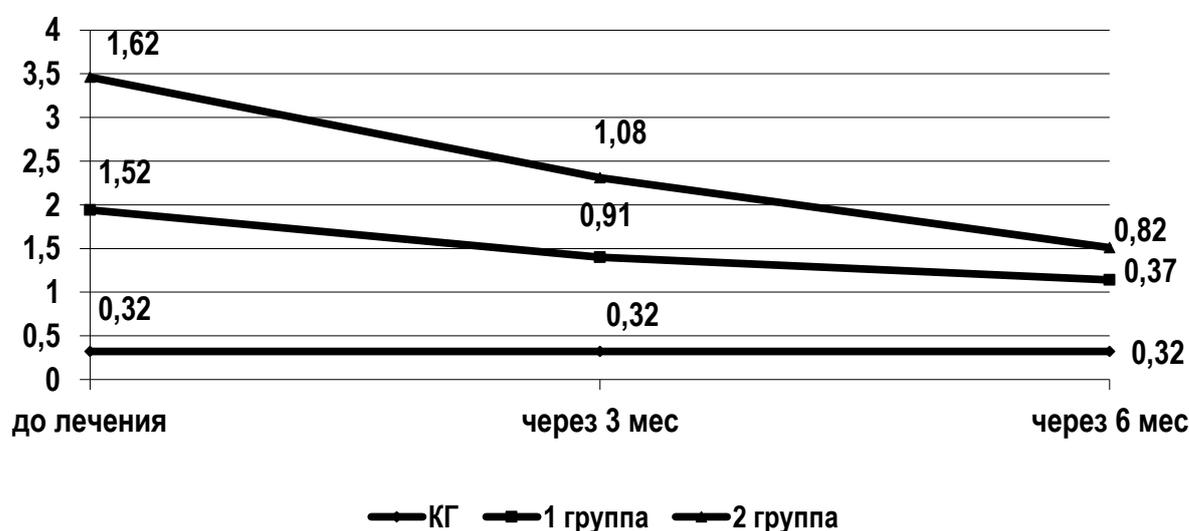
Показатели	Контрольная группа	1 группа, n=30			2 группа, n=30		
		До лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	До лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев
ФСГ, мЕ/л	4,0±0,2 <sup>♦</sup>	14,9±0,25 <sup>*♦</sup>	9,83±0,04 <sup>*♦</sup>	7,91±0,04 <sup>*</sup>	14,3±0,25 <sup>*♦</sup>	8,72±0,02 <sup>*♦</sup>	6,11±0,02 <sup>*</sup>
ЛГ, мЕ/л	9,3±0,2 <sup>♦</sup>	8,1±0,16 <sup>*♦</sup>	8,33±0,03 <sup>*♦</sup>	8,83±0,04 <sup>*</sup>	7,6±0,21 <sup>*♦</sup>	8,51±0,03 <sup>*♦</sup>	9,25±0,03
Прогестерон нг/мл	16,7±0,8 <sup>♦</sup>	2,70±0,01 <sup>*♦</sup>	5,58±0,06 <sup>*♦</sup>	9,07±0,04 <sup>*</sup>	2,55±0,02 <sup>*♦</sup>	7,55±0,03 <sup>*♦</sup>	13,58±0,04 <sup>*</sup>
Эстрадиол, нмоль/л	0,52±0,03 <sup>♦</sup>	1,81±0,01 <sup>*♦</sup>	1,68±0,02 <sup>*♦</sup>	1,32±0,01 <sup>*</sup>	1,93±0,02 <sup>*♦</sup>	1,75±0,01 <sup>*♦</sup>	1,02±0,01 <sup>*</sup>

\* - достоверно по сравнению с данными до лечения, <sup>♦</sup> - достоверно по отношению к показателям 6-месячного лечения (P<0,05)

Это вызывает экспрессию ЛПНП- и ЛПОНП-рецепторов гепатоцитов, увеличивая захват ЛПНП и ЛПОНП из плазмы крови путем эндоцитоза, возрастает интенсивность этерификации с образованием холестеринэстеров или ХС ЛПВП - лабильных полярных легкорастворимых и катаболизируемых эфиров холестерина. Известно также, что статины обладают способностью подавлять печеночный синтез аполипопротеидов (апо)β-100 и липопротеидов с высоким содержанием ТГ [4]. Увеличение содержания в плазме ХС ЛПВП предотвращает развитие метаболических нарушений в миометрии, снижают порог риска развития в нем патологического процесса, и, следует полагать, подавляют прогрессирование миоматозного процесса.

Анализ динамики показателей гормонального статуса у больных миомой матки при лечении показал, что в целом показатели гормонального статуса имели тенденцию к нормализации, не достигли показателей контрольной группы причем эффективней во 2 группе, чем в 1 группе.

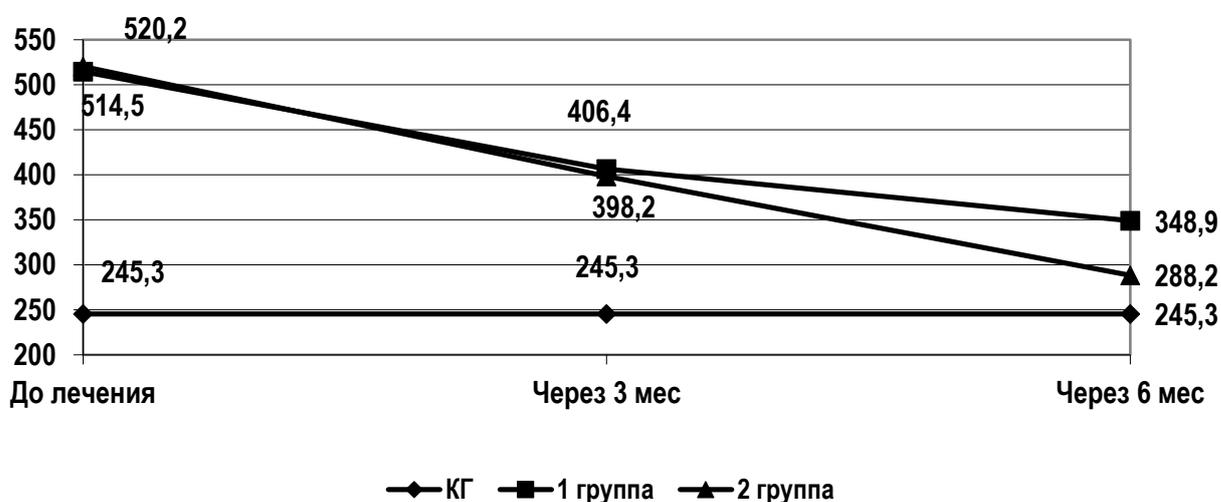
Результаты исследований динамики биогенных аминов до лечения и во время лечения показали, что до лечения в 1 группе уровень серотонина превышал контрольные значения в 5,1 раза, во 2 группе 4,8 раза, через 3 месяца после лечения в 1 группе уровень серотонина уменьшился и составил 3,4 раза по отношению к контрольным значениям, во 2 группе – 2,8 раза (рис. 4.1).



**Рис. 4.1. Динамика снижения серотонина в период лечения**

Уровень серотонина через 6 месяцев снизился до такого уровня, что в 1 группе уже отличался от контроля в 2,8 раза, а во 2 группе почти снизился до контроля. Естественно этим и подтверждается эффективность предложенной нами комплексной терапии. Помимо того конечное значение серотонина и других биогенных аминов зависит от начального состояния организма больной.

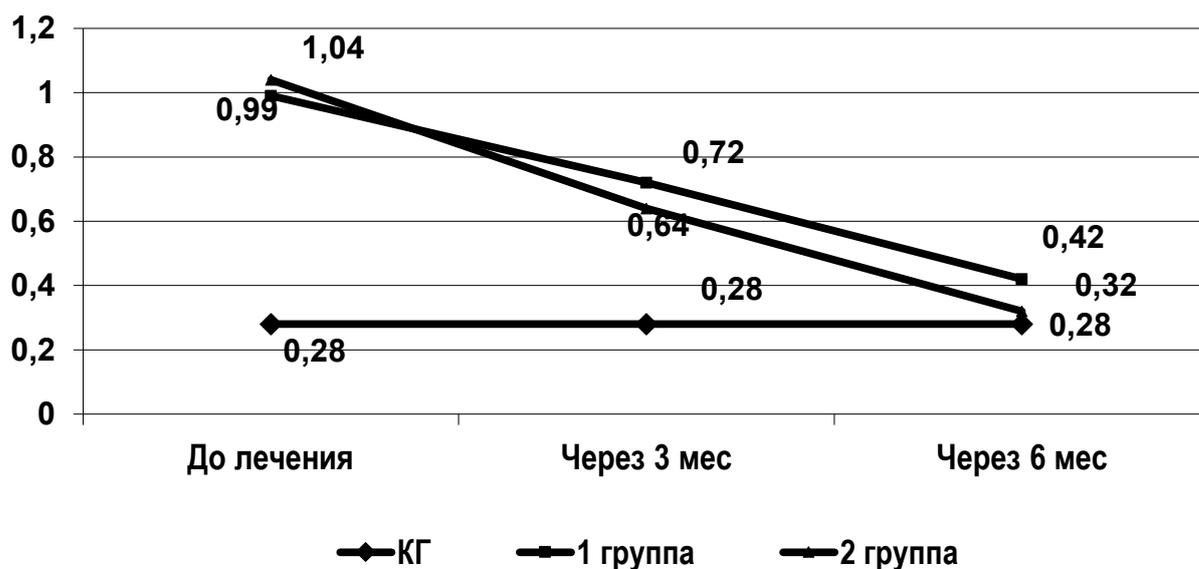
Активность АХЭ (ацетилхолинэстеразы) до лечения возросла до 514,5, а к концу лечения в 1 группе через 6 мес составила 348,9, во 2 группе до 288,2 (рис. 4.2).



**Рис. 4.2. Динамика снижения АХЭ в период лечения**

Динамика снижения гистамина показана на рис. 4.4. Здесь то же наблюдается аналогичная картина, значения гистамина во 2 группе после лечения значения уровня гистамина снижается и приближается к контрольным.

Включение в комплексное лечение женщин с миомой матки препарата Симвастатин в дозе 20 мг/сутки в течение 3 месяцев позволило стабилизировать уровень биогенных аминов и ацетилхолинэстеразы крови. При продолжении приема препарата Симвастатин в течение 6 месяцев в крови женщин с миомой матки наблюдался существенный регресс изучаемых показателей по сравнению с группой, где консервативная терапия проводилась без включения этого препарата.



**Рис. 4.3. Динамика снижения гистамина во время лечения**

Одновременно наблюдалась некоторая инволюция миоматозных узлов, что свидетельствовало о прекращении опухолевого роста.

Проведенные исследования подтверждают важную роль биогенных аминов в патогенезе развития миоматозных процессов (табл. 4.5). Можно полагать, что клиническая эффективность препарата Симвастатин при лечении женщин с миомой матки обусловлена снижением в крови уровня гистамина, серотонина и холинэстеразы, которые, как известно, участвуют в механизмах генерации провоспалительных реактивов.

Таким образом, полученные результаты исследований дают основания считать целесообразным применение препарата Симвастатина в комплексном лечении женщин с миомой.

Приведем клинический пример 1: Больная Х., 1964 г.р. Поступила в отделение гинекологии Андижанского ОПЦ. ИБ №350. Семейное положение: замужем. Профессия: домохозяйка. Место жительства: город Андижан.

**Таблица 4.5**

**Динамика коррекции показателей активности про- и антиоксидантной системы в мембранах эритроцитов у больных с миомой матки**

Показатели	Контрольн ая группа	1 группа, n=30		2 группа, n=30	
		До лечения	Через 3 месяца	До лечения	Через 3 месяца
ХЛ, имп/с	30,3±2,1	56,7±5,1	42,5±3,9	56,0±4,30	31,8±2,3
МДА, нмоль/мл	2,48±0,19	5,96±0,52	3,64±0,28	5,83±0,40	2,70±0,19
ПГЭ, %	6,1±0,35	11,5±0,89	-	11,4±0,96	-
ФА <sub>2</sub> , нмоль/мин/ мг Нв	4,85±0,26	8,33±0,70	7,09±0,55	8,10±0,42	5,14±0,39
СОД, УЕ/мл	1,17±0,09	0,70±0,03	0,93±0,06	0,68±0,5	1,19±0,06
КТ, мкат/мин/мг	43,5±3,5	24,1±1,8	29,7±1,9	23,5±1,8	41,52±3,40
ГП, мкмоль/мин /мг	613,9±24,4	409,6±16, 4	-	398,5±15,3	-
ГР, мкмоль/мин /мг	2,91±0,14	3,93±0,19	-	3,76±0,22	-
ГТ, мкмоль/мин /мг	2,55±0,18	5,49±0,40	-	5,42±0,38	-

Примечание: \* - достоверно по сравнению с данными до лечения, ♦ - достоверно по отношению к показателям 3-месячного лечения (P<0,05)

Жалобы: боли внизу живота.

Аллергологический анамнез: непереносимость лекарственных средств и бытовых веществ не отмечает.

Эпидемиологический анамнез: за пределы Андижанской области последние 6 месяцев не выезжала. Гемотрансфузий не было. Инфекционный гепатит, брюшной и сыпной тифы, туберкулез, венерические заболевания отрицает.

Наследственность: заболеваний, передающихся по наследству, у родственников отрицает.

Гинекологический анамнез: Первые месячные появились в 15 лет; установились сразу. Характер менструального цикла был: 28 по 3-4 дней, менструации безболезненные, умеренные.

Половую жизнь начала с 19 лет в браке. Первичное бесплодие. Дата последней менструации: не помнит.

Анамнез morbi: считает себя больной в течение месяца, когда появились боли внизу живота тянущего характера. По этому поводу обратилась в женскую консультацию по месту жительства, откуда была направлена для дальнейшего обследования и лечения в гинекологическое отделение с предварительным диагнозом – диффузная миома матки 5-6 см

Status praesens: Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Абдоминальное ожирение 2 степени. Кожные покровы обычной окраски. Кожа эластичная, тургор тканей сохранен. Волосяной покров равномерный, соответствует полу. Видимые слизистые розовые, влажные, чистые. Рост 163 см, вес 95 кг.

Дыхательная система: Тип дыхания - грудной. Форма грудной клетки - правильная. Грудная клетка эластичная, безболезненная. Дыхание везикулярное. Молочные железы без патологии.

Сердечно-сосудистая система: Тоны сердца ясные, звучные, ритмичные; соотношение тонов не изменено. Артериальное давление 120/90 мм.рт.ст. Пульс симметричный, частотой 98 удара в минуту, ритмичный, удовлетворительного наполнения и не напряжен.

Пищеварительная система: Язык обычных размеров, влажный, чистый, сосочки выражены. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Мочевыделительная система: В области поясницы видимых изменений нет. Симптом поколачивания по поясничной области с обеих сторон отрицательный.

Status genitalis: Наружные половые органы развиты правильно. Оволосение по женскому типу. Область ануса и больших половых губ без

видимых патологических изменений. Слизистая входа во влагалище обычного цвета, влажная, чистая.

P.S. Шейка матки кзади, покрыта неизменной слизистой. Наружный зев закрыт, овальной формы. Слизистая влагалища обычной окраски, без изъязвлений.

P.V. Шейка матки конической формы, цервикальный канал закрыт. Тело матки увеличено до 5-6 недель, плотная, гладкая, подвижная, безболезненная. Придатки не увеличены, параметрий свободный. Выделения светлые.

### **Результаты лабораторных исследований:**

1. Клинический анализ крови. Нв – 90,0 г/л (120,0-140,0), Эритроциты-  $3,0 \times 10^{12}$  /л ( 3,9-4,7), Цвет. показатель- 0,8 (0,85-1,05), Лейкоциты-  $5,0 \times 10^9$  /л (4,8-8,8), эозинофилы – 2 % ( 0,5-5), палочкоядерные - 1% (1-6), сегментоядерные - 53% ( 47-72), лимфоцитов - 26 (19-37), моноцитов - 2% (3-11), СОЭ- 5мм/ч (5-12).

2. Биохимический анализ крови. Общ. белок – 68,1 г/л ( 65-85), общий билирубин -12,5мкмоль/л (8,5-20,5), билирубин прямой – abs ( 0-5,1), непрямой- 12,5 мкмоль/л (до 16,5), сахар 4,0 ммоль/л (4,4-6,6), мочевины-6,3 ммоль/л (2,5-8,3), остаточный азот - 20мг % (20-40), ПТИ-90% (95-105), АЛТ-0,35 ( 0,68-1,0), АСТ-0,25 (0,68-1,0), тром-251,6 (№ 160-390), время свёртывания крови –  $2^{40}-8^{01}$ (№ 5-10мин), фибриноген – 2,0 (№ 2,0-4,0).

3. Липиды: Показатели до лечения: АХЭ-542,7, Г-0,95, С-1,50, ОХС-11,50, ХС ЛПВП-0,61, ТГ-2,00, ХС ЛПНП-10,49, ХС ЛПОНП-0,40, КА-17,9, ЦИК-108.

4. Анализ мочи. Цвет желтый, белок –abs, прозрачность прозрачная, сахар abs, уд. вес 1008, лейкоциты 3-5 в поле зрения, эритроциты свеж. 0-1 в поле зрения. Эпителий плоский 1-4 в поле зрения. Проба Нечипоренко лейкоциты - 1500, эритроциты - abs.

5. Анализ выделения с 3 точек: Уретра эпителий 5-7, цервикальный канал эпителий 4-9, эпителий заднего свода влагалища 5-0; лейкоциты –

уретры 10-12, цервикальный канал 20-21, влагалища 22-23. Флора Гр (-) кокки, трихомонад и гонококки не обнаружены.

#### **Результаты инструментальных исследований:**

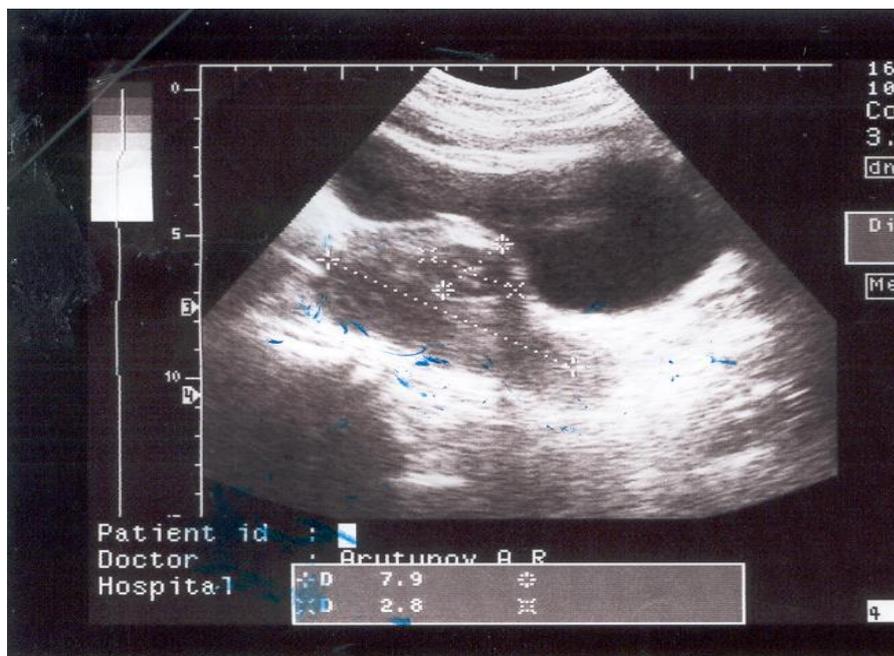
УЗИ органов малого таза. Матка увеличена размером 5-6 см плотная, гладкая, подвижная, безболезненная. Яичники - правый и левый не визуализируется (рис. 4.4). Заключение: Фибромиома матки 5-6 см. Хр. Аднексит.

Лечение: Норколут, который мы назначали по 1-2 таб на 16-21 менструального цикла в течение 3-6 месяцев, персен по 1 таб.×1 раз, ново-пассит по 1 таб.×3 раза в сутки, а также препарат Симвастатин 20 мг в сутки в течение 3 - 6 месяцев.

После 3 месяцев: АХЭ-428,2, Г-069, С-1,25, ОХС-9,65, ХС ЛПВП-1,29, ТГ-2,67, ХС ЛПНП-7,83, ХС ЛПОНП-0,53, КА-6,5, ЦИК-74.

После 6 месяцев: АХЭ-315,6, Г-0,40, С-0,95, ОХС-9,12, ХС ЛПВП-1,43, ТГ-2,01, ХС ЛПНП-7,29, ХС ЛПОНП-0,40, КА-5,4, ЦИК-49.

После лечения показатели липидного обмена стабилизировались. Боли прекратились. Изменение размеров опухоли не произошло.



**Рис. 4.4. УЗИ матки. Больная Х. ИБ №350.**

Клинический пример 2: Больная О. 1959 г.р. Поступила в отделение гинекологии Андиганского областного перинатального центра. ИБ №386. Семейное положение: замужем. Профессия: домохозяйка. Место жительства: Андиганский район.

Жалоб не предъявляет.

**Аллергологический анамнез:** непереносимость лекарственных средств и бытовых веществ не отмечает.

**Эпидемиологический анамнез:** за пределы Андиганской области последние 6 месяцев не выезжала. Гемотрансфузий не было. Инфекционный гепатит, брюшной и сыпной тифы, туберкулез, венерические заболевания отрицает.

**Наследственность:** заболеваний, передающихся по наследству, у родственников отрицает.

**Гинекологический анамнез:** Первые месячные появились в 13 лет; установились сразу. Характер менструального цикла был: 28 по 3-4 дней, менструации слабо болезненные, умеренные.

Половую жизнь начала с 17 лет в браке. Имела 7 беременностей, 3 мед аборта, 4 родов. Беременность и роды протекали без осложнений.

Анамнез morbi: Опухоль была выявлена при профосмотре в женской консультации по месту жительства, откуда была направлена для дальнейшего обследования и лечения в гинекологическое отделение с предварительным диагнозом - Фибромиома матки 9-10 нед.

Status praesens: Состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Абдоминальное ожирение 1 степени. Кожные покровы обычной окраски. Кожа эластичная, тургор тканей сухой. Волосяной покров равномерный, соответствует полу. Видимые слизистые бледно-розовые, влажные, чистые. Язык обычных размеров, влажный, чистый, сосочки выражены. Рост 161 см, вес 78 кг.

Дыхательная система: Тип дыхания - грудной. Форма грудной клетки - правильная. Грудная клетка эластичная, безболезненная. Дыхание везикулярное. Молочные железы без патологии.

Сердечно-сосудистая система: Тоны сердца ясные, звучные, ритмичные; соотношение тонов не изменено. Артериальное давление 100/60 90/50 мм.рт.ст. Пульс симметричный, частотой 86 удара в минуту, ритмичный, сильного наполнения.

Пищеварительная система: Язык обычных размеров, влажный, слегка обложен белым налётом. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируется. Мочевыделительная система: В области поясницы видимых изменений нет. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный.

Status genitalis: Наружные половые органы развиты правильно. Оволосение по женскому типу. Область ануса и больших половых губ без видимых патологических изменений. Слизистая входа во влагалище обычного цвета, влажная, чистая.

P.S. Шейка матки без патологических изменений. Цервикальный канал закрыт.

P.V. Шейка матки цилиндрической формы, кзади пропускает 1 поперечный палец. Тело матки увеличено до 9-10 недель, плотная, диффузная, подвижная, безболезненная. Придатки не увеличены, своды влагалища глубокие. Выделения кровянистые.

Результаты лабораторных исследований:

6. Клинический анализ крови. Hb – 98,0 г/л (120,0-140,0), Эритроциты-  $3,5 \times 10^{12}$  /л (3,9-4,7), Цвет. Показатель - 0,8 (0,85-1,05), Лейкоциты-  $5,4 \times 10^9$  /л ( 4,8-8,8), эозинофилы – 1 % ( 0,5-5), палочкоядерные - 1% (1-6), сегментоядерные - 66% (47-72), лимфоцитов - 30 (19-37), моноцитов - 2% (3-11), СОЭ- 5мм/ч (5-12).

7. Биохимический анализ крови. Общий белок – 70 г/л ( 65-85), общий билирубин -8,47мкмоль/л ( 8,5-20,5), билирубин прямой – abs ( 0-5,1),

непрямой - 8,55 мкмоль/л (до 16,5), сахар 4,4 ммоль/л (4,4-6,6), мочеви́на-7,8 ммоль/л (2,5-8,3), остаточный азот - 20мг % (20-40), ПТИ-80% (95-105), АЛТ-0,2 (0,68-1,0), АСТ-0,3 (0,68-1,0), тром-220,0 (160-390), время свёртывания крови –  $2^{30}-9^{00}$ (5-10мин), фибриноген – 3,0 (2,0-4,0).

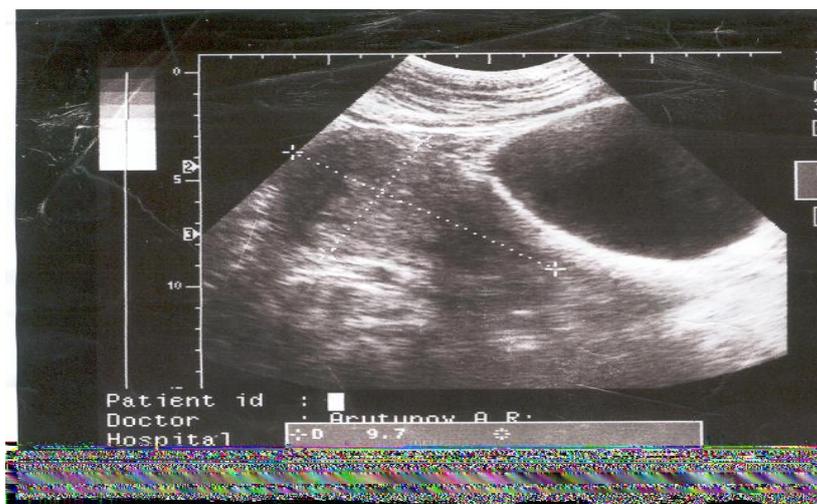
8. Липиды: Показатели до лечения: АХЭ-587,1 Г-1,03 С-1,69, ОХС-11,77, ХС ЛПВП-0,74, ТГ-2,80, ХС ЛПНП-10,47, ХС ЛПОНП-0,56, КА-14,9, ЦИК-104.

9. Анализ мочи. Цвет желтый, белок - abs, Прозрачность прозрачная, сахар abs, уд. вес 10,10, лейкоциты 2-3 в поле зрения, Эритроциты свеж. 0-1 в поле зрения. Эпителий плоский 6-7 в поле зрения. Проба Нечипоренко лейкоциты - 2500, эритроциты - abs. Соли оксалаты.

10. Анализ выделение из 3 точек: Уретра эпителий 5-10, цервикальный канал эпителий 14-19, эпителий заднего свода влагалища 5-10; лейкоциты – уретры 10-12, цервикальный канал – 11-13, влагалища – 9-10. Флора Гр (-) кокки трихомонад и гонококки не обнаружены.

#### **Результаты инструментальных исследований:**

УЗИ органов малого таза. Матка диффузно увеличена размером 9-10 недель, диффузная, плотная, подвижная, безболезненная. Яичники - правый и левый не визуализируется. Заключение: Диффузная миома матки 9-10 см. Хр. аднексит.



**Рис. 4.5. УЗИ матки. Больная М. ИБ №386**

Лечение: норколут, который мы назначали по 1–2 таб на 16-21 менструального цикла в течение 3-6 месяцев, феррум-лек по 1 таб.×1 раз, персен по 1 таб.×2 раза в сутки, а также препарат Симвастатин 20 мг в сутки течение 3-6 месяцев.

Показатели после лечения через 3 месяца: АХЭ-410,2, Г-0,77, С-1,13, ОХС-10,86, ХС ЛПВП - 1,29, ТГ - 2,65, ХС ЛПНП - 9,04, ХС ЛПОНП - 0,53, КА-7,4, ЦИК -87.

Показатели после лечения через 6 месяцев: АХЭ-380,2, Г-0,53, С-0,77, ОХС-9,75, ХС ЛПВП-1,10, ТГ-1,91, ХС ЛПНП-8,27, ХС ЛПОНП-0,38, КА-7,9, ЦИК-58.

После лечения липидный обмен стабилизировался и приблизился к норме и как следствие гормональный баланс установился в пределах нормы. Рост опухоли прекратился.

Резюме: Таким образом, препарат Симвастатин следует признать высокоэффективным и перспективным препаратом при лечении женщин с миомой матки. Важно подчеркнуть, что препарат Симвастатин в настоящее время является препаратом выбора среди прочих лекарственных средств статинового ряда благодаря большей выраженности антигиперхолестеринемического эффекта, способности подавлять опухолевый процесс, минимальному побочному эффекту и удобству его применения. На протяжении всех 6 месяцев лечения женщин с миомой матки каких-либо побочных эффектов препарата мы не выявили.

Применение препарата Симвастатин в комплексной терапии женщин с миомой матки индуцируют процессы, направленные на снижение атерогенных фракций ОХС - ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ, увеличения его антиатерогенной фракции - ХС ЛПВП и снижает уровень ЦИК в плазме крови.

Все изложенное выше позволяет рекомендовать включение препарата Симвастатин в традиционное лечение женщин с миомой матки в сочетании с гормонотерапией.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что каждая 4–5-я женщина в мире страдает миомой матки. Существовало мнение, что миома матки - болезнь женщин пременопаузального возраста. В настоящее время отмечено “омоложение” этого заболевания – 80% женщин в возрасте 30-40 лет имеют высокий риск заболеть миомой матки, нередко обнаруживают миому матки в 20–30-летнем возрасте и моложе. Несмотря на значительный прогресс в исследовании миомы матки и многочисленные гипотезы, объясняющие ее возникновение и течение, заболевание продолжает оставаться наиболее частой причиной операций в гинекологии, составляя 80% плановых хирургических вмешательств.

Нами проведено ретроспективное исследование историй болезни 194 пациенток с миомой матки, поступивших в гинекологическое отделение Андиганского областного родильного комплекса. При этом частота миомы в структуре гинекологических заболеваний составила 3,8%. Нами констатировано увеличение частоты миомы за последние 5 лет почти вдвое, что совпадает с данными других исследователей.

Факторами, предрасполагающими к миоме матки, были избыточная масса тела у 42,3%, перенесенные воспалительные заболевания матки и ее придатков 68,6%, нарушением менструального цикла у 42,4% женщин.

Соматический статус у обследованных больных был осложнен чаще всего анемией I-II степени - 65,9%, избыточной массой тела – 83,0%, заболеваниями щитовидной железы – 36,3%.

Результаты ретроспективных исследований и данные литературы подстегнули нас к изучению наряду с гормональным статусом пациенток с миомой матки, параметров липидного профиля и активности биогенных аминов для определения их роли в патогенезе патологии.

Перспективным исследованиям подверглись 122 больные с миомой матки, поступившие в гинекологическое отделение областного перинатального центра.

Все обследованные пациентки были разделены на 2 группы: 1 группу (сравнения) составили – 60 (42,3%) больных миомой получавших традиционное лечение, во 2 группу (основная) вошли – 62 (43,7%) больные с миомой, получавшие на фоне гормональной терапии препарат Симвастин и контрольную группу составили 20 (14,1%) практически здоровых женщин. Анализ распределения больных миомой по возрасту показал, что женщины чаще заболели миомой матки в период от 35 до 45 лет.

Подавляющее число обследованных женщин – домохозяйки (контрольная группа – 65,0%, 1 группа – 68,3%, 2 группа – 59,7%). Женщин занятых на вредном производстве в наших исследованиях не было. Зависимости заболевания миомой матки от профессиональной принадлежности женщин не прослеживалось.

Обследованные женщины распределились приблизительно с одинаковой частотой по месту проживания: (40,0% - контрольная группа, 41,7% - 1 группа и 40,3% - 2 группа проживают в городе, а 60,0%, 58,3% и 59,7% женщин – в сельской местности), т.е. прослеживается тенденция к возрастанию частоты миомы матки среди сельских жительниц.

В соматическом анамнезе самым частым заболеванием была ОРВИ – у 99 (69,7%) обследованных женщин. В детстве корь перенесли 28 (19,7%) женщин, а гепатит – 19 (13,4%). По поводу аппендицита было оперировано 5 (4,1%) женщин, 12 (8,5%) в детстве часто болели тонзиллитом.

Индекс перенесенных заболеваний в обеих группах составил 1,8, что указывает на достаточно высокую подверженность различным заболеваниям и наличие вторичного иммунодефицитного состояния организма у обследованных женщин. По-видимому, такой высокий показатель перенесенных заболеваний отрицательно сказался на состоянии здоровья обследованных нами больных с миомой матки.

Отдельно необходимо отметить о частоте гипотиреоза, являющегося краевой патологией нашего края, он наблюдался у 20 (14,1%) обследованных женщин.

При обследовании женщин, заболевших миомой матки, большое значение имеют гинекологический и акушерский анамнез. Количество родов было на 66,2% меньше, чем беременностей, количество самопроизвольных выкидышей составило у 17 (12,0%), медицинских аборт - 59 (41,5%), операция кесарево сечение было сделана у 7 (4,9%) из всех обследованных женщин.

Самая часто встречающаяся патология из гинекологического анамнеза воспаление придатков матки наблюдалось у большинства женщин 55 (91,7%) женщин 1 группы и у 53 (85,5%) женщин 2 группы. В последнее время участились случаи заболевания женщин ЗППП, в частности в нашем случае кольпиты различных этиологий наблюдались в анамнезе у 30,3% обследованных женщин. Также довольно часто наблюдалась эрозия шейки матки у 15,5%. Но при анализе гинекологического анамнеза следует учитывать местный менталитет женщин, которые очень редко признаются в перенесенных заболеваниях, особенно ЗППП. Эндометрит был отмечен у 19,0%, бесплодие, смещение и выпадение матки - по 6,3%, у 3 (2,1%) была проведена операция по поводу апоплексии яичника. Абсцесс бартолиновой железы наблюдался у 3 (2,1%).

Индекс перенесенных заболеваний в 1 группе составил 3,3, во 2 группе – 3,0, что указывает на отягощенный гинекологический анамнез, что, несомненно, и послужило одним из важнейших факторов возникновения миомы матки, что, в общем, согласуется с данными других авторов [15] и данными ретроспективного анализа.

Больные, поступившие на обследование и лечение в отделение гинекологии родильного комплекса, предъявляли жалобы на НМФ 10 (16,7%) 1 группы и 12 (19,4%) - 2 группы, также на боли внизу живота 5 (8,3%) и 6 (9,7%) соответственно. Также часто предъявляли жалобы на боли в

спине 8 (13,3%) больных 1 группы и 6 (9,7%) - 2 группы. На кровянистые выделения из половых путей жаловались 7 (11,7%) больных 1 группы и 6 (9,7%) больных 2 группы.

Анализ сопутствующих заболеваний у обследованных женщин с миомой матки показал, что большинство женщин нашего региона страдают анемией: в 1 группе – 88,3%, во 2 группе -79,0%.

Наблюдаемые у больных с миомой матки подобные гематологические сдвиги вызывают нарушение окислительно-восстановительных процессов в организме женщины и тем самым создают более благоприятные условия для роста миомы.

У подавляющего большинства больных обеих групп 45 (75,0%) и 50 (80,6%) наблюдается ожирение, что создает благоприятный фон для развития ГБ - 9 (15,0%) и 11 (17,7%), ИБС - 5 (8,3%) и 5 (8,1%) соответственно, что мы отмечаем в наших исследованиях.

Хронический пиелонефрит наблюдался в 11 (18,3%) случаях в 1 группе и 15 (24,5%) - во 2 группе, заболевания щитовидной железы – 24 (40,0%) и 26 (41,9%) соответственно в обеих группах.

Наши исследования показали, что при наличии миомы матки у 2/3 больных диагностируется фиброзно-кистозная мастопатия, кроме того, подтвердились предположения, что в патогенезе миомы матки важную роль играют нарушения функции яичников, подтверждением чего служит и обнаружение мелкокистозных изменений яичников - 3 (5,0%) и 1 (1,6%) соответственно у больных обеих групп.

Немаловажное значение при развитии миомы матки имеет характер менструальной функции и половой жизни.

Определенный интерес вызывают характеристики преморбидного фона, в том числе характеристики менструального цикла. Риск возникновения миомы матки резко возрастает при нарушениях в периоде начального становления менструальной функции: позднее менархе наблюдалась у женщин с миомами матки в 1 группе у 29 (48,3%) и у 32 (51,6%). Обильная

менструальная кровопотеря у 3 (5,0%) и у 2 (3,2%) в группах соответственно также приводила к нарушениям менструального цикла. Многочисленными исследованиями доказано, что начало половой жизни не влияет на появление миомы матки. Однако А. С. Татаров обнаружил, что наблюдалась тенденция увеличения частоты выявления миомы матки у женщин поздно начавших половую жизнь. Полученные нами данные хорошо согласуются с его данными: 15 (25,0%) обследованных женщин 1 группы поздно начали половую жизнь, во 2 группе – 22 (35,5%).

Характер половой жизни: в 1 группе 25 (41,7%) больных живут не регулярно, во 2 группе – 32,3%, основной причиной является выезд мужей на заработки в другие страны. Вовсе не живут половой жизнью 8,3% больных 1 группы и 12,9% - 2 группы – эта категория в основном вдовы.

Объективно при осмотре в зеркалах гиперемированная шейка матки отмечалась у 23 (38,3%) больных 1 группы, во 2 группе у 21 (33,9%), гипертрофированная в 8 (13,3%) и 7 (11,3%) случаев, без изменений – у 33 (55,0%) и 32 (51,6%) и эрозированная у 6 (10,0%) и 11 (17,7%) случаев соответственно.

При бимануальных исследованиях нами установлено консистенция опухоли плотная во всех изученных случаях, но в 31,7% случаях с бугристой поверхностью, а 68,3% - с гладкой у больных 1 группы, во 2 группе также все плотной консистенции, в 29,0% - бугристой и 71,0% гладкой поверхностью.

В 93,3% случаях отмечалась безболезненность у больных 1 группы и 80,6% - 2 группы, во всех остальных случаях - болезненно. У подавляющего большинства (83,3% и 88,7% соответственно) наблюдается подвижность опухоли, во всех остальных случаях – неподвижна.

Придатки в основном без изменения 43 (71,7%) и 42 (67,7%) соответственно увеличены – 5 (8,3%) и 8 (12,9%), болезненные – 6 (10,0%) и 8 (12,9%), спаянные – 6 (10,0%) и 4 (6,5%). Параметрий в основном свободный, только в 1 (1,6%) случае - болезненный.

С размерами матки 4-5 см было в 1 группе – 13 (21,7%), во 2 группе 18 (29,0%), 6-7 см – 24 (40,0%) и 26 (41,3%), 8-9 см – 23 (38,3%) и 18 (29,0%), соответственно. У 27 (45,0%) больных 1 группы и у 30 (48,4%) – 2 группы заболевание протекало без каких-либо симптомов. Клиническая картина зависит от размера и, в большей степени, от места расположения узлов.

Многими исследованиями доказан тот факт, что существует взаимосвязь между нарушениями липидного обмена и гормонального статуса. Поскольку миома матки является гормонально-зависимой опухолью, нам показалось целесообразным изучение параметров липидного обмена у данной категории больных для уточнения механизмов патогенеза и лечения. Среди факторов, определяющих клиническое течение и эффективность лечения, миомы матки является гиперлипидемия.

Анализ массово-ростового показателя обследованных женщин показал, что среди них очень много имевших избыточный вес и ожирение I и II степени.

По показателю индекса массы тела (ИМТ) можно определить степень ожирения при: ИМТ < 18,5 – дефицит массы тела, больных с дефицитом массы не было в обеих группах, ИМТ - от 18,5 до 24,9 – с нормальной массой было 3 (5,0%) больных в 1 группе и 2 (3,2%) - во 2 группе, ИМТ от 25 до 29,9 с избыточной массой – 8 (13,3%) и 9 (14,5%), ИМТ от 30,0 до 34,9 с ожирением 1 степени – 15 (25,0%) и 18 (29,0%), ИМТ с ожирением 2 степени от 35,0 до 39,9 – 19 (31,7%) и 21 (33,9%), с ИМТ от 40,0 и более с ожирением 3 степени больных не было.

По мнению А.Б. Рахматова увеличение жировой ткани вызывает накопление стероидов, которые вызывают уменьшение активно циркулирующих гормонов в крови, способствующих нарушению менструальной функции. При ожирении у женщин происходит нарушение уровня гонадотропин-рилизинг фактора, регулирующего менструальную функции.

Одним из важных факторов этиологии и патогенеза заболеваемости миомой матки у женщин в позднем репродуктивном и перименопаузальном периодах является вегетативно-гормональная перестройка. Перестройка влияет на симпатико-адреналовую систему и вызывает активацию липолитической активности, вследствие чего нарушается холестериновый обмен.

Современные исследования подтверждают традиционное мнение о ведущей роли эстрогенов в патогенезе миомы матки. Содержание рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани миомы выше, чем в неизмененном миометрии, и подвержено циклическим изменениям.

Для изучения нарушений липидного и гормонального обменов и их влияния на течение заболевания у больных миомой матки мы, из 1 и 2 групп отобрали по 30 больных. До лечения на стадии обследования у этих больных были изучены уровень биогенных аминов и основные показатели липидного и гормонального обменов.

ХС ЛПНП у больных 1 группы повысился в 2,1 раза, а во 2 группе в 2,5 раза. Повышение ХС ЛПНП у больных миомой матки, функцией которых является транспорт холестерина в клетку, свидетельствует в возможности накопления этих частиц в периферических клетках. В организме существует баланс между оттоком и притоком холестерина в клетку. Главной единицей системы, обеспечивающий отток холестерина из периферических клеток в печень, местом катаболизма холестерина является ХС ЛПВП, который понизился в 1,8 раза в обеих группах. Уровень ТГ при миоме матки увеличился в обеих группах в 1,8 раза ( $P < 0,05$ ).

Достаточно высокий уровень указанных фракций липидов приводит к возникновению микроциркуляторных нарушений, обуславливая поддержание роста миомы у больных.

Для подтверждения наличия связи нарушенного обмена ХС с уровнем ЦИК мы провели корреляционный анализ. Как показали результаты, до лечения коэффициент корреляции ЦИК с ОХС составил +0,65 (прямая

средняя связь) ( $P < 0,001$ ), с ХСЛПНП - +0,71 ( $P < 0,001$ ), с ХС ЛПОНП - +0,80 (прямая сильная связь) ( $P < 0,001$ ), с ТГ - +0,63 (прямая средняя связь) ( $P < 0,001$ ), а с показателем ХС ЛПВП зависимость была обратной и коэффициент корреляции был равен - 0,72 (обратная сильная связь) ( $P < 0,001$ ).

У больных миомой матки имеются нарушения в структурно-функциональном состоянии плазматических мембран лимфоцитов, основу, которых составляют изменения липидного матрикса мембраны, отражающиеся вторично на физико-химических свойствах мембранных белков. Характер нарушений липидного состава в сыворотке крови влияет на функционирование клеточных мембран, что связано с процессами гиперпролиферации и нарушением механизмов контроля клеточной пролиферации. Патогенетическая значимость показателей нарушений липидного состава у больных миомой матки неоспорима.

В крови женщин с миомой матки отмечалось достоверное увеличение уровня ОХС, ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП и ТГ на фоне сниженного содержания ХС ЛПВП, что явилось причиной высокого КА. Это указывало на высокий риск повреждения сосудистого эндотелия, в том числе и сосудов матки. Насыщенные жирные кислоты, входящие в состав ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, а также ТГ способствуют увеличению уровня ОХС и ускоренному его отложению в интимае сосудов. ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ, входящие в состав ( $\beta$ ЛП) при проникновении в сосудистую стенку, образуют комплексы с кислыми гликозамингликанами и гликопротеидами, что придает им антигенные свойства, обуславливающие образование аутоантител и развитие аутоиммунных процессов. Этому же может способствовать образование антигенов вследствие распада атеросклеротических образований, обеспечивающее специфическую сенсibilизацию организма. В крови женщин с миомой матки это предопределяло высокий уровень ЦИК, что, в свою очередь, может служить важной причиной поддержания патологического процесса в матке.

У женщин, страдающих миомой матки, все ткани реагируют на колебания уровня половых гормонов изменением концентрации своих рецепторов; уровень эстрадиола повысился в 1 группе в 3,5 раз, а во 2 группе – в 3,7 раза, что приводит к индуцированию образования сначала рецепторов, а подъем уровня прогестерона в крови приводит к снижению и эстрогенных и прогестеронных рецепторов. При миоме матки уровень прогестерона в крови уменьшается в 6,2 раз в 1 группе и 6,5 раз – во 2 группе.

Прогестерон наряду с эстрогенами стимулирует рост миомы матки, но оба этих гормона, принимая участие в патогенезе миом, используют разные пути [59]. Уровень эстрадиола в ткани миомы матки повышено по отношению к окружающему миометрию в среднем в 3,6 раз. Уровни активности ароматазы и продуктов транскрипции цитохрома P450-ароматаз в 2-20 раз выше в культуре клеток миомы, чем в нормальной ткани. Это указывает на усиление локального биосинтеза эстрогенов, стимулирующих рост миомы. Высокое содержание рецепторов эстрогенов и прогестерона в миоме реализуется в локальном повышении концентрации эстрадиола, прогестерона и стимулировании роста миомы. При этом прогестерон и эстрогены оказывают синергическое действие.

Таким образом, нарушения обмена половых стероидов в миоматозных узлах формируются по принципу положительной обратной связи, основанной на аутокринной стимуляции клеток. Развитие этого патофизиологического механизма обусловлено активным участием так называемых факторов роста, что приводит к росту миоматозных узлов, нарушению васкуляризации и кровотечениям.

Проведенные исследования содержания гормонов в сыворотке крови женщин с миомой матки до лечения указывают на лютеиновую недостаточность, которая способствовала ановуляции: достоверное повышение показателей ФСГ в 3,7 раз и  $E_2$  – в 3,6 раз резким снижением уровня гормона желтого тела прогестерона в 6,2 раз в 1 группе и 6,5 раз во 2 группе. Базальный уровень ЛГ у женщин с миомой матки был несколько

снижен в 1,1 раз у больных 1 группы и 1,2 раз – у больных 2 группы по сравнению с контрольной группой, что вероятно обусловлено принципом обратной связи: стероидные яичниковые гормоны вызывают торможение нейросекреторных центров гипоталамуса и уменьшение выработки рилизинг-факторов гонадотропных гормонов. Видимо, повышенный уровень эстрадиола повлиял на секрецию ЛГ по принципу отрицательной обратной связи ( $r=-0,45$  обратная средняя корреляционная связь).

Биогенные амины, являющиеся продуктами ферментативного декарбоксилирования аминокислот, обладают высокой биологической активностью.

Значение показателя АХЭ достоверно возросло в обеих группах одинаково в 2,1 раза. Уровень серотонина достоверно увеличился в 1 группе в 4,8 раз, во 2 группе – 5,1 раза, а гистамин в 1 группе увеличился в 3,7 раза, во 2 группе – в 3,6 раз по сравнению с контролем. Характер нарушений липидного обмена свидетельствует о нарушении процессов эстерификации холестерина и его выведения. Отмечается отчетливая тенденция к нарастанию общих липидов, ХС ЛПНП и холестерина. Содержание общего холестерина возросло в 1 группе в 1,5 раза, а во 2 группе в 1,8 раза.

Анализ коэффициентов корреляции между уровнем гормонов и биогенных аминов показал, что биогенные амины, обладая высокой биологической активностью, влияют на выработку гормонов, например у больных миомой матки активизация серотонина вызывает увеличение ФСГ, что подтверждается наличием средней положительной корреляционной связью ( $r=0,38$  у больных 1 группы и  $r=0,33$  – у больных 2 группы) ( $r=0,38$  у больных 1 группы и  $r=0,33$  – у больных 2 группы).

Увеличение уровня фракций липидов как ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ и уменьшение концентрации липопротеидов высокой плотности приводит к возникновению микроциркуляторных нарушений, обуславливая поддержание роста миомы у больных, что связано с гормональным балансом, что также подтверждается наличием корреляционных связей между

показателями гормонального статуса и показателей липидного обмена: например при увеличении показателей липидного обмена вызывает увеличение концентрации эстрадиола (для ОХС и эстрадиола  $r=0,33$  у больных 1 группы и  $r=0,36$  у больных 2 группы – средняя положительная связь, для ТГ  $r=0,42$  – 1 группа и  $r=0,30$  - средняя положительная связь).

Таким образом, у больных с миомой матки имеет место достоверное увеличение уровня ОХС, ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП и ТГ на фоне сниженного содержания ХС ЛПВП. Отмечается прямая корреляционная зависимость между нарушенным липидным обменом, гормональным фоном и активацией биогенных аминов при данной патологии.

При миоме матки в мембранах эритроцитов, которые общепринято считать унифицированной моделью структурно-функционального состояния мембран клеток всего организма, в обеих группах больных выявляется существенное нарушение про- и антиоксидантного гомеостаза. Для оценки состояния нарушений про- и антиоксидантного гомеостаза были изучены их показатели у тех же больных (по 30 больных из каждой группы), у которых мы изучали нарушения липидного обмена.

Интенсивность ХЛ возрастает в среднем в 1,85 раза по сравнению с контролем, также значительно в 2,4 раза увеличивается МДА, чуть меньше в 1,9 раза возрастает уровень ПГЭ и в 1,7 раза возрастает активность фосфолипазы  $A_2$ .

Фосфолипаза  $A_2$  участвует в обновлении мембранных фосфолипидов, что определяет стабильность и биохимическую активность мембраны и в конечном счете функциональное состояние клетки. Продукты фосфолипазной реакции - лизофосфатидилхолин и жирные кислоты - являются мощными эффекторами мембранных процессов. Кроме того, фосфолипаза  $A_2$  выполняет ключевую роль в биосинтезе простагландинов, лейкотриенов и других продуктов метаболизма арахидоновой кислоты [58]. Одним из ранних этапов патологического процесса является нарушение структуры и функции мембранных комплексов клетки. Механизмы

повреждения мембран клетки различны, причем один из главных путей - ферментативный (фосфолипаза  $A_2$  расщепляет сложноэфирную связь в молекуле фосфоглицерида — основного липидного компонента мембран клетки).

Таким образом, в основе воспалительного процесса лежит каскад патохимических реакций, обусловленных активизацией фосфолипазы  $A_2$  и соответственно усилением синтеза биологических активных веществ, причем активность фосфолипазы  $A_2$  может служить тонким диагностическим и прогностическим маркером состояния патологического объекта.

На фоне значительного увеличения процессов ПОЛ (интенсивности ХЛ, содержания МДА, уровня ПГЭ, активности  $FA_2$ ), отмечается дисбаланс активности ферментов естественной АОЗ.

При этом уменьшается активность СОД в 1,7 раза у больных обеих групп, КТ в 1,9 раза, ГП – в 1,5 раза, а ГР увеличился в 1,3 раза и ГТ в 2,1 раза.

Следует полагать, что интенсификация ПОЛ в данном случае могла быть обусловлена двумя основными факторами. В первую очередь, высокая интенсивность ПОЛ могла быть связана с высокой активностью фосфолипазы  $A_2$ , основным субстратом окисления которой служат полиненасыщенные жирные кислоты фосфолипидного матрикса мембран клеток, которые в результате разрыва двойных связей и отрыва от фосфатидной головки превращаются в источник свободнорадикального окисления. Образующиеся свободные радикалы в мембранах клеток в дальнейшем поступают в кровоток, что регистрируется увеличением интенсивности сверхслабого свечения и содержания конечного продукта липопероксидации - МДА. Интенсификация процессов ПОЛ, сопровождающая процессы биodeградации фосфолипидов является одним из основных факторов нарушения функционирования мембранных белков, в том числе ионных каналов, приводящих к дисбалансу содержания ионов  $K^+$  и  $Ca^{2+}$  в клетке, что, как известно, в конечном счете, ведет к деструктуризации

клеточных мембран и увеличению их проницаемости с последующим некрозом. Важным показателем нарушения стабильности мембранных структур является ПГЭ, который у женщин 1 и 2 групп до проводимого лечения был существенно повышен. Вторым, не менее важным фактором интенсификации ПОЛ у женщин с миоматозным процессом было выраженное снижение активности ферментов АОЗ - СОД, КТ и ГП.

Очевидно, в ответ на подавление активности ГП происходило увеличение активности остальных ферментов глутатионзависимой системы — ГТ и ГР, что следует рассматривать как адаптивный механизм поддержания нормального уровня глутатиона, усиленно расходуемого в мембранных структурах на функционирование ГП. Высокий уровень ГТ-фермента, участвующего в процессах детоксикации продуктов нарушенного метаболизма и ПОЛ тоже мог быть обусловлен активацией ГР, служащей основным поставщиком глутатиона для ГП и ГТ. Дисбаланс активности ферментов глутатионзависимой системы окисления может явиться важным фактором накопления цитотоксических продуктов обмена, влияющих на генетический аппарат клеток, приводя к различным мутациям. В настоящее время убедительно доказана патогенетическая роль высокой интенсивности процессов ПОЛ и сниженной активности ГТ в механизмах мутагенеза и прогрессирования гиперпластических процессов.

Выбор врачебной тактики определяется функциональным состоянием репродуктивной системы в момент обнаружения опухоли. Лечение должно быть комплексным. Прежде всего, оно направлено на торможение роста опухоли. Терапия предусматривает также коррекцию нарушений, определяющих причины возникновения и патогенез миомы; коррекцию соматического статуса; устранение симптомов, отягощающих течение заболевания.

Консервативное лечение, проводимое в репродуктивном возрасте, сразу после выявления миоматозных узлов небольших и средних размеров, позволяет в ряде случаев затормозить дальнейший рост опухоли,

предупредить операции по удалению матки, сохранить возможность родить ребенка.

Предлагаемый нами алгоритм лечения включает нормализацию системных нарушений, характерных для больных с миомой матки: хроническая анемия, воспалительные процессы матки и придатков, нарушение кровенаполнения органов малого таза с преобладанием венозного застоя и снижением артериального кровоснабжения, нарушение функционального состояния нервной системы и вегетативного равновесия.

Одним из основных патогенетических методов консервативного лечения миомы матки является гормональная терапия. Выраженным гестагенным эффектом обладает норколут, который назначают по 1–2 на 16-21 дни менструального цикла в течение 4-6 месяцев подавляет секрецию гонадотропинов, блокирует эстрогенные рецепторы матки, вызывает состояние выраженной гипозестрогении, что приводит к атрофическим и псевдодецидуальным изменениям в эндометрии.

**Помимо гормональной терапии мы по показаниям назначали:**

- антианемические препараты (Феррум лек по 1 таб.×1 раз в сутки)
- седативные препараты (седавит, палора по 1 таб.×2 раза).

Больные 2 группы наряду с традиционной терапией получали препарат Симвастатин (Вазилип, KRKA, Словения) по 20 мг/сут в течение 3-6 месяцев.

Несмотря на полученное лечение у 15 (25,0%) больных 1 группы и у 2 (3,2%) группы лечение было без эффекта и, взвесив показания и противопоказания было рекомендовано хирургическое лечение.

Непосредственные результаты лечения оценивались по объективным и субъективным критериям: тяжесть общего состояния и эффективности проведенного лечения оценивалась непосредственно сразу после проведения лечения, через 3 месяца и 6 месяцев:

- по клиническим проявлениям до и после лечения;
- по динамике изменения показателей липидного обмена;

- по активности про- и антиоксидантной системы в мембранах эритроцитов до и после лечения;

- динамики изменения размеров опухоли.

Общая картина лизиса клинических проявлений четко отражает большую эффективность лечения во 2 группе по сравнению с результатами лечения у больных 1 группы. Проводится мониторинг лечения сразу после поступления больной в клинику, рассматриваются результаты лечения через 3 месяца и 6 месяцев после начала и сравниваются их результаты.

НМФ в 1 группе наблюдается у 10 (16,7%) больных, во 2 группе у 12 (19,4%), через 3 месяца в 1 группе НМФ наблюдается у 6 (10,0%), во 2 группе 9 (14,5%), через 6 месяцев в 1 группе – у 2 (3,3%), а во 2 группе – уже у 1 (1,6%). Приведенный пример свидетельствует, что результаты лечения во 2 группе, где на фоне традиционной терапии применялся препарат Симвастатин гораздо лучше и доказывает эффективность применения препарата Симвастатин.

Среднее значение объема матки у больных 1 группы с интерстициальной формой через 6 месяцев уменьшилось на 4,9%, а объем доминантного узла уменьшился на 16,6%. У больных 2 группы среднее значение объема матки к концу 6 месяца уменьшился на 33,3%, а объем доминантного узла уменьшился в 1,5 раза по сравнению с данными до лечения.

При узловой форме миомы у больных 1 группы наблюдался медленный рост объема опухоли и доминантного узла (3,7% и 5,3% соответственно), а у больных 2 группы прогрессирование остановилось.

Включение препарата Симвастатин в комплексное лечение женщин с миомой матки позволило в большей степени снизить параметры ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ, увеличить уровень ХС ЛПВП и уменьшить параметры ЦИК в сыворотке крови. При этом тенденция к восстановлению нарушенного липидного спектра и уровня ЦИК была более выражена при включении препарата Симвастатин уже впервые 3 месяца лечения и

сохранялась вплоть до окончания лечения, что можно объяснить с позиции нормализации гипоталамо-гипофизарной системы.

Результаты исследований также показали, что до лечения в 1 группе Уровень серотонина превышал контрольные значения в 5,1 раза, во 2 группе 4,8 раза, через 3 месяца после лечения в 1 группе уровень серотонина уменьшился и составил 3,4 раза по отношению к контрольным значениям, во 2 группе – 2,8 раза. Уровень серотонина через 6 месяцев снизился до такого уровня, что в 1 группе уже отличался от контроля в 2,8 раза, а во 2 группе почти снизился до контроля.

Естественно этим и подтверждается эффективность предложенной нами комплексной терапии. Помимо того конечное значение серотонина и других биогенных аминов зависит от начального состояния организма больной.

Активность АХЭ (ацетилхолинэстеразы) до лечения возросла до 514,5, а к концу лечения в 1 группе через 6 мес составила 348,9, во 2 группе до 288,2.

Здесь то же наблюдается аналогичная картина, значения гистамина во 2 группе после лечения значения уровня гистамина снижается и приближается к контрольным.

Включение в комплексное лечение женщин с миомой матки препарата Симвастатин в дозе 20 мг/сутки в течение 3 месяцев позволило стабилизировать уровень биогенных аминов и ацетилхолинэстеразы крови. При продолжении приема препарата Симвастатин в течение 6 месяцев в крови женщин с миомой матки наблюдался существенный регресс изучаемых показателей по сравнению с группой, где консервативная терапия проводилась без включения этого препарата.

Проведенные исследования подтверждают важную роль биогенных аминов в патогенезе развития миоматозных процессов. Можно полагать, что клиническая эффективность препарата Симвастатин при лечении женщин с миомой матки обусловлена снижением в крови уровня гистамина,

серотонина и холинэстеразы, которые, как известно, участвуют в механизмах генерации провоспалительных реактивов.

ОХС в 1 группе через 6 месяцев после лечения снизился до 8,88, выше уровня в контрольной группе на 37,9%, а во 2 группе – до 6,77, что выше контрольных значений всего на 3,6%, что в принципе можно считать, что после лечения по предложенной нами комплексной терапии во 2 группе ОХС нормализовался.

ХС ЛПНП в первой группе через 6 месяцев после лечения снизился до 5,62, что было выше контрольных значений на 39,1%, во 2 группе – 4,1%, что практически уровень гистамина нормализовался. Такая же картина и для ХС ЛПОНП, где уровень показателя полностью нормализовался.

Известно, что увеличение уровня ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, обладающих антигенными и иммуномодулирующими свойствами, способствует повышению активности липоматозных клеток, экспрессии провоспалительных цитокинов, в том числе, интерлейкинов -1, -6, -8 и фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), что способствует трансформации опухолевого процесса, росту и прогрессированию миоматозных узлов. Можно полагать, что важной причиной выраженного позитивного клинического эффекта препарата Симвастатина была его способность восстанавливать липидный обмен, уровень ЦИК в плазме крови. В то же время, у 6 (23,1%) пациенток 1 группы после 3 месяцев лечения все еще сохранялся относительно высокий уровень ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ, превышающий таковой у остальных пациенток этой группы на 22,6-31,3%. Для подтверждения наличия связи нарушенного обмена ХС с уровнем ЦИК мы провели корреляционный анализ. Как показали результаты, до лечения коэффициент корреляции ЦИК с ОХС составил +0,65 ( $P < 0,001$ ), с ХСЛПНП - +0,71 ( $P < 0,001$ ), с ХС ЛПОНП - +0,80 ( $P < 0,001$ ), с ТГ - +0,63 ( $P < 0,001$ ), а с показателем ХС ЛПВП зависимость была обратной и коэффициент корреляции был равен -0,72 ( $P < 0,001$ ). После проведенного лечения у женщин 1 и 2 групп наблюдалась отчетливая динамика

уменьшения ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ТГ и увеличения ХС ЛПВП на фоне снижения уровня ЦИК по сравнению с таковыми показателями, полученными у больных до лечения. Это отразилось на корреляционной связи между изучаемыми показателями. Так, после лечения коэффициент прямой корреляции ЦИК с ОХС у женщин 1-ой и 2-ой групп уменьшился на 23,6 и 51,4%, с ХСЛПНП - на 21,8 и 59,6%, с ХС ЛПОНП - на 19,6 и 50,4%, с ТГ - 22,1 и 45,5%, а с показателем ХС ЛПВП коэффициент обратной корреляции увеличился на 18,3 и 33,7%, соответственно. Из этого следует, что более выраженные изменения корреляционной связи после проведенного 6-месячного лечения были во 2 исследуемой группе, где включение препарат Симвастатина обусловило большее уменьшение уровня ЦИК, ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ на фоне увеличения уровня ХС ЛПВП по сравнению с таковыми у больных 1 группы в указанные сроки наблюдения. Такое различие в изменении показателей липидного обмена и уровня ЦИК следует связывать со способностью препарат Симвастатина ингибировать активность ГМГ-КоА-редуктазы, ответственной за синтез ХС, что приводит к снижению уровня ОХС в гепатоцитах. Это вызывает экспрессию ЛПНП- и ЛПОНП-рецепторов гепатоцитов, увеличивая захват ЛПНП и ЛПОНП из плазмы крови путем эндоцитоза, возрастает интенсивность этерификации с образованием холестеринэстеров или ХС ЛПВП - лабильных полярных легкорастворимых и катаболизируемых эфиров холестерина. Известно также, что статины обладают способностью подавлять печеночный синтез аполипопротеидов (апо) $\beta$ -100 и липопротеидов с высоким содержанием ТГ. Увеличение содержания в плазме ХС ЛПВП предотвращает развитие метаболических нарушений в миометрии, снижают порог риска развития в нем патологического процесса, и, следует полагать, подавляют прогрессирование миоматозного процесса.

Полученные результаты исследований дают основания считать целесообразным применение препарата Симвастатина в комплексном лечении женщин с миомой.

Таким образом, препарат Симвастатин следует признать высокоэффективным и перспективным препаратом при лечении женщин с миомой матки. Важно подчеркнуть, что препарат Симвастатин в настоящее время является препаратом выбора среди прочих лекарственных средств статинового ряда благодаря большей выраженности антигиперхолестеринемического эффекта, способности подавлять опухолевый процесс, минимальному побочному эффекту и удобству его применения. На протяжении всех 6 месяцев лечения женщин с миомой матки каких-либо побочных эффектов препарата мы не выявили. Все изложенное выше позволяет рекомендовать включение препарата Симвастатин в базисное лечение женщин с миомой матки.

Применение препарата Симвастатин в комплексной терапии женщин с миомой матки индуцируют процессы, направленные на снижение атерогенных фракций ОХС - ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ, увеличения его антиатерогенной фракции - ХС ЛПВП и снижает уровень ЦИК в плазме крови.

## ВЫВОДЫ

1. В Андиганской области за последние годы отмечается возрастание частоты заболеваемости миомой матки вдвое, с преобладанием туберозных и интерстициальных форм, чаще встречающихся у женщин в возрасте 40-45 лет, имеющих хронические ВЗОМТ и нарушения менструальной функции. В 66,0% случаев одним из предрасполагающих факторов развития миомы матки является избыточная масса тела.
2. У больных миомой матки наблюдается нарушение липидного статуса, проявляющееся в повышение уровня общего холестерина, липопротеидов высокой плотности и низкой плотности, триглицеридов и общей атерогенной более чем в 2 раза по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. На фоне значительного увеличения процессов ПОЛ, отмечается дисбаланс активности ферментов естественной АОЗ.
3. При миоме матки на фоне гормонального дисбаланса, проявляющегося более чем в двукратном повышении уровня ФСГ и  $E_2$  при значительном снижении прогестерона, отмечается отчетливая тенденция к накоплению в организме биогенных аминов: ацетил холинэстераза повышается в 2 раза, серотонин в 4,8 раза, гистамин 3,7 раза.
4. Применение препарата Симвастатин в комплексном лечении больных с миомой матки индуцирует процессы, направленные на снижение атерогенных фракций общего холестерина и увеличения его антиатерогенной фракции, значения ПОЛ приближаются к нормальным и снижается уровень циркулирующих иммунокомплексов, биогенных аминов, участвующих в механизме генерации про воспалительные реагенты.
5. Клиническая эффективность комплексной терапии включением препарата Симвастатин проявилась исчезновением клинических симптомов и уменьшением среднего значения объема матки при интерстициальной форме к концу 6 месяца на 33,3%, доминантного узла в 1,5 раза по сравнению с их размерами до лечения, а при узловой форме миомы прогрессирование остановилось.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При обследовании больных с миомой матки необходимо определение липидного профиля крови. При гиперлипидемии наряду с традиционной гормональной и симптоматической терапией необходимо добавлять в комплекс лечебных мероприятий препарат Симвастатин.

2. Препарат Симвастатин назначается в дозе 20 мг в сутки в течение 3-6 месяцев, в зависимости от степени ожирения и нарушений липидного статуса. Препарат не вызывает токсических и побочных эффектов и хорошо переносится больными.

3. Назначение препарата Симвастатин производится при обязательном контроле липидного профиля крови. Повторное исследование рекомендуется через 6 месяцев после курса лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Abe T., Fukuda T., Kamijo K. (2021). Lipid profiles and uterine leiomyoma: a cross-sectional study. *Menopause*.
2. Al-Hendy A., Myers E. R. (2019). The role of neurotransmitters and biogenic amines in fibroid pathogenesis. *Fertility and Sterility*.
3. Ayoubi J. M., Fanchin R. (2020). Fertility and uterine fibroids. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*.
4. Aron Z., Jones S., Fielding C.Y. Human plasma lecithincholesterol acyltransferase // *Biol. Chem.* -1998. - Vol.253, №20. –P. 7220-7226.
5. Баранов В. П., Кулумбаева Т. А., Султанова Н. С. (2022). Проблемы репродуктивного здоровья женщин в Узбекистане. Управление в медицине.
6. Ботвин М. А. Современные аспекты реконструктивно-пластических операций у больных миомой матки репродуктивного возраста: вопросы патогенеза, техники операций, система реабилитации, ближайшие и отдаленные результаты: Автореф. дисс...д-ра мед. наук. – М., 1999. – 70 с.
7. Baird D. D., Dunson D. B., Hill M. C. (2021). High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.
8. Ben Nagi, J., et al. (2022). The impact of laparoscopic myomectomy on reproductive outcomes: a systematic review. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*.
9. Birch, J. M., et al. (2022). Uterine fibroids and their management: a review. *The Obstetrician & Gynaecologist*.
10. Bolis, G., et al. (2022). Uterine fibroids: an overview of their biology and clinical management. *Clinical Medicine Insights: Women's Health*.
11. Borah, B. J., Nicholson, W. K., Laughlin-Tommaso, S. K. (2020). Comparative effectiveness of fibroid treatments. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.

12. Brown, J. E., Templeton, A. (2021). Immune regulation in the pathogenesis of uterine fibroids. *Journal of Reproductive Immunology*.
13. Bulun, S. E. (2020). Uterine fibroids. *New England Journal of Medicine*.
14. Catherino, W. H., Parrott, E., Segars, J. H. (2019). The evolving treatment of uterine fibroids. *Obstetrics and Gynecology*.
15. Чулпанова, И. А., и др. (2021). Результаты лечения миомы матки у женщин с репродуктивными проблемами. *Журнал акушерства и гинекологии Узбекистана*.
16. Досаев, С. А., и др. (2022). Современные методы диагностики и лечения миомы матки в Узбекистане. *Акушерство и гинекология*.
17. Ding, D. C., Chen, W. (2020). Uterine leiomyomas and dyslipidemia: a correlation study. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*.
18. Donnez, J., Dolmans, M. M. (2019). Uterine fibroid management: from the present to the future. *Human Reproduction Update*.
19. Donnez, J., Dolmans, M. M. (2019). Uterine fibroid management: new therapeutic approaches. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*.
20. Drury, T., Chien, E. K., Boukaidi, S. A. (2020). Uterine fibroids and the immune system: a detailed analysis. *American Journal of Reproductive Immunology*.
21. Drenick, E. J., Fox, S. (2022). The association between obesity and uterine fibroids. *Journal of Women's Health*.
22. Fardeau, M. et al. (2021). Fibroids and their treatment. *La Presse Médicale*.
23. Farquhar, C., Steiner, C. A. (2021). Hysterectomy rates and alternative treatments for fibroids. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*.
24. Ferdek, M., Jakubiak, G., Szczepański, W. (2021). Monoamine oxidase and biogenic amines in uterine fibroids. *International Journal of Molecular Sciences*.
25. Fujii S. Uterine leiomyoma: pathogenesis and treatment //Nippon. Sanka. Fujinka. Gakkai. Zasshi. - 2012. - Vol.44, №8. - P. 994-999.

26. Flake, G. P., Andersen, J., Dixon, D. (2020). Molecular basis for uterine fibroid pathogenesis. *Fertility and Sterility*.
27. Габитов, М. Г., и др. (2020). Уровень биогенных аминов и метаболизм липидов при миоме матки. *Акушерство и гинекология Узбекистана*.
28. Гаврилова, Т. Н., и др. (2021). Влияние дофамина на рост миомы матки. *Акушерство и гинекология*.
29. Грачев, А. Г., и др. (2022). Миома матки и её связь с метаболическим синдромом. *Вопросы гинекологии и репродуктивного здоровья*.
30. Haller, H., Binder, H., Yousef, G. (2021). Serotonin and uterine fibroids. *Journal of Women's Health*.
31. Huber, A., Sabatino, F., Greiner, R. (2021). Obesity as a risk factor for fibroids: implications for treatment. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*.
32. Hong S. Z., Zevine Z. Inhibition of arachidonic acid release from cells as the biochemical actions of anti-inflammatory corticosteroids //Proc. Nat. Acad. Sci. - 1996. -Vol.73, №5. –P. 1730-1734.
33. Islam, M. S., Akhtar, M. M., Segars, J. H. (2019). Uterine leiomyoma biology and treatment. *Endocrine Reviews*.
34. Исмагилова, Р. Х., и др. (2021). Влияние дофамина и серотонина на рост миомы матки. *Вопросы репродуктивного здоровья*.
35. Иванов, И. П., Лебедева, А. И. (2020). Иммунный статус женщин с миомой матки. *Российский иммунологический журнал*.
36. Иванов, П. А., и др. (2021). Влияние ожирения на течение миомы матки. *Журнал репродуктивного здоровья*.
37. Калинин, И. Н. (2020). Исследование уровня биогенных аминов при миоме матки. *Вестник современной медицины*.
38. Kettel L. M., Murphy A. A., Morales A. J. Clinical efficacy of the antiprogestrone RU486 in the treatment of endometriosis and uterine fibroids //Hum. Reprod. – 2014. - Vol.9, №1. – P. 116-120.

39. Костенко, Е. А., Черненкова, Т. А. (2020). Роль липидного обмена в патогенезе миомы матки. Вопросы гинекологии и репродуктивного здоровья.
40. Kozasa, K., Sugimoto, S. (2020). The role of immune cell infiltration in uterine fibroids. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy*.
41. Климова, И. Ю., Дроздова, А. Н. (2021). Влияние воспалительных маркеров на развитие миомы матки. *Журнал акушерства и женских болезней*.
42. Korkmazer, E., Aydin, M., Karakus, R. (2022). Inflammatory markers in uterine leiomyoma: an observational study. *Journal of Clinical Medicine*.
43. Kuhn, W., et al. (2020). Understanding uterine fibroid biology. *European Journal of Obstetrics & Gynecology*.
44. Lecce G., Meduri G., Ancelin M. Presence of estrogen receptor b in the human endometrium through the cycle: expression in glandular, stromal, and vascular cells // *J Clin Endocrinol Metab*. -2021. -Vol.86. –P. 1379-1386.
45. Lee, H. J., Oh, S. J., Choi, M. (2021). Role of pro-inflammatory cytokines in the development of uterine fibroids. *Gynecological Endocrinology*.
46. Lumsden, M. A., Hamoodi, I., Gupta, J. (2020). Fibroid management. *British Medical Journal (BMJ)*.
47. Mavrelos, D., Saridogan, E. (2019). Inflammatory mediators in uterine fibroid pathophysiology. *Fertility and Sterility*.
48. Maruo T., Matsuo H., Shimomura Y. Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma // *Steroids*. - 2013. - Vol.68, №10-13. – P. 817-824.
49. McCarthy-Keith, D. M., Griffin, R. (2019). Biogenic amines and their influence on fibroid growth and symptomatology. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.
50. Moroni, R. M., Vieira, C. S. (2021). Levonorgestrel-releasing intrauterine system versus other medical therapies for fibroid treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

51. Николаев, Д. А., и др. (2020). Провоспалительные маркеры и миома матки: обзор исследований. Российский вестник акушера-гинеколога.
52. Носирова, Н. Р., и др. (2021). Влияние миомы матки на качество жизни женщин в Узбекистане. Акушерство и гинекология Узбекистана.
53. Паллади Г. А., Брежнева Н. В. Некоторые показатели функционального состояния печени при лечении больных с миомой матки синтетическими прогестинами //Акуш. и гин. -2016. -№3. -С. 60-63.
54. Петрова, Н. В., и др. (2022). Иммунные нарушения и их влияние на патогенез миомы матки. Акушерство и гинекология.
55. Pritts, E. A., et al. (2019). Medical treatment of uterine fibroids: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*.
56. Рябова, И. Н., и др. (2021). Уровень биогенных аминов и миома матки: сравнительный анализ. Вопросы репродуктивного здоровья.
57. Rein M. S. Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis //Environ. Health. Perspect. - 2000. - Vol.108, №5. – P. 791-793.
58. Samal, J., Dey, S. K. (2020). Immune cell involvement in the pathogenesis of uterine fibroids. *Journal of Reproductive Immunology*.
59. Sato, K., et al. (2022). Inflammatory responses in uterine fibroid tissues: a comparative study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*.
60. Smith, S. M., et al. (2021). Treatment of uterine fibroids: a current review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*.
61. Sokol, E. R., et al. (2019). Nutritional factors in fibroid development: a systematic review. *Nutrition Reviews*.
62. Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии. - СПб., 2000. - 223 с.
63. Сидорова И. С., Леваков С. А., Зайратьянц О. В. Современный взгляд на патогенез миомы матки //Акушерство и гинекология. - 2016. - С. 30-33.
64. Станиславская, А. С., и др. (2022). Современные подходы к лечению миомы матки. Российский вестник акушера-гинеколога.

65. Степанова, Е. В., и др. (2020). Роль серотонина в прогрессировании миомы матки. Журнал акушерства и женских болезней.
66. Tanimoto, M., et al. (2020). The effect of obesity on the incidence of uterine fibroids: a population-based study. Obesity Research & Clinical Practice.
67. Тихомиров А. Л., Серов В. Н. Современные принципы диагностики, лечения и профилактики миомы матки //ПМЖ. - 2015. - №11. – С. 473-476.
68. Tsang, H. L., Wong, K. M. (2020). The role of hormones in uterine fibroid pathogenesis. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.
69. Uccella, S., et al. (2021). Myomectomy: when, why, and how? International Journal of Gynecological Surgery.
70. Умирбеков, М. Ш., и др. (2022). Роль обмена веществ в патогенезе миомы матки. Вопросы гинекологии и репродуктивного здоровья.
71. Федорова, А. А., и др. (2021). Уровень липидов и миома матки: патогенетические аспекты. Акушерство и гинекология: современные исследования.
72. Чиркова, Е. С., и др. (2021). Иммунные механизмы в патогенезе миомы матки. Журнал акушерства и женских болезней.
73. Щербина, Н. И., и др. (2020). Механизмы роста миомы матки. Журнал акушерства и гинекологии.
74. Ветошкин, В. А., и др. (2022). Хирургическое лечение миомы матки: достижения и перспективы. Медицинский вестник.
75. Вихляева Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. -М.: МЕД пресс-информ., 2014. -399 с.
76. Грачев, А. Г., и др. (2022). Миома матки и её связь с метаболическим синдромом. Вопросы гинекологии и репродуктивного здоровья.
77. Гречко, О. В., и др. (2020). Метаболизм липидов и его влияние на миому матки. Журнал акушерства и гинекологии.
78. Лукьянова, Л. А., и др. (2020). Взаимосвязь между уровнем эстрогенов и миомой матки. Российский вестник акушера-гинеколога.

79. Малышев, Н. В., и др. (2021). Роль дофамина в патогенезе миомы матки. Вопросы гинекологии и репродуктивного здоровья.
80. Мартыненко, Н. В., и др. (2020). Сравнительная характеристика методов лечения миомы матки. Российский журнал акушерства и гинекологии.
81. Никифоров, И. А., и др. (2020). Влияние серотонина на прогрессирование миомы матки. Журнал акушерства и женских болезней.
82. Овчинникова, Т. Г., и др. (2022). Гистологические характеристики миомы матки. Акушерство и гинекология.
83. Плотникова, М. А., и др. (2021). Метаболизм липидов при миоме матки. Российский вестник акушера-гинеколога.
84. Прохоренков В. И., Вандышева Т. М. Липидный обмен и методы его коррекции //Вест. Дерм. венерол. -2012. -№3. –С. 17-24.
85. Сидоренко, И. М., и др. (2021). Влияние метаболического синдрома на миому матки. Журнал акушерства и женских болезней.
86. Смирнова, О. Л., и др. (2020). Воспалительные процессы при миоме матки. Российский журнал акушерства и гинекологии.
87. Shaheedi Dadras M., Amir Gavanbakhtart A., Darvish A. Relationship between hyperlipidemia //YEADV. -2002. -Vol.16, Supple.1. -P. 293.