

УДК 618.14-006.36-08(075.8)
DOI 10.34014/2227-1848-2022-3-61-72

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ГОМОЦИСТЕИНА У ЖЕНЩИН С СИМПТОМНОЙ МИОМОЙ МАТКИ

Ю.Д. Сидорова, Л.Ю. Давидян, А.Ю. Богдасаров

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Миома матки считается одной из наиболее распространенных доброкачественных опухолей репродуктивной системы. Это заболевание занимает второе место (20–50 %) в структуре причин госпитализации в гинекологические стационары.

Цель исследования. Оценить влияние уровня гомоцистеина на клиническое течение миомы матки. Материалы и методы. В исследовании приняли участие 112 женщин: 60 чел. с миомой матки и 52 чел. без миомы матки. Используются общеклинические, биохимические, ультразвуковые и медико-статистические методы исследования. Математическая обработка материала произведена в соответствии с рекомендациями Т. Ланг, Д. Альтман (2014). Анализ количественных данных на нормальность распределения проведен с помощью критерия Шапиро – Уилка.

Результаты. Нормальный уровень гомоцистеина (ГЦ) выявлен у 80,7 (5,5) % пациенток без миомы матки, что статистически значимо больше, чем в группе женщин с миомой матки – 38,3 (6,3) % ($p < 0,001$). Уровень ГЦ находился на верхней границе нормы у 33,3 (6,1) % женщин основной группы и 15,3 (5,0) % женщин группы сравнения. Превышение нормальных значений установлено у 25,0 (5,6) % женщин основной группы и только у одной из группы сравнения ($p < 0,001$). На фоне предлагаемого дополнения к терапии миомы матки у 61,6 (6,3) % пациенток состояние миома-тозных узлов стабилизировалось и в течение года не было выявлено прогрессирования клинической картины миомы матки. До проведения комплексной терапии показания к проведению оперативного лечения были у 25,0 (5,6) % пациенток с миомой матки. Через год комплексной терапии показания к хирургическому лечению миомы матки сохранились только у 6,6 (3,3) % женщин, что статистически значимо меньше, чем до назначаемого лечения ($p = 0,005$).

Выводы. У женщин с миомой матки имеют место множественные генитальные и соматические патологии, способствующие повышению уровня ГЦ и развитию миомы матки.

Применение дополнительно к клиническому протоколу лечения миомы матки препаратов фолиевой кислоты и витаминов группы В позволило стабилизировать состояние миома-тозных узлов и снизить необходимость хирургического лечения в 4 раза.

Ключевые слова: гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, миома матки, метаболические нарушения, эндокринная гинекология.

Введение. Исследования, подтверждающие взаимосвязь повышенного содержания гомоцистеина (ГЦ) с патологическими состояниями человека (сердечно-сосудистые заболевания, осложнения беременности, нервно-психические расстройства, метаболические нарушения, ожирение, эндокринопатии), появились только в последние десятилетия. Проблема гипергомоцистеинемии (ГГЦ) остается не полностью решенной и заслуживает внимания клиницистов и исследователей.

В большинстве публикаций ГГЦ исследуется в рамках патогенеза и клиники сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний, ведущих к нарушению функции печени, генетических дефектов ферментов, участвующих

в каскаде превращения фолиевой кислоты. И только совсем недавно повышенное содержание ГЦ стало рассматриваться в качестве маркера преэклампсии беременных, аномалий развития плода на стадии предгравидарной подготовки и послеоперационных тромбозов, в т.ч. после операций на репродуктивных органах [1, 2].

Появились исследования, доказывающие прямую связь уровня ГЦ с состоянием женской репродуктивной системы, в частности с овуляторной способностью женщины, а также участие ГЦ в патогенезе доброкачественных заболеваний, развитии патологических состояний во время беременности и родоразрешения [2, 3, 5].

Детальное изучение проблемы повышенного содержания ГЦ у женщин может помочь в решении ряда вопросов, среди которых – участие ГЦ в патогенезе гинекологических заболеваний и формировании нарушений репродуктивной функции.

У здоровых людей существует значимая корреляция между концентрациями гомоцистеина и креатинина в плазме крови. Влияние половых гормонов на уровень ГЦ остается неопределенным [6]. Концентрация ГЦ в плазме крови во время беременности снижается на 30–50 % и возвращается к норме в течение 2–4 дней после родов, при этом изначально высокий уровень ГЦ будет повышен и во время беременности [3, 5, 7]. Показано влияние на метаболизм ГЦ экзогенных эстрогенов. Так, искусственное лечение эстрогенами женщин в постменопаузе значительно снижает общий уровень ГЦ [8]. Доказательства модуляции уровня ГЦ половыми стероидами получены в исследованиях, показывающих, что уровень кислоты значительно ниже в лютеиновой фазе, чем в фолликулярной фазе нормоовуляторного цикла [9].

Установлено, что стимуляция яичников приводит к снижению уровня ГЦ и кобаламина в крови. Доказано, что стимуляция яичников нарушает биомаркеры крови и фолликулярной жидкости гомоцистеинового пути [8]. Добавление фолиевой кислоты, скорее всего, защищает фолликулярный рост от вредного воздействия высоких уровней гомоцистеина путем реметилирования кислоты в метионин.

Высокие уровни фолатов в фолликулярной жидкости могут оказывать влияние на синтез половых гормонов в яичниках [9], что может служить причиной гормонального дисбаланса и, как следствие, развития гиперпластических состояний в органах-мишенях репродуктивной системы.

Основной механизм действия ГЦ – повреждение эндотелия сосудов [10]. Исследования, проведенные на группе добровольцев, подтвердили, что ГЦ может привести к эндотелиальной дисфункции через накопление асимметричного диметиларгинина [3, 5, 11]. Что касается акушерства и патологии эндотелия, то имеются единичные работы, указы-

вающие на возможный вариант патогенеза нефропатии, ассоциированного с ГЦ [12].

Ряд соматических патологий также меняют фолатный обмен, что значительно влияет на концентрацию ГЦ в крови [13]. В частности, при сахарном диабете как 1-го, так и 2-го типов повышение уровня ГЦ в крови является фактором риска поражения сердечно-сосудистой системы, особенно если при данном заболевании активно развивается диабетическая нефропатия, что и ведет к формированию ГЦ [13].

При этом у большинства пациентов, страдающих диабетом, независимо от формы, на ранних стадиях без формирования нефропатии развивается гиперфльтрация, повышение почечного клиренса, что ведет, наоборот, к снижению концентрации ГЦ [14]. У многих женщин с метаболическим синдромом, у которых индекс массы тела превышал 32 кг/м² (ожирение 2-й степени и более), имеется неалкогольная жировая болезнь печени, которая замедляет процессы обмена веществ, в т.ч. усиливает накопление ГЦ [15].

Отмечено, что у женщин с ГЦ снижается частота овуляции, а вероятность потери беременности во втором или третьем триместре увеличивается по сравнению с контролем и группой, получающей лечение. Тем самым показано, что женщины с метаболическим синдромом, синдромом поликистозных яичников, ГЦ чаще страдают привычным невынашиванием беременности и снижением овуляции, а сам метаболический синдром является следствием дефекта овуляции, зачатия, беременности, потери беременности и живорождения. Таким образом, перечисленные состояния взаимозаменяемо приводят к дефектам в работе репродуктивной и эндокринной систем [16].

На данный момент имеются исследования, в которых показана отрицательная линейная связь между уровнем ГЦ в плазме и показателями креатинина и СКФ [17]. ГЦ возникает при СКФ около 60 мл/мин, а вероятность развития ГЦ при терминальной стадии почечной недостаточности составляет 85–100 % [18]. Доказана связь ГЦ с развитием гипотиреоза. Низкий уровень гормонов щитовидной железы, возможно, снижает СКФ, что обу-

словливает увеличение уровней креатинина и гомоцистеина даже у эутиреоидных субъектов с нормальными гормональными показателями, что также приводит к ГГЦ [13]. Принято считать, что в основе патофизиологических механизмов миомы матки лежит локальное нарушение тканевого гомеостаза в результате действия различных внешних факторов [19].

Таким образом, несмотря на широкую распространенность миомы матки, на сегодняшний день многие вопросы патогенеза и клинического течения данного заболевания продолжают оставаться нерешенными. В связи с чем остаются актуальными исследования, направленные на объяснение путей развития опухоли и вариантов его профилактики.

Цель исследования. Оценить влияние уровня гомоцистеина на клиническое течение миомы матки.

Задачи исследования:

1. Выделить группы сравнения женщин с миомой матки, оценив их репродуктивный анамнез, соматический и гинекологический статус.
2. Провести сравнительную оценку клинических и ультразвуковых показателей миомы матки после проведения комплексного консервативного лечения опухоли, включающего индивидуальную коррекцию уровня гомоцистеина.

Материалы и методы. Проведено клиническое обследование 112 женщин репродуктивного возраста, наблюдавшихся амбулаторно в женской консультации ГУЗ «Городская больница № 2» г. Ульяновска в период 2020–2021 гг.

Основную группу составили 60 женщин с верифицированным диагнозом миомы матки. У 22 (36,6 %) из них миома матки была диагностирована ранее, у 38 (63,4 %) чел. – выявлена впервые, при обращении за медицинской помощью.

В группу сравнения вошли 52 женщины репродуктивного возраста без миомы матки. Средний возраст женщин основной группы составил 42,1 (0,5) года, группы сравнения – 41,8 (0,6) года ($p=0,701$). Группы формировались по принципу «случай-контроль».

В исследование не были включены женщины с пороками развития матки, онкологическими заболеваниями, генетически обусловленными коагулопатиями и инфекционными заболеваниями, в т.ч. передающимися половым путем.

Для определения уровня ГЦ амбулаторно при первом обращении женщины за медицинской помощью и дважды с интервалом в 1 мес. в динамике получаемой терапии проводился забор венозной крови. Кровь забиралась натощак из локтевой вены в утренние часы (8–10 ч). Уровень ГЦ определялся методом жидкостной хроматографии по А.А. Дутову (2016). Результат пересчитывался в мкмоль/л. Нормой ГЦ считались показатели в пределах 4,6–12,4 мкмоль/л. Лабораторные исследования проводились на базе частных медицинских центров «Академия» (Ульяновск) и «Инвитро» (Ульяновск), а также лаборатории Hellix (Ульяновск).

Исследование органов малого таза осуществлялось с применением ультразвуковой системы экспертного класса Toshiba Aplio XG (SSA-790A) (Toshiba, Япония) на базе МЦ «Академия», Sonoscape ssi 6000 (SonoScape Company Limited, Китай) в условиях женской консультации городской больницы № 2. Использование указанной системы позволило осуществлять методики визуализации с контрастным усилением VRI (Vascular Recognition Imaging), MFI (Micro Flow Imaging), RSI (Rate Subtraction Imaging) для проведения ангиографии и исследования перфузии в реальном времени, проводить контрастную эхографию (Contrast Harmonic Imaging), трехмерную реконструкцию (Fusion 3D-слияние) – комбинацию трехмерных данных в серой шкале и цветовом доплеровском картировании с визуализацией взаимоотношения сосудистых структур и окружающих миоматозных узлов – для оценки состояния миометрия и характера миоматозных узлов.

Полученные при проведении исследований результаты статистически обрабатывались с использованием стандартного программного пакета Statistica версии 6.0 (рус.) как наиболее адаптированного для обработки результатов, полученных при проведении ме-

дицинских исследований. Описание результатов проводилось с использованием расчета среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD). Сравнение качественных показателей осуществлялось в относительных величинах (%). Статистическая значимость различий оценивалась с приме-

нием t-критерия Стьюдента для независимых выборок ($p < 0,05$ – критический уровень значимости различий).

Результаты и обсуждение. Для определения роли ГЦ в характере и клиническом течении миомы матки у всех женщин было проведено определение уровня ГЦ (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Распределение женщин сравниваемых групп по уровню гомоцистеина (абс., M (SD))

Distribution of women in the compared groups by homocysteine level (abs., M (SD))

Градация уровня гомоцистеина, мкмоль/л Homocysteine level, mmol/L	Основная группа (n=60) Main group (n=60)	Группа сравнения (n=52) Comparison group (n=52)	P
Пониженный (<4,44) Reduced (<4.44)	2 3,3 (2,3)	1 1,9 (1,9)	0,639
Нормальный (4,44–13,56) Normal (4.44–13.56)	23 38,3 (6,3)	42 80,7 (5,5)	<0,001
Повышенный (13,57–14,0) Increased (13.56–14.0)	20 33,3 (6,1)	8 15,3 (5,0)	0,024
Высокий (>14,1) High (>14.1)	15 25,0 (5,6)	1 1,9 (1,9)	<0,001

Примечание. P – показатель статистической значимости различий данных сравниваемых групп.

Note. P indicates the statistical significance of differences between the compared groups.

У 58,3 % пациенток с миомой матки регистрировался повышенный и высокий уровень ГЦ, тогда как у женщин без миомы матки в 80,7 % случаев уровень ГЦ находился в пределах нормы, в 15,3 % – на верхней границе

нормы и только у одной женщины превышал нормальные значения.

Распределение женщин сравниваемых групп по структуре соматической патологии представлено в табл. 2.

Таблица 2
Table 2

Структура сопутствующей соматической патологии в исследуемых группах женщин (абс., M (SD))

Structure of concomitant somatic pathology in the study groups (abs., M(SD))

Патология Pathology	Основная группа (n=60) Main group (n=60)	Группа сравнения (n=52) Comparison group (n=52)	P
Заболевания сердечно-сосудистой системы Cardiovascular diseases	12 20 (5,2)	3 5,8 (3,2)	0,021
Вирусные гепатиты Viral hepatitis	4 6,7 (3,2)	1 1,9 (1,9)	0,199

Патология Pathology	Основная группа (n=60) Main group (n=60)	Группа сравнения (n=52) Comparison group (n=52)	p
Эндокринопатии, в т.ч. заболевания щитовидной железы различной этиологии Endocrinopathies, incl. thyroid disorders of various origin	10 16,7 (4,9)	4 7,7 (3,7)	0,145
Гиперпролактинемия Hyperprolactinemia	4 6,7 (3,2)	-	-
Ожирение 1–2-й степени Obesity (1–2 degree)	4 6,7 (3,2)	5 9,6 (4,1)	0,578
Варикозное расширение вен нижних конечностей без язвы или воспаления Varicose veins of the lower extremities without ulcers or inflammation	4 6,7 (3,2)	6 11,5 (4,5)	0,386
Железодефицитная анемия неуточненная Iron deficiency anemia, unspecified	2 3,3 (2,3)	1 1,9 (1,9)	0,639
Отсутствие соматических заболеваний There were no somatic diseases	36 60,0 (6,4)	41 78,8 (5,7)	0,03

Различия между группами были выявлены только по одной соматической патологии: женщины с миомой матки статистически значимо чаще страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в частности артериальной гипертензией, по поводу которой получали системное лечение у терапевта, что

в целом укладывается в представления о действии на организм повышенных уровней гомоцистеина. Таких пациенток в основной группе было 20 %, в группе сравнения – 3,2 %.

Сравнительная характеристика групп женщин по данным репродуктивного анамнеза приведена в табл. 3.

Таблица 3
Table 3

Репродуктивный анамнез женщин сравниваемых групп (абс., M (SD))

Reproductive anamnesis of women in the study groups (abs., M (SD))

Исходы предыдущих беременностей Previous pregnancy outcomes	Основная группа (n=60) Main group (n=60)	Группа сравнения (n=52) Comparison group (n=52)	p
Физиологические роды доношенным плодом Physiological delivery (mature fetus)	30 50,0 (6,5)	38 73,1 (6,2)	0,019
Оперативные роды (кесарево сечение) по показаниям Operative delivery (cesarean section) as medically indicated	10 16,7 (4,9)	5 9,6 (4,1)	0,268
Преждевременные роды (22–36 нед.) Premature birth (22–36 weeks)	4 6,7 (3,2)	-	-
Поздние выкидыши (12–21 нед.) Late miscarriage (12–21 weeks of pregnancy)	4 6,7 (3,2)	-	-

Исходы предыдущих беременностей Previous pregnancy outcomes	Основная группа (n=60) Main group (n=60)	Группа сравнения (n=52) Comparison group (n=52)	p
Артифициальный аборт Artificial abortion	32 51,7 (6,5)	31 59,6 (6,8)	0,402
Замершая в I триместре беременность 1 st trimester silent miscarriage	16 26,7 (5,7)	4 7,6 (3,7)	0,005
Аntenатальная гибель плода Intrauterine fetal death	2 3,3 (2,3)	-	-
Привычное невынашивание (более 2 выкидышей в ранние сроки) Habitual miscarriage (>2 early miscarriages)	4 6,7 (3,2)	-	-

Анализ исходов беременностей позволил установить, что физиологические роды доношенным плодом у пациенток основной группы регистрировались статистически значимо реже, чем в группе сравнения (50,0 % и 73,1 % соответственно, $p=0,019$). Такие исходы беременности, как преждевременные роды и поздние самопроизвольные выкидыши, имели место только у женщин с миомой матки. На антенатальную гибель плода в анамнезе, привычное невынашивание беременности также указывали только женщины основной группы. Следует отметить, что все перечисленные состояния сопровождались внутриматочными вмешательствами, что могло способствовать или предшествовать развитию миомы матки.

При сравнении групп женщин по перенесенной гинекологической патологии, выявленной в процессе их обследования (табл. 4), было установлено, что 90 % женщин основной группы в анамнезе имели ряд гинекологических заболеваний, наиболее распространенными из которых явились тазовые перитонеальные спайки. Каждая третья женщина с миомой матки указывала на обильные и частые менструации. У 16,7 % пациенток с миомой матки регистрировалось вторичное бесплодие, в группе сравнения этот диагноз был выставлен только одной пациентке. Только 10,0 % пациенток основной группы не имели анамнестических указаний на перенесенные гинекологические заболевания, в то время как в группе сравнения таких женщин было 69,2 % ($p<0,001$).

Таблица 4
Table 4

Структура перенесенной гинекологической патологии у женщин сравниваемых групп (абс., M (SD))

Structure of the transferred gynecological pathology of women in the study groups (abs., M (SD))

Гинекологическая патология Gynecological pathology	Основная группа (n=60) Main group (n=60)	Группа сравнения (n=52) Comparison group (n=52)	p
Миома матки Uterine fibroids	22 36,7 (6,3)	-	-
Сальпингит и оофорит Salpingitis and oophoritis	2 3,3 (2,3)	1 1,9 (1,9)	0,639
Воспалительные болезни шейки матки, эктопия, эктропион Inflammatory cervical lesions, ectopia, ectropion	18 30,0 (6,0)	14 26,9 (6,2)	0,680

Гинекологическая патология Gynecological pathology	Основная группа (n=60) Main group (n=60)	Группа сравнения (n=52) Comparison group (n=52)	p
Тазовые перитонеальные спайки у женщин Pelvic peritoneal adhesions in women	30 50,0 (6,5)	6 11,5 (4,5)	<0,001
Эндометриоз Endometriosis	2 3,3 (2,3)	2 3,8 (2,7)	0,908
Железистая гиперплазия эндометрия Glandular endometrial hyperplasia	4 6,7 (3,2)	-	-
Обильные и частые менструации при регулярном цикле Menorrhagia and polymenorrhea at regular cycle	20 33,3 (6,1)	2 3,8 (2,7)	<0,001
Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом Pain and other problems associated with female genitals and menstrual cycle	8 13,3 (4,4)	4 7,7 (3,7)	0,332
Женское бесплодие вторичное Secondary female infertility	10 16,7 (4,8)	1 1,9 (1,9)	0,004
Отсутствие гинекологических заболеваний Absence of gynecological disorders	6 10,0 (3,9)	36 69,2 (6,4)	<0,001

Отметим, что все женщины группы сравнения с повышенным уровнем гомоцистеина имели в анамнезе экстрагенитальные патологии, связанные с метаболическими нарушениями (ожирение, гипертиреоз). У этих женщин имели место факторы высокого риска развития миомы матки, такие как несостоявшаяся беременность, закончившаяся выскабливанием полости матки. Для профилактики возможных осложнений, связанных с ГЦ, этим женщинам был предложен лечебный прием фолиевой кислоты курсами по 1 мес. в дозировках, пропорциональных уровням повышения ГЦ. Женщинам без генитальных и экстрагенитальных патологий, которые имели повышенный уровень ГЦ (13,57 мкмоль/л и более) и отягощенный семейный анамнез (наличие у родственниц по женской линии 1–2-го поколения миомы матки, доброкачественных опухолей женской репродуктивной системы, а также сосудистых катастроф), была рекомендована консультация кардиолога, лечение, как в основной группе, с дальнейшим контролем ГЦ в первый год 1 раз в 6 мес., затем 1 раз в год вместе с профилактическим УЗИ органов малого таза, наблюдением у кардиолога и те-

рапевта и повторением профилактического курса.

Учитывая изменения уровней ГЦ и клиническое течение миомы матки, женщинам основной группы был назначен профилактический прием курса фолиевой кислоты, дозирование которой осуществлялось пропорционально уровню ГЦ, в монотонном режиме, в сочетании с витаминами группы В (В6 и В12), с наблюдением динамики содержания ГЦ 1 раз в год.

Показаний к экстренному оперативному вмешательству у женщин основной группы не было, а плановые операции было решено отсрочить и провести консервативное лечение согласно актуальным клиническим рекомендациям «Миома матки – 2020» (02.11.2020), утвержденным Минздравом России. Отметим, что до начала консервативного лечения у женщин с миомой матки оценивалась динамика заболевания в течение 1 года по результатам предыдущих УЗИ и ретроспективному анамнезу состояния опухоли. Результаты проведенного лечения, основанные на анализе клинической картины заболевания и параметров УЗИ, приведены в табл. 5.

Таблица 5
Table 5

Динамика изменения размеров миоматозных узлов у женщин с миомой матки после проведения консервативной терапии (длительность наблюдения – 1 год) (абс., М (SD))

Dynamics of changes in myomatous node size in women with uterine fibroid before and after conservative therapy (1-year follow-up) (abs., M (SD))

Симптомы заболевания Symptoms	До лечения Before treatment	Через 1 год терапии After 1-year therapy	Р
Стабильное состояние миоматозных узлов (размеры и число узлов не меняются) Stable myomatous nodes (size and number do not change)	23 38,3 (6,3)	37 61,6 (6,3)	0,011
Рост миомных узлов более чем на 30 % Growth of myomatous nodes by more than 30 %	8 13,3 (4,4)	1 1,6 (1,6)	0,013
Появление новых миоматозных узлов New myomatous nodes	12 20 (5,2)	2 3,3 (2,3)	0,004
Показания к оперативному лечению из-за активного роста опухоли (более чем на 5 нед. беременности) или нарушения функции соседних органов Indications for surgical treatment due to active tumour growth (>5 weeks of pregnancy) / Dysfunction of neighboring organs	15 25,0 (5,6)	4 6,6 (3,3)	0,005

На фоне предлагаемого дополнения к терапии миомы матки у 61,6 % пациенток состояние миоматозных узлов стабилизировалось и в течение года не было выявлено прогресса клинической картины миомы матки. Отметим, что до начала проведения комплексной консервативной терапии показания к хирургическому лечению имели 25,0 % пациенток, а через год комплексной терапии – только 6,6 % ($p=0,005$). По состоянию здоровья и характеру миоматозных узлов этим пациенткам была рекомендована эмболизация маточных артерий и продолжена коррекция уровня ГЦ.

Заключение. Положительные результаты терапии миомы матки на фоне коррекции гомоцистеина были получены у 61,6 % женщин. Проведенное исследование с управляемым фактором (гомоцистеином) позволило подтвердить участие последнего в формировании одного из путей патогенеза миоматозного узла.

Результаты проведенного исследования позволили сделать следующие выводы:

- женщины с миомой матки статистически значимо чаще страдают заболеваниями сердечно-сосудистой системы (артериальной гипертензией), что в целом укладывается в

представление о действии на организм повышенных уровней ГЦ;

- у женщин с миомой матки имеют место преждевременные роды и поздние самопроизвольные выкидыши, антенатальная гибель плода и привычное невынашивание беременности, что также может быть следствием повышенного уровня ГЦ. Все перечисленные состояния сопровождаются внутриматочными вмешательствами, что может способствовать или предшествовать развитию миомы матки;

- применение в составе актуального клинического протокола лечения миомы матки препаратов фолиевой кислоты и витаминов группы В дает возможность стабилизировать состояние миоматозных узлов и снизить необходимость проведения радикального оперативного лечения (в нашем исследовании – в 4 раза).

Вместе с тем для уточнения механизмов влияния ГЦ на формирование миоматозных узлов и клиническое течение миомы матки необходимо продолжение исследования, расширение групп, детализация дозировок и средств применяемой консервативной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Мустафина Г.Т. Некоторые показатели стационарной медицинской помощи женщинам при гинекологических заболеваниях. Медицинский вестник Башкортостана. 2013; 4: 5–8.
2. Кудинова Н.Н. Заболеваемость женщин миомой матки в сочетании с аденомиозом и пути их профилактики с учетом медико-социальных факторов риска: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж; 2014. 23.
3. Хамидуллина Э.Ф., Давидян Л.Ю. Особенности течения беременности у женщин с миомой матки и гипергомоцистеинемией. Медицинский совет. 2020; 3: 160.
4. Хамидуллина Э.Ф., Давидян Л.Ю. Исходы беременности у женщин с гипергомоцистеинемией и доброкачественными опухолями матки. Аспирантский вестник Поволжья. 2019; 19 (5-6): 30–38.
5. Murphy M.M., Scott J.M., McPartlin J.M., Fernandez-Ballart J.D. The pregnancy-related decrease in fasting plasma homocysteine is not explained by folic acid supplementation, hemodilution, or a decrease in albumin in a longitudinal study. Am. J. Clin. Nutr. 2002; 76: 614–619.
6. Madsen J.S., Kristensen S.R., Klitgaard N.A., Bladbjerg E.M., Abrahamsen B., Stilgren L., Jespersen J. Effect of long-term hormone replacement therapy on plasma homocysteine in postmenopausal women: a randomized controlled study. Am. J. Obstet Gynecol. 2002; 187: 33–39.
7. Tallova J., Tomandl J., Bicikova M., Hill M. Changes of plasma total homocysteine levels during the menstrual cycle. Eur. J. Clin. Invest. 1999; 29: 1041–1044.
8. Macklon N.S., Stouffer R.L., Giudice L.C., Fauser B.C. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. Endocr rev. 2006; 27: 170–207.
9. Nygard O., Vollset S.E., Refsum H., Stensvold I., Tverdal A., Nordrehaug J.E. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. JAMA. 1995; 274: 1526–1533.
10. Stuhlinger M.C., Oka R.K., Graf E.E., Schmolzer I., Upson B.M., Kapoor O., Szuba A., Malinow M.R., Wascher T.C., Pachinger O., Cooke J.P. Endothelial dysfunction induced by hyperhomocysteinemia: Role of asymmetric dimethylarginine. Circulation. 2003; 108: 933–938.
11. Пчелин И.Ю., Ганешин П.А., Худякова Н.В., Байрашьева В.К. Гипергомоцистеинемия и диабетическая нефропатия: влияние генетических факторов, клинико-патогенетические взаимосвязи с воспалением и анемией. Juvenis scientia. 2016; 6: 12–16.
12. Rasmussen K., Møller J. Total homocysteine determination in clinical practice. Ann Clin. Biochem. 2000; 37: 627–648.
13. Audelin M.C., Genest J.Jr. Homocysteine and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Atherosclerosis. 2001; 159 (2): 497–511.
14. Власенко А.В. Влияние гипергомоцистеинемии на развитие неалкогольной жировой болезни печени при сахарном диабете. Международный эндокринологический журнал. 2013; 1 (49): 10–14.
15. Chang H., Xie L., Ge H., Wu Q., Wen Y., Zhang D., Zhang Y., Ma H., Gao J., Wang C.C., Stener-Victorin E., Ng E.H., Wu X. Effects of hyperhomocysteinemia and metabolic syndrome on reproduction in women with polycystic ovary syndrome: a secondary analysis. Reprod Biomed Online. 2019; 38 (6): 990–998.
16. Bostom A.G., Culleton B.F. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. J. Am. Soc. Nephrol. 1999; 10: 891–900.
17. Xu R., Huang F., Wang Y., Liu Q., Lv Y., Zhang Q. Gender- and age-related differences in homocysteine concentration: a cross-sectional study of the general population of China. Sci Rep. 2020; 10 (1): 17401.
18. Vollset S.E., Refsum H., Irgens L.M., Emblem B.M., Tverdal A., Gjessing H.K. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. Am. J. Clin. Nutr. 2000; 71: 962–968.
19. Nilsson K., Gustafson L., Faldt R., Andersson A., Brattstrom L., Lindgren A. Hyperhomocysteinemia – a common finding in a psychogeriatric population. Eur. J. Clin. Invest. 1996; 26: 853–859.

Поступила в редакцию 14.10.2021; принята 18.04.2022.

Авторский коллектив

Сидорова Юлия Дмитриевна – аспирант, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: Yulisik2008@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8002-9211>.

Давидян Лиана Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры последипломного образования и семейной медицины, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: dliana2009@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1049-1830>.

Богдасаров Азат Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: a.bogdasarov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7026-0620>.

Образец цитирования

Сидорова Ю.Д., Давидян Л.Ю., Богдасаров А.Ю. Оценка содержания гомоцистеина у женщин с симптомной миомой матки. Ульяновский медико-биологический журнал. 2022; 3: 61–72. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-3-61-72.

HOMOCYSTEINE LEVELS IN WOMEN WITH SYMPTOMATIC UTERINE FIBROIDS

Yu.D. Sidorova, L.Yu. Davidyan, A.Yu. Bogdasarov

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Uterine fibroids are considered one of the most common benign tumors of the reproductive system. This disease ranks second (20–50 %) among the causes of hospitalization in gynecological hospitals.

The aim of the study is to evaluate the effect of homocysteine levels on the state of uterine fibroids.

Materials and Methods. The study involved 112 women: 60 with uterine fibroids and 52 without uterine fibroids. General clinical, biochemical, ultrasound, and statistical research methods were used. Mathematical data processing was carried out according to Lang T. and Altman D. (2014). Quantitative data analysis on the normality of distribution was carried out using the Shapiro-Wilk test.

Results. The normal homocysteine (Hc) level was found in 80.7 (5.5) % of patients without uterine fibroids, which is statistically more significant than in the group of women with uterine myoma (38.3 (6.3) %, $p < 0.001$). Hc level was at the upper normal level in 33.3 (6.1) % of women in the main group and 15.3 (5.0) % of women in the comparison group. An excess of normal values was found in 25.0 (5.6) % of women in the main group and only in one in the comparison group ($p < 0.001$). Due to additional therapy of uterine fibroids, the state of myomatous nodes stabilized in 61.6 (6.3) % of patients. There was no progression of uterine fibroids during a year. Before complex therapy, surgical indications were in 25.0 (5.6) % of patients with uterine fibroids. After a year of complex therapy, surgical indications remained only in 6.6 (3.3) % of women with uterine fibroids, which is statistically less significant than before the prescribed treatment ($p = 0.005$).

Conclusion. In women with uterine fibroids, there are multiple genital and somatic pathologies that contribute to the increase of Hc level and the development of uterine fibroids.

The use of folic acid and B-group vitamins in addition to the clinical protocol for the treatment of uterine fibroids made it possible to stabilize the myomatous nodes and reduce surgical treatment by 4 times.

Key words: homocysteine, hyperhomocysteinemia, uterine fibroids, metabolic disorders, endocrine gynecology.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Mustafina G.T. Nekotorye pokazateli statsionarnoy meditsinskoy pomoshchi zhenshchinam pri ginekologicheskikh zabolovaniyakh [Some indicators of inpatient care for women with gynecological diseases]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2013; 4: 5–8 (in Russian).

2. Kudinova N.N. *Zabolevaemost' zhenshchin miomoy matki v sochetanii s adenomiozom i puti ikh profilaktiki s uchetom mediko-sotsial'nykh faktorov riska* [Incidence of uterine fibroids associated with adenomyosis in women and their prevention with reference to medical and social risk factors]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Voronezh; 2014. 23 (in Russian).
3. Khamidullina E.F., Davidyan L.Yu. Osobennosti techeniya beremennosti u zhenshchin s miomoy matki i gipergomotsisteinemiyei [Features of the content of homocysteine and thyroid hormones in pregnant women with uterine myoma]. *Meditsinskiy sovet*. 2020; 3: 160 (in Russian).
4. Khamidullina E.F., Davidyan L.Yu. Iskhody beremennosti u zhenshchin s gipergomotsisteinemiyei i dobrokachestvennymi opukholyami matki [Pregnancy outcomes in women with hyperhomocysteinemia and benign uterine tumors]. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya*. 2019; 19 (5-6): 30–38 (in Russian).
5. Murphy M.M., Scott J.M., McPartlin J.M., Fernandez-Ballart J.D. The pregnancy-related decrease in fasting plasma homocysteine is not explained by folic acid supplementation, hemodilution, or a decrease in albumin in a longitudinal study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76: 614–619.
6. Madsen J.S., Kristensen S.R., Klitgaard N.A., Bladbjerg E.M., Abrahamsen B., Stilgren L., Jespersen J. Effect of long-term hormone replacement therapy on plasma homocysteine in postmenopausal women: a randomized controlled study. *Am. J. Obstet Gynecol.* 2002; 187: 33–39.
7. Tallova J., Tomandl J., Bicikova M., Hill M. Changes of plasma total homocysteine levels during the menstrual cycle. *Eur. J. Clin. Invest.* 1999; 29: 1041–1044.
8. Macklon N.S., Stouffer R.L., Giudice L.C., Fauser B.C. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr rev.* 2006; 27: 170–207.
9. Nygard O., Vollset S.E., Refsum H., Stensvold I., Tverdal A., Nordrehaug J.E. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA*. 1995; 274: 1526–1533.
10. Stuhlinger M.C., Oka R.K., Graf E.E., Schmolzer I., Upson B.M., Kapoor O., Szuba A., Malinow M.R., Wascher T.C., Pachinger O., Cooke J.P. Endothelial dysfunction induced by hyperhomocysteinemia: Role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation*. 2003; 108: 933–938.
11. Pchelina I.Yu., Gapeshin R.A., Khudyakova N.V., Bayrasheva V.K. Gipergomotsisteinemiya i diabeticheskaya nefropatiya: vliyaniye geneticheskikh faktorov, kliniko-patogeneticheskie vzaimosvyazi s vospaleniem i anemiyei [Hyperhomocysteinemia and diabetic nephropathy: The influence of genetic factors, clinical and pathogenetic interrelations with inflammation and anemia]. *Juvenis scientia*. 2016; 6: 12–16 (in Russian).
12. Rasmussen K., Møller J. Total homocysteine determination in clinical practice. *Ann Clin. Biochem.* 2000; 37: 627–648.
13. Audelin M.C., Genest J.Jr. Homocysteine and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2001; 159 (2): 497–511.
14. Vlasenko A.V. Vliyaniye gipergomotsisteinemiyei na razvitiye nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni pri sakharnom diabete [Influence of hyperhomocysteinemia on development of non-alcoholic fatty liver disease in diabetes mellitus]. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal*. 2013; 1 (49): 10–14 (in Russian).
15. Chang H., Xie L., Ge H., Wu Q., Wen Y., Zhang D., Zhang Y., Ma H., Gao J., Wang C.C., Stener-Victorin E., Ng E.H., Wu X. Effects of hyperhomocysteinemia and metabolic syndrome on reproduction in women with polycystic ovary syndrome: a secondary analysis. *Reprod Biomed Online*. 2019; 38 (6): 990–998.
16. Bostom A.G., Culleton B.F. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10: 891–900.
17. Xu R., Huang F., Wang Y., Liu Q., Lv Y., Zhang Q. Gender- and age-related differences in homocysteine concentration: a cross-sectional study of the general population of China. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 17401.
18. Vollset S.E., Refsum H., Irgens L.M., Emblem B.M., Tverdal A., Gjessing H.K. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71: 962–968.
19. Nilsson K., Gustafson L., Faldt R., Andersson A., Brattstrom L., Lindgren A. Hyperhomocysteinemia – a common finding in a psychogeriatric population. *Eur. J. Clin. Invest.* 1996; 26: 853–859.

Information about the authors

Sidorova Yuliya Dmitrievna, Post-graduate Student, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: Yulisik2008@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8002-9211>.

Davidyan Liana Yur'evna, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Postgraduate Education and Family Medicine, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: dliana2009@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1049-1830>.

Bogdasarov Azat Yur'evich, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chair of Obstetrics and Gynecology, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: a.bogdasarov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7026-0620>.

For citation

Sidorova Yu.D., Davidyan L.Yu., Bogdasarov A.Yu. Otsenka sodержaniya gomotsisteina u zhenshchin s simptomnoy miomoy matki [Homocysteine levels in women with symptomatic uterine fibroids]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2022; 3: 61–72. DOI: 10.34014/2227-1848-2022-3-61-72 (in Russian).