

Особенности микроценоза миомы матки

А.Л.Тихомиров¹✉, Т.А.Сони́на², Х.Багирова¹

¹ГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, Москва, Российская Федерация

²Медицинский холдинг «СМ Клиника», Москва, Российская Федерация

✉ ул. Делегатская, д.20, стр. 1, г. Москва, Российская Федерация, 127473. tikhomiroval@yandex.ru

Резюме

Рассматривается проблема установления возможных этиологических и патогенетических факторов лейомиомы матки вследствие воспалительного процесса в миометрии на основании оценки микроценоза миоматозных узлов. Исследование направлено на выявление взаимосвязи между формированием миомы матки и воспалительной реакцией на основании изучения микроценоза миомы матки в сопоставлении с особенностями клинического течения заболевания и особенностями преморбидного фона. Оценены результаты проведения первого количественного *in situ* микробиологического анализа по липидным маркерам в биологических жидкостях с использованием метода газовой хроматографии – масс спектрометрии микроценоза миоматозных узлов.

Ключевые слова: миома матки; инфекция; воспаление; факторы роста; хромато-масс спектрометрия.

Для цитирования: Трудный пациент. Тихомиров А.Л., Сони́на Т.А., Багирова Х. Особенности микроценоза миомы матки. 2021; 19 (7): 9–12. doi: 10.224412/2074-1005-2021-7-9-12

Characteristics of Uterine Fibroid Microcenosis

Alexander L. Tikhomirov¹✉, Tatyana A. Sonina², Khavar Bagirova¹

¹A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

²Medical holding "SM-Clinic", Moscow, Russian Federation

✉ 20/1 Delegatskaya st., Moscow, 127473 Russian Federation. tikhomiroval@yandex.ru

Abstract

The article considers the problem of establishing possible etiological and pathogenetic factors of uterine leiomyoma due to the inflammatory process in the myometrium on the basis of an assessment of the microcenosis in myomatous nodes. The study is aimed at identifying the relationship between the formation of uterine fibroids and the inflammatory response based on the study of the microcenosis of uterine fibroids in comparison with the features of the clinical course of the disease and the characteristics of the premorbid background. The results of the first quantitative *in situ* microbiological analysis for lipid markers in biological fluids using the method of gas chromatography–mass spectrometry of myoma nodules microcenosis were evaluated.

Keywords: uterine fibroids; infection; inflammation; growth factors; chromatography–mass spectrometry.

For citation: Tikhomirov A.L., Sonina T.A., Bagirova Kh. Characteristics of uterine fibroid microcenosis. 2021; 19 (7): 9–12. doi: 10.224412/2074-1005-2021-7-9-12

Известно, что воспалительная реакция в ответ на микробные инфектанты может приводить к изменению ДНК в клетках тканей, окружающих воспалительный инфильтрат с последующей клеточной трансформацией [1–4]. При этом к факторам роста, секретлируемым мононуклеарами, относятся эпидермальный фактор роста (EGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), трансформирующий фактор роста (TGF) [5–8] – основные триггеры лейомиомы матки. Эта связь может быть обусловлена регуляторными свойствами дендроцитов, способных захватывать патогенные микроорганизмы, чтобы их могли «проатаковать» «боевые» клетки иммунной системы – Т- и В-лимфоциты. В ходе такого процесса не только антигены, но и целые микроорганизмы могут транспортироваться по лимфатической и кровеносной системам из одних органов и тканей в другие. Особенно это касается канализационной женской половой системы и желудочно-кишечного тракта, полости которых, несомненно, имеют статус «внешней среды». Имеет значение и известное действие воспалительного триггера к избыточной продукции внеклеточного матрикса активированными миофибробластическими клетками [1]. Данное исследование является поисковым,

однако установление особенностей биоценоза в узлах миомы матки может способствовать совершенствованию лечебных и профилактических подходов у этого широко распространенного контингента пациенток.

На данном этапе были изучены анамнез, особенности течения заболевания, сопутствующие патологии, результаты УЗИ в динамике, лабораторные исследования у 195 пациенток в возрасте от 34 до 49 лет. В качестве основы для данной работы использовались полученные данные при исследовании биоптата миоматозных узлов и определение микробиоценоза методом хромато-масс спектрометрии (МСММ) у больных, подвергшихся консервативной миомэктомии. Метод МСММ основан на записи (фиксации) спектров веществ, элюирующихся из хроматографической колонки. При этом хроматографическое разделение может быть проведено как методом жидкостной хроматографии (ВЭЖХ-МС, LC/MS), так и методом газовой хроматографии (ГХ/МС, GC/MS)

Проведенный на предварительном этапе ретроспективный анализ историй болезни больных миомой матки показал высокий уровень воспалительных заболеваний гениталий (93,8%) и наличие соматической патологии с превалированием очагов хро-

Таблица 1. Посев на микрофлору из узла миомы матки (обнаружены лактобактерии)
Table 1. Microbial culture from the uterine fibroid node (lactobacilli detected)

Антибиотики	<i>Lactobacterium</i> spp. А/ч
Норфлоксацин	S
Линкомицин	S
Ванкомицин	S
Имипенем	S
Меропенем	S
Эритромицин	S

Примечание. Биоматериал – миоматозный узел (миомэктомия, лапаротомия). Посев на микрофлору: выявлен *Lactobacterium* spp. – 10⁴ КОЕ/мл. А/ч – антибактериальная чувствительность, S – чувствительность
 Note. Biomaterial – myomatous node (myomectomy, laparotomy). Sowing for microflora: *Lactobacterium* spp. – 10⁴ CFU/ml. А/ч – antibacterial sensitivity, S – sensitivity

Таблица 2. Посев на микрофлору из узла миомы матки (обнаружены стрептококки)
Table 2. Microbial culture from the uterine fibroid node (streptococci detected)

Биоматериал	Отделяемое гениталий. Миоматозный узел (миомэктомия)
Выявлено	<i>Streptococcus</i> spp. (10 ² КОЕ/мл)

Таблица 3. Посев на микрофлору из миометрия, окружающего узел миомы матки (обнаружены *Enterococcus faecalis*)
Table 3. Microbial culture from the myometrium surrounding the uterine fibroid node (*Enterococcus faecalis* detected)

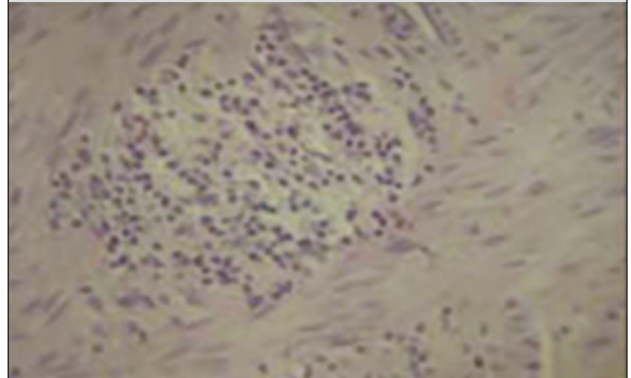
Антибиотики	<i>Enterococcus faecalis</i> А/ч
Ампициллин 10 мкг	S
Ванкомицин	S
Гентамицин 120 мкг	S
Норфлоксацин	S
Линезолид	S
Амоксилав	S
Имипенем	S

Примечание. Биоматериал – отделяемое гениталий (мышечная ткань). Посев на микрофлору: выявлен *Enterococcus faecalis* – 10⁴ КОЕ/мл. А/ч – антибактериальная чувствительность, S – чувствительность.
 Note. Biomaterial – genital discharge (muscle tissue). Sowing for microflora: *Enterococcus faecalis* detected – 10⁴ CFU/ml. А/ч – antibacterial sensitivity, S – sensitivity.

нической инфекции (74,1%) в анамнезе, в частности, желудочно-кишечного тракта. При этом в наблюдениях с выполненной гистероскопией и биопсией эндометрия у всех пациенток с нерезультативной гормональной терапией миомы матки были зафиксированы признаки хронического воспаления эндометрия. В микробиологических исследованиях миоматозных узлов и окружающего миометрия путем изучения посевов регистрировались *Lactobacterium* spp. (табл. 1), *Enterococcus faecalis* (табл. 2) или *Streptococcus* spp. (табл. 3), при ПЦР ДНК специфичных микроорганизмов не обнаруживалось, что может быть обусловлено ограниченным количеством специализированных питательных сред и праймеров.

В результате определения микроценоза лейомиомы матки методом МСММ обнаружено, что в материале из биоптата признаки высокого содержания: *Chlamydia hystolyticum*/*Streptococcus pneumonia*, *Prevotella* spp., и *Kingella* spp., *Nocardia* spp., *Clostridium*

Очаговый клеточный инфильтрат в ткани миометрия, в котором определяются клетки иммунного ответа – лимфоциты, плазматические клетки и макрофаги, располагающиеся среди пролиферирующих гладкомышечных клеток (Больная К., 27 лет, окраска гематоксилин-эозином, ув.)
 Focal cellular infiltrate in the tissue of the myometrium, in which the cells of the immune response – lymphocytes, plasma cells and macrophages – located among the proliferating smooth muscle cells, are identified (Patient K., 27 years old, stained with hematoxylin-eosin, enlarged)



ramosum, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Eubacterium* spp. в различных сочетаниях (табл. 4).

Ведущим среди инфекционных триггеров лейомиомы матки может являться *Nocardia* spp., инфицирование которыми человек переносит без клинических признаков. При этом возникает положительная аллергическая реакция. Микробы в очаге остаются длительно (иногда на всю жизнь). Особенное внимание привлекают *Nocardia* spp., способные формировать специфические гранулемы – нокардиомы, в которых, как и в узлах миомы матки, отсутствуют гигантские клетки. В центре нокардиом регистрируются макрофаги, среди них клетки Лангерганса (крупные вакуолизированные клетки с микровами), затем идет слой эпителиоидных клеток, лимфоциты, фибробласты.

Это во многом соответствует морфогенезу миомы матки, так как при морфологическом исследовании маток, пораженных эндомиометритом, вокруг воспалительных очагов в околососудистых зонах миометрия нами выявлялись «зачатки» миоматозных узлов – воспалительные инфильтраты из мононуклеаров, окруженные укрупненными сигарообразными гладкомышечными клетками, формирующими концентрические структуры (рисунком). Хронический воспалительный процесс в миометрии всегда характеризуется увеличением содержания в миометрии соединительной ткани, наличием очаговых или чаще диффузных лимфоцитарных скоплений. При этом явления склероза миометрия прогрессируют одновременно с гиалинозом соединительно-тканых волокон и дистрофическими изменениями мышечных волокон, так характерных для миомы матки. Гранулема прорастает соединительной тканью, происходит ее рубцевание, фиброз, затем очаг пропитывается солями извести. Не зря электронно-микроскопические иммуногистохимические сопоставления гистологических препаратов миомы матки и келлоидных рубцов оказывались практически идентичными и не позволяли при «слепо» их сопоставлении опытейшими патологами международного уровня достоверно отличать одно образование от другого.

В последние годы все большее число исследований показывает, что микробиота кишечника не только необходима для физиологической функции желудочно-кишечного тракта, но и действует как

Таблица 4. Результаты определения микроценоза лейомиом матки методом хромато-масс спектрометрии																
Table 4. Results of determination of uterine leiomyoma microcenosis by gas chromatography–mass spectrometry																
Микроорганизм	Посев															
	№1	№2	№3	№4	№5	№6	№7	№8	№9	№10	№11	№12	№13	№14	№15	Итого
Кокки, бациллы																
<i>Streptococcus</i> spp.	Выс.		Выс.	Выс.			Выс.	Выс.	Выс.		Выс.				Выс.	Выс.
<i>Staphylococcus aureus</i>	Выс.					Выс.	Выс.	Выс.							Выс.	5/15
<i>Staphylococcus epidermidis</i>			Выс.		Выс.			Выс.			Выс.	Выс.			Выс.	6/15
Анаэробы																
<i>Bifidobacterium</i> spp.				Выс.			Выс.	Выс.	Выс.	Выс.	Выс.		Выс.	Низ.	Выс.	8/15, 1/15
<i>Clostridium</i> spp. (<i>C.tetani</i>)						Выс.	Выс.					Выс.			Выс.	4/15
<i>C.hestolicum</i> / <i>S.pneumoniae</i>	Выс.	Выс.			Выс.			Выс.	Выс.	Выс.	Выс.	Выс.	Выс.	Выс.	Выс.	Выс.
<i>Clostridium propionium</i>														Выс.	Выс.	2/15
<i>Clostridium ramosum</i>			Выс.	Выс.	Выс.	Выс.	Выс.	Выс.	Выс.	Выс.	Выс.	Выс.		Выс.	Выс.	11/15
<i>Eurobacterium</i> spp.	Низ.	Выс.	Выс.			Выс.	Выс.	Выс.	Выс.	Выс.	Выс.	Низ.	Выс.	Низ.	Выс.	9/15, 3/15
<i>Eggerthella lenta</i>								Выс.			Выс.		Выс.		Выс.	4/15
<i>Fusobacterium</i> spp./ <i>Haemophilus</i> spp.	Выс.							Выс.			Выс.	Выс.			Выс.	5/15
<i>Lactobacillus</i> spp.			Низ.		Выс.	Выс.						Низ.		Низ.	Выс.	3/15, 3/15
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 18623	Выс.	Выс.										Выс.		Выс.		4/15
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 17642											Выс.					1/15
<i>Prevotella</i> spp.	Выс.		Выс.		Выс.		Выс.	Выс.	Выс.	Выс.	Выс.	Выс.	Выс.	Выс.	Выс.	12/15
<i>Propionibacterium</i> spp.				Выс.						Выс.						2/15
<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	Низ.					Выс.		Выс.			Выс.	Низ.	Выс.	Низ.	Выс.	5/15, 3/15
<i>Ruminococcus</i> spp.					Выс.		Выс.				Выс.				Выс.	4/15
Актинобактерии																
<i>Actinomyces viscosus</i>	Выс.					Выс.		Выс.								3/15
<i>Nocardia</i> spp.	Выс.		Выс.		Выс.	Выс.					Выс.	Выс.		Выс.		7/15
<i>Streptomyces</i> spp.	Выс.						Выс.									2/15
<i>Streptomyces farmamarensis</i>								Выс.								1/15
Грамотрицательные палочки																
<i>Kingella</i> spp.	Выс.		Выс.	Выс.	Выс.	Выс.	Выс.			Выс.	Выс.	Выс.	Выс.	Выс.		11/15
<i>Moraxella</i> spp./ <i>Acinetobacter</i> spp.							Выс.					Выс.				2/15
Грибы, дрожжи																
Микроскопические грибы, кампестерол			Выс.					Выс.								2/15
Вирусы																
<i>Herpes</i> spp.			Выс.					Выс.			Выс.					3/15
Цитомегаловирус			Выс.				Выс.	Выс.			Выс.		Выс.			
<i>Propionibacterium acnes</i>														Выс.		1/15
Примечание. Выс. – высокое содержание; Низ. – низкое содержание. Note. Выс. – high value; Низ. – low value.																

центральный регулятор различных воспалительных и пролиферативных состояний. Кроме этого, флора кишечника влияет на метаболизм половых стероидов и гомеостаз стволовых клеток. Основываясь на этих выводах, предполагается, что микробиота кишечника может быть вовлечена в начало и прогрессирование таких заболеваний, как эндометриоз и миома матки (W.Laschke, D.Michael, D.Menger, 2017). Зарегистрированное нами и другими исследователями в анамнезе больных миомой матки частое наличие очагов хронической инфекции желудочно-кишечного тракта коррелирует с имеющимися данными о том, что нокардии нередко определяются в

составе микроорганизмов, населяющих ротовую полость и желудочно-кишечный тракт. К действию нокардий практически всегда присоединяется вторичная инфекция. Поэтому не удивительно, что при проведении МСММ миоматозных узлов в них регистрировалось более, чем вдвое повышенные признаки *Prevotella* spp, *Kingella* spp., *Clostridium ramosum*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Eubacterium* spp. Так, известно, что *Kingella kingae*, микроспектрофотометрические признаки которой в нашем исследовании определялись в миомах, – бактерия, не растущая на обычных средах, вызывает эндокардит, артрит, остеомиелит и другие заболевания.

Определению роли инфекции как триггерного фактора в патогенезе лейомиомы матки способствовало выявление характерной реакции миоэпителии при развитии в матке эндометриоза. При этом увеличение концентрации локальных цитокинов, зафиксированных ранее рядом авторов в миоме матки не только обозначает роль воспаления в патогенезе лейомиомы матки, но и объясняет усиление скорости систолического кровотока в васкуляризации узлов, что способствует дальнейшему повреждению Th1- и Th2-лимфоцитов и угнетению апоптоза, стимулируя рост миоматозных узлов. С другой стороны, выявленное ранее увеличение продукции локальных макрофагальных цитокинов (ИЛ-1бета и ФНО-альфа), а также локального ИЛ-4 прямо пропорционально повышению кровотока в матке, способствующего распространению и активизации инфекции в стенках матки [1, 6]. Это также во многом может объяснять эффективность такого микроинвазивного ишемизационного метода лечения миомы матки, как эмболизация маточных артерий.

Выводы

1. В группу риска по развитию лейомиомы матки входят женщины с хроническими воспалительными процессами гениталий, наличием соматической патологии с очагами хронической инфекции желудочно-кишечного тракта.
2. Использование метода хромато-масс спектрометрии (МСММ) является перспективным средством для оценки особенностей микроценоза миомы матки.
3. Наличие в биоптатах признаков воспалительной реакции на *Nocardia spp*, *Prevotella spp*, *Kingella spp.*, *Clostridium ramosum*, *Peptostreptococcus anaero-*

bis, *Eubacterium spp*. может свидетельствовать о существенной роли инфекционных факторов в патогенезе лейомиомы матки.

4. Устанавливаемые особенности микроценоза миоматозных узлов могут способствовать совершенствованию патогенетических принципов профилактики и органосохраняющего лечения одного из самых распространенных хронических заболеваний женщин – лейомиомы матки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература/References

1. Лукач А.А. Инфекционно-воспалительная концепция развития гиперпластических процессов гениталий. Уральский медицинский журнал. 2010; 5 (70): 156–159.
2. Логотова Л.С. Лечение бактериальной инфекции у женщин репродуктивного возраста. РМЖ. 2015; 23 (1): 10–12.
3. Магакян С.Г., Синчихин С.П., Степанян Л.В. Соматические и гинекологические заболевания у пациенток с миомой матки. Актуальные вопросы современной медицины: Сборник научных трудов по итогам межвузовской ежегодной заочной научной конференции с международным участием.
4. Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Meyn L.A., Amortegui A.J., Sweet R.L. et al. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet.Gynecol.* 2012; 120 (1): 37–43. doi: 10.1097/AOG.0b013e31825a6bc9.
5. Zhang Q., Kanis M.J., Ubago J. et al. The selected biomarker analysis in five types of uterine smooth muscle tumors. *Hum.Pathol.* 2018; 76: 17–27. doi: 10.1016/j.humpath.2017.12.005.
6. Wegienka G. Are uterine leiomyoma a consequence of a chronically inflammatory immune system? *Med Hypotheses.* 2012; 79 (2): 226–31. doi: 10.1016/j.mehy.2012.04.046
7. Williams A.R.W. Uterine fibroids – what's new? *F1000Res.* 2017; 6: 2109. doi: 10.12688/f1000research.12172.1.
8. Yang. Q., Mas A., Diamond M.P., Al-Hendy A. The Mechanism and Function of Epigenetics in Uterine Leiomyoma Development. *Reprod. Sci.* 2016; 23 (2): 163–75. doi: 10.1177/1933719115584449.

Информация об авторах / About the authors

Тихомиров Александр Леонидович – д.м.н., профессор; профессор кафедры акушерства и гинекологии л/ф ГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, Москва, Российская Федерация

Сонина Татьяна Александровна – врач акушер-гинеколог медицинского холдинга «СМ Клиника», Москва, Российская Федерация

Багирова Хавар Рауф кызы – врач акушер-гинеколог, КГБ № 1, Краснодар, Российская Федерация

Alexander L. Tikhomirov – D.Sc. in medicine, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Tatyana A. Sonina – obstetrician-gynecologist, Medical holding "SM-Clinic", Moscow, Russian Federation

Khavar Bagirova – obstetrician-gynecologist, City Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russian Federation

Статья поступила / The article received: 13.12.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 17.12.2021