

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГОРМОНОТЕРАПИИ И ТАРГЕТНЫХ МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ СРЕДСТВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ В СОЧЕТАНИИ С АДЕНОМИОЗОМ

Гайдуков С.Н.¹, Арутюнян А.Ф.¹

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия (194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2), e-mail:spb@gpma.ru

В данной статье проведена оценка эффективности применения препаратов, содержащих индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат в комплексе с транскраниальной электростимуляцией (ТЭС-терапия) при лечении гиперплазии эндометрия в сочетании с аденомиозом в сравнении с гормональными методами лечения. Обследовано 79 женщин репродуктивного и перименопаузального возраста (средний возраст - 41,5±4,5года). Пациентки были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 39 пациенток, которые получали индинол по 2 капсулы 2 раза в день и эпигаллат по 2 капсулы 2 раза в день во время еды в течение 6 месяцев. Данной группе женщин кроме таргетной терапии еще назначили 2 курса ТЭС-терапии (Транскраниальная электростимуляция) с интервалом 3 месяца. Во вторую группу вошли 40 пациенток, получавший лечение дюфастоном по 10 мг 2 раза в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла (всего 6 циклов). Результаты исследования показали, что индинол и эпигаллат обладают способностью влиять на большее количество звеньев патогенеза ГЭ (Гиперплазия эндометрия), что может объяснить лучшие отдаленные результаты лечения простой ГЭ без атипии как изолированной, так и в сочетании с аденомиозом. Повышение риска рецидива ГЭ при ее сочетании с другими пролиферативными заболеваниями матки (аденомиозом) указывает не только на общность звеньев их патогенеза, но и на взаимное потенцирование.

Ключевые слова: Гиперплазия эндометрия, аденомиоз, индинол, эпигаллат, ТЭС-терапия.

EFFICIENCY OF HORMONE MEDICATIONS TARGETED FOR ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN TREATMENT IN COMBINATION WITH ADENOMOSIS

Gaidukov S.N.¹, Arutyunyan A.F.¹

¹GBOU VPO "Saint Petersburg State Pediatric Medical University" Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia (194100 Saint Petersburg, Litovskaya street, H.2), e-mail:spb@gpma.ru

In this paper assessed the effectiveness of the use of drugs containing indole-3-carbinol and epigallocatechin-3 gallate in combination with transcranial electrostimulation (TES-therapy) for the treatment of endometrial hyperplasia combined with adenomyosis compared with hormonal treatments. The study involved 79 women of reproductive age, and perimenopausal (mean age - 41,5 ± 4,5goda). Patients were divided into 2 groups. The first group included 39 patients who received Indinol 2 capsules 2 times a day and epigallat 2 capsules 2 times a day with meals for 6 months. This group of women in addition to targeted therapy has appointed TES-2 courses of therapy (Transcranial electrostimulation) at intervals of 3 months. The second group included 40 patients treated Duphaston 10 mg 2 times a day from 16th to 25th day of the menstrual cycle (a total of 6 cycles). The results showed that Indinol epigallat and have the ability to affect a large number pathogenesis ET (endometrial hyperplasia) that may explain the best long-term results of treatment ET simple without atypia both isolated and in combination with adenomyosis. ET increased risk of relapse in its combination with other proliferative diseases of the uterus (adenomyosis) indicates not only the common links of the pathogenesis, but also on the mutual potentiation.

Keywords: endometrial hyperplasia, adenomyosis, Indinol, epigallat, TES therapy

Данная патология занимает одно из ведущих мест среди гинекологических заболеваний наряду с другими доброкачественными пролиферативными процессами матки (миомой матки, аденомиозом) [1,4,5,6]. Среди консервативных методов лечения ГЭ ведущая роль принадлежит гормональной терапии. По данным исследований эффективность

гормонального лечения ГЭ составляет 59 — 94% [1,4,5]. В то же время гормонотерапия сопровождается значительным количеством побочных эффектов и имеет ряд противопоказаний, что ограничивает ее применение у пациенток с соматической патологией. Все это диктует необходимость поиска новых путей фармакологической коррекции гиперпластических процессов эндометрия с использованием препаратов, обладающих антиэстрогенной активностью и отсутствием ограничений применения, присущих гормональному лечению. Многочисленные исследования последних лет посвящены фитонутриентам — веществам растительного происхождения, обладающим способностью блокировать пролиферативную активность на уровне мембран, цитоплазмы и ядра клеток-мишеней, модулируя, таким образом, сигнальные каскады как на белковом, так и транскрипционном уровнях [2,6,8,10]. На современном этапе среди фитонутриентов наибольший интерес представляют epigallocatechin-3-gallate (EGCG), представитель катехинов зеленого чая [8], и indole-3-carbinol (I3C), содержащийся в овощах семейства крестоцветных [10], на основе которых разработаны препараты Эпигаллат (EGCG) и Индинол (I3C) (МираксФарма). В связи с этим **целью нашего исследования** явилась изучение эффективности таргетных медикаментозных средств в комплексе с транскраниальной электростимуляцией (ТЭС-терапии) по сравнению с гормонотерапией при лечении гиперплазии эндометрия в сочетании с аденомиозом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ: Обследовано 79 женщин репродуктивного и перименопаузального возраста (средний возраст - $41,5 \pm 4,5$ года). Пациенткам было проведено эхографическое, доплерографическое, гистероскопическое обследование с отдельным диагностическим выскабливанием цервикального канала и полости матки с последующим гистологическим исследованием послеоперационного материала. Для подтверждения аденомиоза пациенткам было произведено пункционная биопсия миометрия. У 7 (17,9%) больных 1-й группы и у 8 (20%) – 2-й ГЭ сочеталась с аденомиозом. Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили с помощью ультразвукового диагностического прибора Sonoline G40, фирмы Siemens с использованием трансвагинального датчика (частота 6,7 МГц) до лечения на 5-7 дни менструального цикла. При этом оценивались топография матки, ее форма, контуры и размеры; разница толщины передней и задней стенок миометрия, его эхогенность и эхоструктура; форма полости матки, наличие ее деформации; толщина эндометрия, его форма, эхогенность, звукопроводимость, внутреннее строение и состояние контуров; а также размеры, контуры и эхоструктура яичников. После проведения биометрии матки и яичников осуществляли цветное доплеровское картирование с последующей оценкой кривых скоростей кровотока в маточных артериях и в сосудах миометрия. Для устранения низкочастотных сигналов,

производимых движениями стенок сосудов, применяли фильтр 100 Гц. Для качественного анализа спектральных кривых скоростей кровотока оценивали ИР – индекс резистентности. Критерием включения в исследование являлись гистологически верифицированный диагноз простая гиперплазии эндометрия без атипии, отказ пациентки от гормональной терапии и отсутствие показаний для оперативного лечения. Пациентки были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 39 пациенток, которые получали индинол по 2 капсулы 2 раза в день и эпигаллат по 2 капсулы 2 раза в день во время еды в течение 6 месяцев. Данной группе женщин назначили ТЭС-терапия (Транскраниальная электростимуляция) 1 курс и еще 1 курс ТЭС-терапии повторили через 3 месяца. Курс ТЭС-терапии состоял из 10 ежедневных процедур по 30 минут и начинался во 2-й фазе менструального цикла (на 20-23-й дни цикла) и захватывал 3-5 дней начала следующего цикла. Использовался аппарат ТРАНСАИР-01, генерирующий биполярные импульсы с частотой 77,5 Гц. Сила тока подбиралась индивидуально и составляла от 1,4 до 2,4 Ма. Во вторую группу вошли 40 пациенток, получавший лечение дюфастоном по 10 мг 2 раза в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла (всего 6 циклов). В лечении больных с гиперплазией эндометрия в сочетании с аденомиозом использовали индинол (индол-3-карбинол, капсулы по 300 мг) и эпигаллат (эпигаллокатехин-3-галлат, капсулы по 500 мг) Свидетельство о государственной регистрации № 77. 99. 23. 3. У. 1451. 3. 07 от 06.03.2007 г. (Свидетельство выдано взамен свидетельства о государственной регистрации № 777. 99. 03. 919. Б. 000047. 06. 05 от 24.06.2005 г.; перерегистрирован 23.08.2006 г., свидетельство о государственной регистрации № 77. 99. 23. 3. У. 8930. 8. 06). Изготовлен ЗАО «МираксБиоФарма», г. Москва (адрес производства: Московская область, г. Химки, ул. Рабочая, 2а, корп. 1). Контроль эффективности лечения осуществляли на основании результатам ультразвукового исследования (УЗИ), доплерографии через 3,6,12,24 месяцев, контрольного отдельного диагностического выскабливания или пайпель-биопсии эндометрия с патоморфологическим исследованием полученного материала через 6 и 12 месяцев. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием общеупотребительных методов параметрической и непараметрической статистики. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента и χ^2 –критерий Пирсона. Статистическая обработка материала выполнялась на ЭВМ с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ: При ультразвуковом исследовании эндометрия пациенток, выполненном перед выскабливанием, средняя величина передне-заднего размера срединного маточного эхо (М-эхо) первой группе составила в среднем $13,85 \pm 1,63$ мм, во второй группе - $13,76 \pm 1,57$ мм. Эхоскопические признаки гиперпластического процесса слизистой оболочки матки (неоднородность структуры эндометрия, наличие эхопозитивных и эхонегативных включений) были выявлены у 76,9% женщин первой группы и у 77,5% пациенток второй группы. При ультразвуковом исследовании, выполненном в раннюю пролиферативную фазу (5-7 д.м.ц.) менструального цикла через 3, 6 и 12 месяцев на фоне проводимой терапии оценивалась величина передне-заднего размера срединного маточного эхо (М-эхо), эхогенность, звукопроводимость, внутреннее строение и состояние контуров эндометрия. Средняя величина М-эхо через 3 месяца от начала терапии первой группе составила в среднем $5,43 \pm 1,35$ мм, второй группе - $5,69 \pm 1,37$ мм. Ультразвуковое исследование, выполненное после окончания курса лечения, не выявило эхоскопических признаков гиперпластического процесса слизистой оболочки матки у обследуемых групп. Величина передне-заднего размера срединного маточного эхо не превышала нормативных показателей и составила в среднем $5,12 \pm 0,83$ мм первой группе и $5,33 \pm 0,92$ мм второй группе. Однако через 12 месяцев у 11 (27,5%) пациенток 2-й группы, М-эхо в среднем составила $10,83 \pm 1,75$ мм, а у 3 (7,7%) больных 1-й группы М-эхо - $10,75 \pm 1,73$ мм. Данным пациентам выполнена пайпель-биопсия эндометрия. После окончания курса лечения с целью оценки его эффективности 59,5% пациенткам проводилась контрольная гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием, в 40,5% случаях женщинам, категорически отказавшимся от выполнения контрольной гистероскопии, выполнена пайпель-биопсия эндометрия. Через 12 месяцев у 11 (27,5%) пациенток 2-й группы, где М-эхо в среднем составила $10,83 \pm 1,75$ мм, и у 3 (7,7%) больных 1-й группы, где М-эхо - $10,75 \pm 1,73$ мм, выполнена пайпель-биопсия эндометрия. После окончания лечения в обеих группах морфологических признаков ГЭ не обнаружено. Однако спустя 12 месяцев у 11 (27,5%) пациенток 2-й группы морфологически диагностирован рецидив заболевания. При гистологическом исследовании полученного материала у 36 (92,3%) больных первой группы морфологическая картина соответствовала эндометрию в фазе пролиферации как через 6, так и через 12 месяцев. Простая типичная гиперплазия эндометрия после проведенного курса лечения обнаружена у 7,7% больных первой группы. Ни в одном случае таргетной терапии больных с изолированной простой ГЭ без атипии (без сочетания с аденомиозом) рецидива за период наблюдения не отмечено. В 3 (7,7%) случаях рецидивирования ГЭ после использования индинола и эпигаллата и ТЭС терапии простая ГЭ без атипии сочеталась с аденомиозом. Эффективность лечения при ГЭ составила 92,3% и

72,5% соответственно в 1-й и во 2-й группах. Сведения о состоянии гемодинамики в маточных артериях и сосудах миометрия у пациенток первой группы на фоне проводимой терапии представлены в таблице №1.

Таблица № 1

Динамика изменений ИР в маточных артериях и сосудах миометрия у пациенток первой группы на фоне проводимой терапии

Артерии	До лечения (ИР)	Через 3 месяца (ИР)	Через 6 месяцев (ИР)	Через 12 месяцев (ИР)	Через 24 месяцев (ИР)
Маточные	0,77±0,03	0,82±0,02	0,87±0,01**	0,87±0,01**	0,87±0,01**
Аркуатные	0,70±0,01	0,73±0,01	0,76±0,01**	0,77±0,01**	0,77±0,01**
Радиальные	0,59±0,02	0,63±0,02	0,69±0,01**	0,69±0,01**	0,69±0,01**

Примечание: р дано по сравнению до лечения, где: р< 0,01**

Приведенные в таблице №1 результаты доплерометрического исследования показали, что в первой группе до лечения ИР в маточных артериях среднем составил 0,77±0,03; в аркуатных – 0,70±0,01; в радиальных – 0,59±0,02. У 36 (92,3%) женщин первой группы через 3 месяца на фоне проводимой терапии появилась тенденция к увеличению численных значений ИР в маточных артериях, сосудах миометрия (аркуатные, радиальные). Но достоверное повышение ИР в маточных артериях, сосудах миометрия (аркуатные, радиальные) по сравнению до лечения наблюдалась через 6 месяцев (в маточных 0,87±0,01 р<0,01; в аркуатных 0,76±0,01 р<0,01; в радиальных 0,69±0,01 р<0,01 артериях) и в течение последующих 24 месяцев наблюдения оставалась стабильной. Однако, у 3 (7,7%) пациенток из первой группы с рецидивированием заболевания после лечения численные значения ИР в маточных артериях и сосудах миометрия начали повышаться через три месяца, а через 6 месяцев отмечалось снижение численных значений ИР.

Данные о состоянии гемодинамики в маточных артериях и сосудах миометрия у пациенток во второй группе на фоне проводимой терапии представлены в таблице №2.

Таблица № 2

Динамика изменений ИР в маточных артериях и сосудах миометрия у пациенток второй группы на фоне проводимой терапии

Артерии	До лечения (ИР)	Через 3 месяца (ИР)	Через 6 месяцев (ИР)	Через 12 месяцев (ИР)	Через 24 месяцев (ИР)
Маточные	0,76±0,03	0,79±0,01	0,83±0,01	0,78±0,01	0,76±0,01
Аркуатные	0,71±0,02	0,73±0,01	0,76±0,01	0,73±0,01	0,70±0,01
Радиальные	0,60±0,03	0,62±0,02	0,65±0,02	0,62±0,02	0,59±0,02

Примечание: р дано по сравнению до лечения, где: $p > 0,05$

Из приведенных в таблице №2 данных следует, что у женщин во второй группе, которые получили гормональную терапию 6 месяцев, ИР в маточных артериях среднем составил $0,76 \pm 0,03$; в аркуатных – $0,71 \pm 0,02$; в радиальных – $0,60 \pm 0,03$. У 29 (72,5%) пациенток в данной группы численные значение ИР в маточных артериях и сосудах миометрия (аркуатные, радиальные) в данной группе больных начало повышаться через три месяца (в маточных артериях $0,83 \pm 0,01$; в аркуатных – $0,76 \pm 0,01$; в радиальных – $0,65 \pm 0,02$) а после отмены препарата через 6 месяцев отмечалось тенденция к снижению (в маточных артериях $0,78 \pm 0,01$; в аркуатных – $0,73 \pm 0,01$; в радиальных – $0,62 \pm 0,02$). У 11 (27,5%) пациенток 2-й группы, у которых диагностирован рецидив заболевания, численные значение ИР в маточных артериях и сосудах миометрия как до, так и после лечения оставались низкими. Положительные долгосрочные результаты от проводимой консервативной терапии у пациенток в первой клинической группе свидетельствуют о влиянии данного лечения на патогенетические механизмы возникновения и прогрессирования гиперплазии эндометрия и аденомиоза. Транскраниальная электростимуляция направлена на регуляцию взаимоотношений в системе гипоталамус-гипофиз-яичники, способствуя высвобождению β -эндорфинов, которое вызывает тоническое (базальное) торможение секреции гонадотропин-релизинг-гормонов, приводящее к снижению уровня гонадотропинов и активности пролиферативных эстрогенных влияний на мио- и эндометрий [3]. Кроме того, β -эндорфины способны активировать NK-клетки и Т-хелперы, тем самым способствуя стимуляции иммунного ответа на опухолевый рост [3]. Индинол, созданный на основе химического соединения indole-3-carbinol (I3C), содержащегося в овощах семейства крестоцветных, обладает высокой избирательной противоопухолевой активностью, оказывает влияние на пролиферативные каскады, осуществляемые при участии факторов роста, а также процессы неангиогенеза и апоптоза [2,10]. В основе антипролиферативного действия препарата Эпигаллат, действующим веществом которого является представитель катехинов зеленого чая epigallocatechin-3-gallate (EGCG) [8], лежит способность блокировать развитие

воспалительных реакций, имеющих место при заболеваниях с пролиферативным компонентом [2,9]. Кроме того, Эпигаллат оказывает ингибирующее влияние на активность матриксных металлопротеиназ, регулирует активность клеточного цикла, ингибирует внутриклеточные сигнальные каскады, приводящие к патологической пролиферации и индуцируемые ростовыми факторами [7]. Исходя из полученных результатов можно говорить, что на сегодняшний день наиболее патогенетически обоснованной при консервативном лечении гиперплазии эндометрия и аденомиоза является терапия, действующая на молекулярные звенья патогенеза. Разница в долгосрочных результатах лечения может быть объяснена различными механизмами действия дюфастона и индинола, эпигаллата. Дюфастон назначается с целью достижения физиологического баланса эффектов эстрогены/прогестерон на уровне эндометрия - его секреторной трансформации и дальнейшего полноценного отторжения функционального слоя. Однако, как показывают многочисленные исследования, ГЭ может развиваться в условиях нормостероидемии и нормальной экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эндометрии, а также нормо-, гипер-, и даже гипоестрогении и низкой экспрессии рецепторов прогестерона в эндометрии. [4,5] Таким образом, пациентки с высоким эстроген/прогестероновым индексом будут мало чувствительны к терапии гестагенными препаратами или быстро ответят рецидивом заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Таким образом, индинол и эпигаллат обладают способностью влиять на большее количество звеньев патогенеза ГЭ, что может объяснить лучшие отдаленные результаты лечения простой ГЭ без атипии как изолированной, так и в сочетании с аденомиозом. Повышения риска рецидива ГЭ при ее сочетании с другими пролиферативными заболеваниями матки (аденомиозом) указывает не только на общность звеньев их патогенеза, но и на взаимное потенцирование.

Список литературы

1. Доброкачественные заболевания матки. / Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М., Лебедев В.А. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 312 с.
2. Киселев В.И., Лященко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М., 2005. — 348 с.
3. Кустаров В.Н., Лебедев В.П., Трусков С.В. Применение транскраниальной электростимуляции в акушерстве и гинекологии /Учебное пособие.— СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2003. — 40с.

4. Пашков В.М., Лебедев В.А., Коваленко М.В. Современные представления об этиологии и патогенезе гиперпластических процессов эндометрия // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2006. — Т.5, №3. — С.51-59.
5. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста / Сидорова И.С., Унанян А.Л., Агеев М.Б., Ведерникова Н.В., Жолобова М.Н. // *Акушерство, гинекология и репродукция*. — 2012. — №4. — С.22-28.
6. Унанян А.Л. Эндометриоз тела матки и яичников: новые аспекты патогенеза, клиники и лечения: Автореф. дис. док.мед.наук. — Москва, 2007. — 50с.
7. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate (EGCG) differentially inhibits interleukin-1 beta-induced expression of matrix metalloproteinases-1 and -13 in human chondrocytes / Ahmed S., Wang N., Lalonde M., Goldberg V.M., Haqqi T.M. // *J Pharmacol Exp Ther*. — 2004. — Vol. 308(2). — P. 767-773.
8. Jung Y.D. Inhibition of tumor invasion and angiogenesis by epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a major component of green tea / Y.D. Jung, L.M. Ellis // *Int J Exp Pathol*. — 2001. — Vol. 82(6). — P. 309-316.
9. Modulatory properties of various natural chemopreventive agents on the activation of NF-kappaB signaling pathway / Jeong W.S., Kim I.W., Hu R., Kong A.N // *Pharm Res*. — 2004. — Vol. 21(4). — P. 661-670.
10. Rahman K.M. Indole-3-carbinol (I3C) induces apoptosis in tumorigenic but not in nontumorigenic breast epithelial cells / K.M. Rahman, O. Aranha, F.H. Sarkar // *Nutr Cancer*. — 2003. — Vol. 45(1). — P. 101-112.

Рецензенты:

Васильев А.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский Государственный Педиатрический Медицинский Университет, г. Санкт-Петербург;

Костюшов Е.В., д.м.н., профессор, действительный член Петровской академии наук, главный врач ГБУЗ ЛО «Сертоловская городская больница», г. Сертолово.

