

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ЭХОГРАФИИ И ЛЕЧЕНИЕ УЗЛОВОЙ ЛЕЙОМИОМЫ МАТКИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Доц. О. В. ДОЛЕНКО

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина*

**На основании результатов клинического и ультразвукового исследований определены дифференциальные критерии эхографии, а также клиническая эффективность микрокапсулированного дииндолилметана (DIM), производного индол-3-карбинола, — препарата «Балансид»™ в качестве монотерапии узловой лейомиомы матки небольших размеров у женщин репродуктивного возраста.**

*Ключевые слова: лейомиома матки, трансвагинальная эхография, клиническая симптоматика, балансид, эффективность лечения, женщины репродуктивного возраста.*

Лейомиома матки (ЛМ), называемая также фибромиома, фиброма, миофиброма, представляет собой гормонозависимую доброкачественную опухоль миометрия, которая развивается из мышечных и соединительнотканых элементов.

В структуре гиперпластических процессов миометрия ЛМ встречается у 25–30% женщин репродуктивного возраста и является самой распространенной доброкачественной опухолью женских половых органов. По данным литературы, средний возраст пациенток с этой патологией составляет в среднем  $35 \pm 2$  года [1–3].

К этиопатогенетическим факторам развития ЛМ относят: позднее менархе, гиперполименорею, нарушения нейрогормональной регуляции в системе «гипофиз — гипоталамус — яичники — матка», перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза, нарушения гормонсекретирующей функции надпочечников и щитовидной железы, выраженные изменения гемодинамики сосудов малого таза, генетическую предрасположенность с аутосомно-рецессивным типом наследования, чрезмерные психоэмоциональные нагрузки [4–6].

Ведущими факторами в развитии ЛМ являются нарушения метаболизма эстрогенов (преимущество эстрогена и эстрадиола в фолликулиновую, а эстриола — в лютеиновую фазы цикла) и функции желтого тела.

Согласно результатам исследований большинства авторов выделяют три патогенетических варианта развития миомы матки: с вовлечением в патологический процесс гипоталамо-гипофизарной системы, с выраженными нарушениями функции яичников и преимущественными изменениями рецепторного аппарата матки. Традиционное мнение о ведущей роли эстрогенов в патогенезе миомы подтверждается данными современных исследований [3, 4, 6].

При изучении гормонального статуса у пациенток с ЛМ ряд авторов отметили гиперсекрецию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) на

5–7-й дни менструального цикла и лютеинизирующего гормона (ЛГ) на 14-й день с одновременным снижением его экскреции на 21–22-й дни цикла, эстрогенов и прегнандиола — на протяжении всего менструального цикла.

Установлено, что у больных с недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ) и ановуляторными циклами происходят изменения содержания в крови ФСГ и ЛГ, зависящие в большей степени от функционального состояния репродуктивной системы, чем от наличия опухоли матки. Участие в патологическом процессе гипоталамо-гипофизарной системы подтверждается частым сочетанием ЛМ с дисгормональными заболеваниями молочных желез [1, 2, 5].

На современном этапе в диагностике гиперпластических процессов миометрия, в частности ЛМ, важное значение имеет ультразвуковая диагностика с применением метода цветного доплеровского картирования (ЦДК). С помощью комплексной эхографии визуализируют патологический процесс в миометрии, оценивают размеры и локализацию узлов, определяют показатели гемодинамики [7–9].

Дифференциальные критерии комплексной эхографии в сочетании с клинической симптоматикой позволяют выбрать дальнейшую тактику ведения пациенток репродуктивного возраста с узловой ЛМ.

Проведение консервативной терапии ЛМ преследует такие основные цели: ослабление или купирование патологических симптомов; препятствование прогрессированию роста опухоли; сохранение репродуктивной функции женщины. Показаниями для медикаментозного лечения являются клинически малосимптомное течение заболевания; величина матки, не превышающая размеры беременности на 12-й неделе; медленный рост узлов и их локализация; миома, сопровождающаяся заболеваниями с высоким анестезиологическим и/или хирургическим риском, использование

в качестве подготовительного этапа к операции [1, 4]. Вместе с тем консервативную терапию ЛМ нельзя рассматривать как альтернативу хирургическому лечению опухоли. Если есть показания для оперативного вмешательства, то необходимо его незамедлительно проводить.

Цель работы — изучение эхографических критериев узловой ЛМ и клинической эффективности лечения микрокапсулированным дииндолилметаном (DIM) — «Балансид»™ (производитель Naagi, Швейцария) у женщин репродуктивного возраста.

Под нашим наблюдением находились 65 женщин в возрасте от 35 до 43 лет (их средний возраст составил  $37 \pm 2$  года). Основная группа была сформирована из 35 пациенток, у которых диагностирована узловатая ЛМ с субсерозной и интрамуральной локализацией узлов. В группу контроля вошли 30 женщин репродуктивного возраста без патологических изменений миометрия.

Пациенткам основной и контрольных групп были проведены общеклиническое и гинекологическое обследование, трансвагинальная эхография с применением ЦДК, при этом учитывался преморбидный фон, определялись группы риска по развитию гиперпластических процессов мио- и эндометрия, характер менструальной функции, наличие экстрагенитальной и эндокринной патологии.

Комплексное ультразвуковое исследование выполняли на аппарате SONO-ASE 8000 фирмы Medison (Корея), Phillips Healscare (Нидерланды) с помощью трансвагинального датчика частотой 10 МГц с функцией ЦДК.

При эхографической визуализации матки определяли локализацию, форму, размеры миоматозных узлов, наличие и тип кровотока. С помощью импульсной доплерометрии оценивали максимальную систолическую скорость артериального кровотока сосудов матки, индекс резистентности (ИР) в сосудах очаговых образований и матки.

Для лечения больных с ЛМ субсерозной и интрамуральной локализации узлов применялся микрокапсулированный дииндолилметан (DIM) — «Балансид»™ (Naagi, Швейцария) в виде монотерапии по 1 капсуле 2 раза в день, в непрерывном режиме в течение 6 мес.

DIM, входящий в состав препарата, представляет собой основной продукт расщепления индол-3-карбинола — вещества натурального происхождения, полученного из растений семейства крестоцветных.

Являясь индолом четвертого поколения, микрокапсулированный DIM оказывает последовательный антипролиферативный эффект, способствует ингибированию избыточной пролиферации клеток, что обусловлено не только непосредственным взаимодействием DIM с рецепторами эстрогенов, а и активизацией процессов фосфорилирования эстрогенрецепторных белков. Сочетание этих процессов способствует стимуляции метаболизма эстрогенов для продуцирования эффективных 2-гидроксиметаболитов.

Эффективность DIM в лечении гиперпластических процессов мио- и эндометрия доказана в ряде рандомизированных и плацебо-контролируемых исследований, его неоспоримые преимущества — высокий профиль безопасности, хорошая переносимость и отсутствие побочных эффектов [3, 6, 9, 10].

При изучении анамнестических данных у 29 (82,8%) пациенток основной группы были отмечены воспалительные заболевания органов малого таза, сочетающиеся с различной патологией шейки матки.

Несвоевременное и неадекватное лечение инфекций, передаваемых половым путем, у 24 (68,5%) больных способствовали хронизации процесса и становились причиной контактных кровотечений, диспареунии, бесплодия, тазовых болей, а также формирования опухолевидных процессов мио- и эндометрия.

При анализе клинической симптоматики до проведения лечения у 23 (65,7%) пациенток наблюдались обильные кровянистые выделения, удлинение периода менструации (до 7–8 дн); 15 (42,8%) женщин жаловались на межменструальные кровянистые выделения. В группе контроля средняя продолжительность цикла составляла  $28 \pm 2$  дн, периода менструации — 5–6 дн.

При проведении трансвагинальной эхографии у 29 (82,8%) больных с узловой ЛМ наблюдалась субсерозная локализация миоматозных узлов, у 6 (17,2%) пациенток — сочетание их субсерозной и интерстициальной локализаций (рис. 1, 2).

В 24 (68,5%) случаях выявлены гипо- и изоэхогенные узлы преимущественно однородной эхоструктуры, размеры которых до проведения лечения составляли в среднем  $24 \pm 1,3$  мм; наличие гиперэхогенных включений в структуре узлов отмечены в 7 (20,0%) наблюдениях, их неоднородность — в 4 (11,4%).

При оценке васкуляризации миоматозных узлов с применением ЦДК в 34 (97,1%) случаях имел место периферический тип кровотока, наличие смешанного типа кровотока установлено у 17 (48,5%) больных, единичный питающий сосуд (сосудистая ножка узла) — в 6 (17,2%) наблюдениях (рис. 3, 4).

Получены данные исследований: максимальная скорость кровотока в сосудах очаговых образований матки составила  $14,6 \pm 3,4$  см/с, ИР в сосудах матки и сосудах очаговых образований —  $0,63 \pm 0,2$  и  $0,71 \pm 0,3$  соответственно. При оценке васкуляризации сосудов матки с применением ЦДК в группе контроля ИР составил  $0,57 \pm 0,3$ .

После проведения лечения балансидом в течение 6 мес у 29 (82,8%) пациенток наблюдалось восстановление цикличности и характера менструального цикла при отсутствии обильных кровянистых выделений. В основной группе 13 (37,2%) больных отмечали исчезновение межменструальных кровянистых выделений из половых путей, средняя продолжительность цикла

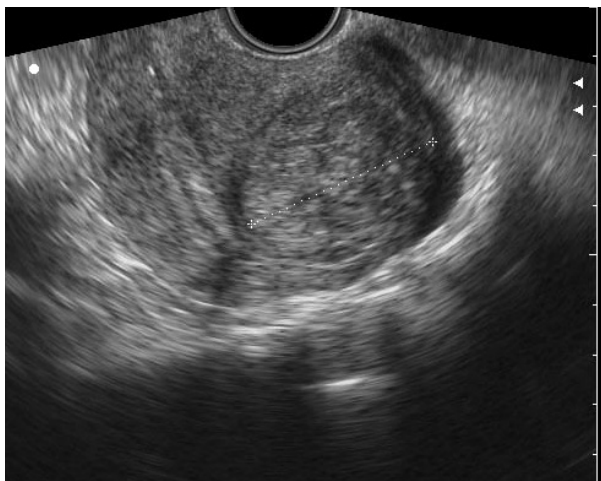


Рис. 1. Лейомиома матки з інтрамуральною локалізацією вузла

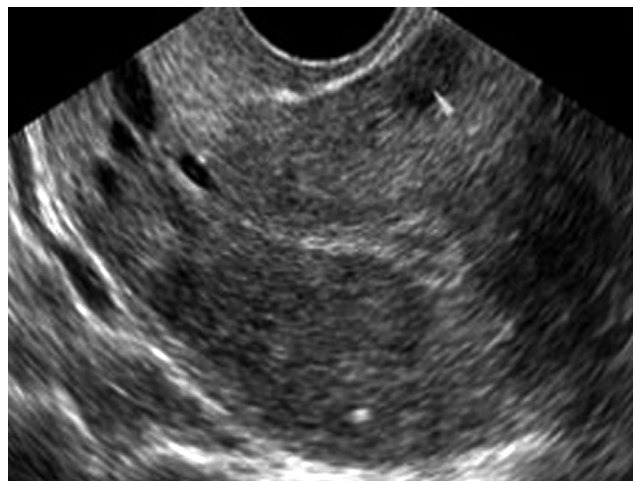


Рис. 2. Лейомиома матки з субсерозною локалізацією вузла



Рис. 3. Перинодулярний тип кровотоку миоматозного вузла



Рис. 4. Кровоток по змішанному типу в миоматозному вузлі

склала  $29 \pm 2$  дн, періоду менструації — 6–7 дн, що наближалось до показателів групи контролю.

При трансвагінальній ехографії, проведеної після лікування, у хворих з ЛМ розміри вузлів зменшились в середньому до  $16 \pm 1,3$  мм, у них зберігався переважно периферический тип кровотоку і лише в 8 (22,8%) випадках реєструвався змішаний тип, ІР в судинах матки склала  $0,59 \pm 0,2$ , майже так само, як у пацієнток групи контролю.

Аналіз отриманих результатів клінічного дослідження і даних трансвагінальної ехографії з використанням методу ЦДК свідчить про те, що застосування препарату «Балансид»<sup>™</sup>, що містить мікрокапсулізований діиндолілметан, надає виражений анти-

проліферативний ефект на клітини міометрія за рахунок безпосереднього взаємодіяння з рецепторами естрогенів, сприяє нормалізації метаболізму естрогенів, стимуляції процесу фосфорилування естрогенрецепторних білків і продукції ефективних 2-гідрокси-метаболітів.

Таким чином, застосування препарату «Балансид»<sup>™</sup> як монотерапії в циклічному режимі не менше 6 міс у жінок репродуктивного віку з вузловою ЛМ невеликих розмірів є патогенетично обґрунтованим, цілеспрямованим, відрізняється високим профілем безпеки застосування, відсутністю побічних ефектів і може бути рекомендовано для використання в клінічній практиці.

## Список літератури

1. Современные методы диагностики и альтернативные методы лечения гиперпластических процессов и опухолей матки / Л. В. Адамян, Э. Р. Ткаченко, С. И. Киселев [и др.] // Практическая гинекология.— М., 2001.— С. 89–115.
2. Современная диагностика и лечение гиперпластических процессов эндометрия / В. Н. Запорожан, Т. Ф. Татарчук, В. Г. Дубинина, Н. В. Колей // Репродуктивная гинекология.— 2012.— № 1 (3).— С. 5–12.
3. Presence of 3,3'-Diindolylmethane in human plasma after oral administration of Indole-3-carbinol / D. W. Arneson, A. Hurwitz, L. M. McMahon, D. Robaugh // Proceedings of the American Association for Cancer Research.— 1999.— № 40.— P. 2833.
4. Вихляева Е. М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е. М. Вихляева.— М.: МЕДпресс-информ, 2004.— 399 с.
5. Савицкий Г. А. Миома матки. Проблемы патогенеза и патогенетической терапии / Г. А. Савицкий, А. Г. Савицкий.— СПб.: Путь, 2000.— С. 150–210.
6. Vollenhoven B. J. A clinical review Uterine fibroids / B. J. Vollenhoven, A. S. Lawrence, D. L. Healy // Br. J. Obstet. Gynaecol.— 1997.— № 97.— P. 285–298.
7. Абдуллаев Р. Я. Ультрасонография / Р. Я. Абдуллаев, Т. С. Головки.— Харьков: Нове слово, 2009.— С. 180.
8. Давыдов А. И. Трехмерная трансвагинальная эхография в режиме цветового и энергетического доплера: перспективы, возможности, ограничения / А. И. Давыдов, В. Э. Мехдиев, А. А. Сиordia // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии.— 2008.— Т. 7, № 1.— С. 56–64.
9. Капустина И. Н. Значение цветового доплеровского картирования в оценке типа миомы матки / И. Н. Капустина, И. С. Сидорова // Рос. вестн. акушерства и гинекологии.— 2001.— № 1.— С. 27–32.
10. Clinical development plan: indole-3-carbinol // J. Cell. Biochem. Suppl.— 1996.— № 26.— P. 127–136.
11. Chen I. Aryl hydrocarbon receptor-mediated antiestrogenic and antitumorigenic activity of diindolylmethane / I. Chen, A. McDougal, F. Wang // Carcinogenesis.— 1998.— Vol. 19 (9).— P. 1631–1639.

### ДИФЕРЕНЦІЙНІ КРИТЕРІЇ ЕХОГРАФІЇ ТА ЛІКУВАННЯ ВУЗЛОВОЇ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

О. В. ДОЛЕНКО

На підставі результатів клінічного та ультразвукового досліджень визначено диференційні критерії ехографії, а також клінічну ефективність мікрокапсульованого диіндолілметану (DIM), похідного індол-3-карбінолу, — препарату «Балансид»™ як монотерапії лейомиоми матки невеликих розмірів у жінок репродуктивного віку.

*Ключові слова:* лейомиома матки, трансвагінальна ехографія, клінічна симптоматика, балансид, ефективність лікування, жінки репродуктивного віку.

### DIFFERENTIAL ULTRASONOGRAPHY CRITERIA AND TREATMENT OF NODULAR UTERINE LEIOMYOMA IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

O. V. DOLENKO

The differential ultrasonography criteria as well as clinical efficacy of microencapsulated diindolylmethane (DIM), a derivative of indole-3-carbinol (Balansid™), in treatment of small-size nodular uterine leiomyoma in women of reproductive age, according to the results of clinical and ultrasound studies were determined based on the findings of clinical and ultrasound investigation.

*Key words:* leiomyoma of the uterus, transvaginal echosonography, clinical symptoms and signs, Balansid™, clinical efficacy, women of reproductive age.

Поступила 01.09.2016