

УДК 618.145-007.415-091.8-078.33

© И. Ю. Кузьмина, 2012.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

И. Ю. Кузьмина

Кафедра акушерства и гинекологии №1 (зав. – профессор Н. А. Щербина), Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков.

### MODERN THERAPY TACTICS FOR HYPERPLASIA OF ENDOMETRIUM AT WOMEN IN PERIMENOPAUSAL PERIOD

I. U. Kuzmina

#### SUMMARY

The conducted research of the metabolites by estronum (2-gidroksiestron – 2-OHEi and 16 α-OHEi) is carried out in urine at women in perimenopausal period. Preparation application of indol-F® during 4 month on 2 capsules 2 times a day at women in perimenopausal period leads to depression of level of the general estrogens in 1,3 times, and also to statistically significant depression of level 16 α-OHEi, to interrelation rising 2-OHEi/16 α-OHEi, that can be a pathogenetic substantiation of its medical influence at hyperplastic processes of endometrium.

### СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ ГИПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЮ В ЖІНОК У ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

І. Ю. Кузьміна

#### РЕЗЮМЕ

Проведено дослідження метаболітів естрону (2-гідроксиестрону – 2-OHEi і 16α-OHEi) у сечі жінок у перименопаузі. Застосування препарату індол-ф® протягом 4 місяців по 2 капсули 2 рази на день у жінок в перименопаузальному періоді призводить до зниження рівня загальних естрогенів в 1,3 рази, а також до статистично значимого зниження рівня 16α-OHEi, підвищення співвідношення 2-OHEi/16 α-OHEi, що може бути патогенетичним обґрунтуванням його лікувального впливу при гіперпластичних процесах ендометрію.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, метаболиты эстрогена, индол-ф®.

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) является наиболее частой формой патологии слизистой оболочки матки, сопровождающейся пролиферацией, структурной перестройкой железистого и стромального компонента ткани. Ведущая роль в развитии гиперпластических процессов эндометрия принадлежит избыточной эстрогенной стимуляции в сочетании с недостаточностью прогестеронового воздействия. По данным различных исследований, большое значение в нарушении тканевого гомеостаза эндометриальной ткани имеет дисбаланс процессов апоптоза и пролиферации с относительным преобладанием последнего [1]. Несмотря на наличие значительного арсенала препаратов и схем лечения, проблема терапии ГПЭ в настоящее время до конца не решена [2]. Гормональная терапия (ГТ), назначаемая в этом случае, зачастую сопровождается осложнениями со стороны некоторых органов и систем, наличием значительных противопоказаний, ограничивающих ее применение [3].

Современные пути профилактики и терапии гиперплазии эндометрия позволили обратить внимание

на фитонутриенты – соединения, которые содержатся в природных пищевых продуктах и обладают антипролиферативным и противоопухолевым действием. Обращают также на себя внимание фитопрепараты, содержащие индол-3-карбинол (I3C) (вещество, выделяемое из овощей семейства крестоцветных), которые многие зарубежные и отечественные компании рекомендуют в качестве диетических добавок к рациону питания. Данная группа препаратов приводит к нормализации гормонального фона, способствует нормализации и поддержанию на оптимальном уровне соотношения метаболитов эстрогенов, регулирует апоптоз опухолевых клеток.

Нами проведено исследование по применению диетической добавки индол-Ф® капсулы 400 мг для негормональной терапии ГПЭ (производство ООО ПТФ «Фармаком», Украина, г. Харьков).

Индол-Ф® является комбинированной диетической добавкой, в состав которой входят: индол-3-карбинол – 90 мг, смесь овощей семейства крестоцветных – 238 мг, экстракт брокколи – 10 мг и витамин С – 50 мг.

Индол-Ф® нормализует метаболизм эстрогена, препятствует образованию 16 $\alpha$ -гидроксиэстрона, повышение концентрации которого является диагностическим критерием риска развития эстроген-зависимых опухолей.

Основное действующее вещество диетической добавки индол-Ф® индол-3-карбинол (I3C) активирует определенную изоформу P-450 (CYP1A1), отвечающую за образование 2-гидроксипроизводных эстрадиола и таким образом восстанавливает нормальный баланс гидроксипроизводных эстрогенов: слабого эстрогенового агониста 2-гидроксиэстрона (2ОН-Е1) и патологического метаболита 16 $\alpha$ -гидроксиэстрона (16 $\alpha$ -ОН-Е1), стимулирующего клеточную пролиферацию.

Механизмы антипролиферативного действия I3C реализуются посредством I3C-зависимого ингибирования фосфорилирования тирозинных остатков цитоплазматических протеинкиназ, передающих сигнал с поверхности к ядру клетки (факторы роста EGF и IGF, ядерный фактор транскрипции NF-kF), и ингибирования им активности циклооксигеназы-2 (COX-2), активирующейся в ответ на действие провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) и его «партнера» – интерлейкина-1 (IL-1) [4].

Универсальность его противоопухолевого действия обусловлена способностью данного соединения блокировать все основные пути трансдукции внутриклеточных сигналов, стимулирующих клеточный рост, а также индуцировать избирательный апоптоз опухолевых клеток. Индол-Ф® нормализует метаболизм эстрогенов, смещая баланс соотношения их метаболитов в сторону снижения уровня 16 $\alpha$ -гидроксиэстрона (16 $\alpha$ -ОНЕ1) – «агрессивного» метаболита [5].

Цель исследования – установить содержание метаболитов эстрогена (2-гидроксиэстрона – 2-ОНЕ1 и 16 $\alpha$ -ОНЕ1) в сыворотке крови и оценить активность компонентов экстрацеллюлярного матрикса в гиперплазированной эндометрии у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе и эффективность применения у них препарата индол-Ф®.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 34 женщины с гиперпластическими процессами эндометрия, составившие основную группу (1 группа). Средний возраст пациенток составил 47,4 $\pm$ 1,6 года. В качестве контроля использовались образцы эндометрия 15 женщин в перименопаузе, взятые во время стадии пролиферации (2 группа).

Анализ менструальной функции показал, что менометроррагии наблюдались у 86,2% женщин 1-й группы и только у 50,3% пациенток 2-й группы ( $p < 0,001$ ). Нарушения менструального цикла были выявлены соответственно у 33,7 и 22,1% ( $p < 0,05$ ).

В 1-й группе 53,7% больных имели выскабливания по поводу метроррагий в анамнезе, во 2-й группе – только 14,9% обследуемых ( $p < 0,001$ ), при этом 8,1% пациенток основной группы перенесли 3 выскабливания и более. ГТ по поводу предшествующих ГПЭ (не ранее 6 месяцев до включения в исследование) получали 21,9% женщин 1-й группы и 10,5% – 2-й группы.

Всем женщинам производили раздельное диагностическое выскабливание слизистой под контролем гистероскопии с последующим морфологическим исследованием полученного материала. Гистероскопию выполняли с помощью эндоскопического оборудования фирмы «Karl Storz» (Германия) по стандартной методике. Путем кюретажа получали раздельные соскобы слизистой оболочки цервикального канала и тела матки, материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. После заливки в парафин готовили срезы толщиной 5-6 мкм и окрашивали их гематоксилином и эозином. При гистологической диагностике использовали критерии, рекомендованные ВОЗ [6]. Количественное определение в моче соотношения метаболитов эстрогена 2-ОНЕ1 и 16 $\alpha$ -ОНЕ1 методом иммуноферментного анализа с использованием набора Estramet 2/16 Elisa (США) по стандартной методике анализатором MULTISKAN EX (Финляндия). Общий уровень эстрогенов в моче определяли по формуле:  $E_1 + E_2 + E_3 = 0,85 \times (2\text{-ОНЕ1} + 16\alpha\text{-ОНЕ1})$ . Статистическую обработку данных осуществляли с использованием компьютерных программ Biostat, Statistica 6.0 for Windows по общепринятым методикам.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе жалоб установлено, что кровянистые выделения из половых путей различной интенсивности отмечали 86,9% больных основной группы, средняя продолжительность их составила 12,0 $\pm$ 3,5 дня. Кроме того, больные предъявляли жалобы на обильные менструации (60,9%), ациклические кровяные выделения (47,8%), пред- и постменструальные кровянистые выделения (17,4%). Олигоменорея беспокоила 8,7% женщин. Боли внизу живота, связанные с менструальным циклом, отмечали 26,1% женщин, следует отметить, что у каждой больной было от 1 до 3 жалоб. У 17,4% женщин 1 группы в анамнезе имелись указания на диагностические выскабливания, 2 больные ранее получали гормональную терапию гестагенами по поводу ГЭ без атипии.

Анализ анамнестических данных выявил повышенный уровень соматической патологии у больных с ГЭ: гипертоническая болезнь, вегетососудистая дистония по гипертоническому типу были у 43,5%, варикозная болезнь вен нижних конечностей – у каждой четвертой больной; хронические заболевания желудочно-кишечного

тракта и гепатобилиарной системы выявлены у 34,7%; хронические заболевания мочевыводящих путей – у 13%; патология щитовидной железы – у 8,7%. Каждая вторая женщина имела избыточную массу тела, у 30,4% диагностировано ожирение. Средний показатель индекса массы тела составил  $29,2 \pm 4,1$  кг/м<sup>2</sup>.

У большинства больных отмечалась сопутствующая гинекологическая патология. Миома матки с интерстициально-субсерозной и субсерозной локализацией узлов наблюдалась у 72,0% больных, внутренний эндометриоз – у 64,0% женщин.

При гистологическом исследовании соскоба эндометрия у женщин 1-й группы были обнаружены железисто-кистозная гиперплазия эндометрия –

66,5%, железистая гиперплазия эндометрия – 11,2%, железисто-фиброзные полипы эндометрия – 22,3% больных. У пациенток группы сравнения по результатам гистологического исследования выявлены изменения эндометрия, соответствующие фазам менструального цикла.

При количественном определении 2-ОНЕi, 16 $\alpha$ -ОНЕi и их соотношения выявлены достоверные различия в исследуемых группах (табл. 1). У пациенток основной группы, страдающих ГПЭ, наблюдались более низкие значения уровня 2-ОНЕi и более высокие показатели агрессивного метаболита 16 $\alpha$ -ОНЕi относительно группы сравнения. Соотношение 2-ОНЕi/16 $\alpha$ -ОНЕi у больных с ГПЭ было в 1,3 раза ниже, чем у женщин без ГПЭ.

Таблица 1

## Содержание метаболитов эстрогена в моче у женщин в перименопаузе

Метаболиты эстрогена,	1-я группа (n=34)		2-я группа (контроль) (n=15)
	До лечения	После лечения	
2-ОНЕi (нг/мл)	84,2 $\pm$ 11,2	63,50 $\pm$ 9,90*	66,36 $\pm$ 13,94
16 $\alpha$ -ОНЕi (нг/мл)	35,58 $\pm$ 14,84	20,05 $\pm$ 3,50*	24,64 $\pm$ 19,14
2-ОНЕi/16 $\alpha$ -ОНЕi	2,26 $\pm$ 0,80	3,05 $\pm$ 0,76*	2,90 $\pm$ 1,20

Примечание: \* – статистически значимая разница от исходных показателей пациенток 1-й группы до лечения:  $p < 0,001$ .

Общий уровень эстрогенов в моче у пациенток обеих групп статистически значимо не различался, кроме того, значение данного показателя у всех обследованных соответствовало норме и составило в 1-й группе 76,2 $\pm$ 13,0 нг/мл, во 2-й группе – 77,4 $\pm$ 14,5 нг/мл ( $p < 0,001$ ).

После проведенного лечения индол-Ф® в течение 4 месяцев по 2 капсулы 2 раза в день у 20 пациенток 1-й группы выполнено повторное определение метаболитов эстрогена в моче.

Через 4 месяца после терапии рецидивы ГПЭ отсутствовали у всех пациенток, получавших индол-Ф® как клинически, так и по данным ультразвукографии. У 14 больных, отказавшихся от участия в исследовании, а также не получавших традиционную ГТ, через 4 месяца рецидив заболевания отмечался в 5 (35,7%) случаях.

Результаты исследования показали статистически значимое увеличение коэффициента 2-ОНЕi/16 $\alpha$ -ОНЕi (в 1,5 раза по сравнению с его уровнем до начала терапии): до лечения – 2,26 $\pm$ 1,31, после лечения – 3,05 $\pm$ 0,76 ( $p < 0,001$ ), преимущественно за счет снижения числа агрессивного метаболита 16 $\alpha$ -ОНЕi в 1,8 раза до лечения – 35,58 $\pm$ 14,84 нг/мл, после лечения – 20,05 $\pm$ 3,50 нг/мл ( $p < 0,001$ ).

Кроме того, после проведения терапии препаратом индол-Ф® в течение 4 месяцев у обследованных

больных наблюдалось статистически значимое снижение уровня общих эстрогенов в моче – 63,5 $\pm$ 9,9 нг/мл (до лечения 84,2 $\pm$ 11,2 нг/мл;  $p < 0,001$ ).

Своевременное углубленное обследование современными средствами диагностики, грамотное и адекватное лечение фоновых и предраковых заболеваний эндометрия, к которым относятся ГПЭ, являются в настоящее время наиболее эффективной формой профилактики и ранней диагностики РЭ. Имеющиеся в настоящее время гормональные препараты для лечения данной патологии характеризуются в большинстве случаев возникновением серьезных побочных эффектов, что ограничивает их применение у значительной когорты пациенток [7].

Результаты проведенного исследования показали достаточно высокую эффективность индол-Ф® при лечении ГПЭ у пациенток в перименопаузе, что, вероятно, обусловлено особенностями метаболизма эстрогенов у женщин этой возрастной подгруппы, а также механизмом действия индол-Ф®. Известно, что у женщин в перименопаузальном периоде происходит перестройка метаболизма эстрогенов в сторону увеличения концентрации более «агрессивных» фракций, в том числе 16 $\alpha$ -ОНЕi [8]. Считается, что именно данный метаболит является пусковым механизмом развития опухолевых процессов в гормоночувствительных тканях [8].

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что у больных в перименопаузе, страдающих ГПЭ, содержание  $16\alpha$ -ОНЕi статистически значимо выше, а соотношение  $2$ -ОНЕi/ $16\alpha$ -ОНЕi, напротив, значительно ниже, чем у женщин этой же возрастной группы без патологии эндометрия. Полученные данные позволяют предположить, что в перименопаузе нарушение метаболизма эстрогенов, в частности, относительное увеличение продукции  $16\alpha$ -ОНЕi, является значимым в формировании ГПЭ. Соответственно, назначаемая терапия индол-Ф® приводит к статистически значимому снижению данного метаболита и тем самым предупреждает рецидив заболевания.

#### ВЫВОДЫ

1. Применение препарата индол-Ф® в течение 4 месяцев по 2 капсулы 2 раза в день у женщин в перименопаузе приводит к снижению уровня общих эстрогенов в 1,3 раза, а также статистически значимому снижению уровня  $16\alpha$ -ОНЕi, повышению соотношения  $2$ -ОНЕi/ $16\alpha$ -ОНЕi, что может являться патогенетическим обоснованием его лечебного воздействия при гиперпластических процессах эндометрия.

2. Полученные данные позволяют предположить, что индол-Ф® можно рассматривать как эффективное, не вызывающее побочных реакций средство для альтернативной, негормональной терапии ГПЭ у пациенток в перименопаузе.

#### ЛИТЕРАТУРА.

1. Адамян Л. В. Гиперплазия эндометрия: принципы хирургического и гормонального лечения / Л. В. Адамян, Е. Н. Андреева // Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве. – М., 2002. – 413 с.

2. Ампилогова Э. Р. Оптимизация неинвазивной диагностики гиперпластических процессов эндометрия : дисс. ... канд. мед. наук : 14.00.01 ; 14.00.14 / Ампилогова Эльвира Радиковна ; ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. М. И. Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – М., 2007. – 122 с.

3. Артымук Н. В. Эхографические особенности гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе / Н. В. Артымук, Е. П. Хоботкова, О. Ю. Мелюкова // 5 съезд Российской Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине «Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии», Москва, 18-21 сентября 2007 г. : тезисы докладов / Российская академия государственной службы при Президенте Российской Федерации. – М., 2007. – С. 44–45.

4. Давыдов А. И. Основные аспекты диагностики и гормональной терапии железистой гиперплазии эндометрия / А. И. Давыдов, Л. Чекветадзе, О. В. Крижановская // Проблемы репродукции. – Спецвыпуск. – 2009. – С. 177–178.

5. Ищенко И. А. Молекулярно-биологические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия / И. А. Ищенко, И. В. Станкевич // Вопр. гин., акуш. и перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 47–50.

6. Каппушева Л. М. Выбор метода терапии гиперплазии эндометрия в перименопаузе / Л. М. Каппушева, С. В. Комарова, З. А. Ибрагимова // Акушерство и гинекология. – 2005. – №6. – С. 37–42.

7. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps / L. Savelli, P. De Iaco, D. Santini [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 188. – P. 927–931.

8. Ultrasound assessment of endometrial thickness / T. Van de Bosch, D. Van Schoubroeck, L. Ameye [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 188. – P. 1249–1253.