

УДК 618.1-006-036.3

© В. М. Астахов, 2011.

ПРИМЕНЕНИЕ ПАРАФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ИНДОЛ-Ф В ПРОФИЛАКТИКЕ И ТЕРАПИИ МИОМЫ МАТКИ

В. М. Астахов

*Кафедра акушерства и гинекологии №2 (зав. кафедрой – проф. В. М. Астахов),
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк.*

APPLICATION OF PARAPHARMACOLOGY DRUG INDOL-F IN PREVENTION AND TREATMENT OF MIOMA OF THE UTERI

V. M. Astakhov

SUMMARY

In this study we can see the results of no hormonal treatment, which includes combined drug INDOL-F @caps. 400 mg, of group of women of reproductive age with mioma of the uteri. By these results we can say that it is possible to use the phyto drug INDOL-F for prophylactics and treatment of mioma of the uteri.

ВИКОРИСТАННЯ ПАРАФАРМАКОЛОГІЧНОГО ПРЕПАРАТУ ІНДОЛ-Ф У ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ТЕРАПІЇ МІОМИ МАТКИ

В. М. Астахов

РЕЗЮМЕ

Наведені дані досліджень, що проведені у групі жінок репродуктивного віку з наявністю міоми матки, які отримували негормональну терапію із включенням комбінованої дієтичної добавки Індол-Ф® капс. 400 мг. висловлена думка про можливість використання з метою профілактики та у комплексній терапії міоми матки фітопрепарату Індол-Ф.

Ключевые слова: миома матки, эстрогены, метаболиты эстрогенов, психоэмоциональное состояние, профилактика, лечение, индол-3-карбинол.

В настоящее время миома (лейомиома) матки является одним из самых распространенных (17-28%) заболеваний, приводящих к нарушению деятельности репродуктивной системы и снижению качества жизни женщин [1, 2, 4, 6, 7]. Невзирая на наличие на сегодняшний день научно обоснованной тактики в профилактике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста, поиск новых подходов к решению данной проблемы остается актуальным.

Наша клиника придерживается тактики щадящих способов лечения миом матки, используя как оперативный путь (эндоскопические методы энуклеации узлов), так и консервативную терапию. Поиск более современных путей профилактики и консервативного лечения лейомиомы матки позволил нам обратить внимание на предлагаемые в последнее время фитопрепараты, содержащие индол-3-карбинол (ІЗС), рекомендуемые различными зарубежными и отечественными компаниями как добавки к рациону питания и оказывающие действие на состояние гормонального фона, способствующие нормализации и поддержанию уровня соотношений метаболитов эстрогенов, что влияет на пролиферативные процессы в эпителии, миометрии, строме. Имеются также сообщения, что ІЗС вызывает апоптоз опухолевых клеток [3, 5, 10].

Из предлагаемых на фармакологическом рынке

Украины препаратов с таким действием для клинических исследований мы выбрали комбинированную диетическую добавку к рациону питания Индол-Ф («Фармаком», г. Харьков), одна капсула которой содержит смесь порошка овощей семейства крестоцветных – 238 мг, ІЗС – 90 мг чистого вещества, экстракт капусты брокколи – 10 мг, витамин С – 50 мг.

Уникальность действия овощей семейства крестоцветных объясняется наличием в их составе активных природных индольных веществ (метаболических модификаторов): индол-3-карбинол, аскорбиноген, дииндолилметал, а также веществ класса изотиоцианатов, наиболее активным из которых является сульфорафан, сочетанное действие которых уменьшает риск возникновения злокачественных процессов в организме человека [8, 9].

Как известно, процессы, которые запускают пролиферативные заболевания женской репродуктивной системы, являются гормонозависимыми, при этом основную роль играют не сами эстрогены, а их метаболиты. Один из таких метаболитов 2-гидроксиэстрон (2-ОНЕ1), связываясь с эстрогеновыми рецепторами, оказывает блокирующее действие, является выраженным антиоксидантом и способен индуцировать апоптоз в опухолевых клетках. 16α-гидроксиэстрон (16α-ОНЕ1), как агонист эстрогенных рецепторов, вовлечен в пролиферативные каскады при всех

гиперпластических процессах в эстрогензависимых тканях. Соотношение уровня метаболитов 2-ОНЕ1 и 16 α -ОНЕ1 с полученным индексом менее 2 рассматривается как своеобразный биомаркер развития эстрогензависимых опухолей [6].

Изменяя свою активность, эстроген может влиять на метаболизм катехоламинов, что приводит к образованию катехолэстрогенов. Этот процесс важен в деятельности головного мозга. Наличие катехоламинэргической активности у 2-ОНЕ1 объясняет существование тесной взаимосвязи между эндокринной и нервной системами, клинически проявляясь индивидуальными психоэмоциональными, вегетативными симптомами у женщин с миомой матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 28 женщин в возрасте от 32 до 42 лет. Средний возраст наступления регулярных менструаций – 12,1 \pm 1,4 лет.

Пациентки были разделены на две группы. Первая группа (основная) – 14 человек, с диагностированной миомой матки, клинически проявляющейся гиперполименореей, дисурическими и психовегетативными расстройствами, приходящим болевым синдромом. Сонографические исследования подтвердили наличие у них субсерозных, интрамуральных, интрамурально-субмукозных узлов различных размеров, но не более 6,5 см в диаметре, не требующих по показаниям оперативного лечения. Женщинам данной группы в течение 4-х месяцев проводился курс комплексной терапии с включением пищевой добавки Индол-Ф по 1 капсуле (0,4 г) 2 раза в сутки ежедневно. Во вторую группу (контрольную) вошли 14 условно здоровых женщин с отсутствием признаков лейомиомы.

Женщины, принимавшие участие в исследовании, были поставлены в известность о целях проводимых мероприятий, методах диагностики и лечения, действия применяемой комбинированной диетической добавки Индол-Ф и дали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациентки, входящие в первую группу, были обучены принципам аутогенной тренировки, нацеленной на стабилизацию состояния здоровья, которую проводили самостоятельно на протяжении всего курса лечения.

Для обоснования назначенной терапии, контроля за динамикой размеров и изучения особенностей кровообращения в зонах миоматозных узлов у обследуемых женщин с миомой матки проводилось доплерография с помощью сонографа Toshiba Nemio XG с использованием трансвагинального мультисекторного датчика 7,5 МГц и трансабдоминального конвексного датчика 3,5 МГц. Цветное доплеровское картирование производили в области сосудистых пучков матки. Анализировались следующие показатели: размеры и топография миоматозных узлов, их структура, количественные параметры ско-

рости кровотока (V_{max}), индекс резистентности (ИР) в зоне расположения узлов и маточных артериях, систоло-диастолический коэффициент.

Изучение состояния гормонального фона репродуктивной системы пациенток основной и контрольной групп проводилось путем определения уровня эстрадиола (Е2), эстрона (Е1), эстриола (Е3), прогестерона (Пр), для чего применялся метод иммуноферментного анализа (ИФА). Забор крови проводился из вены в объеме 0,5 мл с добавлением ЭДТА (трилон В). Для получения показателей использовался спектрофотометр PR2100 (Франция) и тест-наборы фирмы DRG (США). Исследование метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ1 и 16- α ОНЕ1 в моче обследованных также проводилось методом ИФА с применением тест-систем Миракс-фарма (Россия).

С целью изучения психоэмоционального состояния обследуемых женщин проводилось психодиагностическое исследование с определением уровней психоэмоционального напряжения (ПЭН), тревожности, стрессоустойчивости. Использовались методики САН, цветовой тест Люшера, шкала личностной и ситуативной тревожности Спилбергера-Ханина, методика оценки вегетативных симптомов по Вейну.

Для оценивания эффективности проведенной терапии в основной группе использовали стандартную для нашей клиники обязательную личностную оценку пациентками своего состояния после лечения по четырехбалльной шкале: 0 баллов – состояние без изменений или его ухудшение; 1 балл – незначительное улучшение состояния; 2 балла – удовлетворительное состояние; 3 балла – значительное улучшение состояния.

Назначенное обследование женщин основной группы проводилось в динамике – до начала терапии и по окончании четырехмесячного курса. Исследование гормонального фона проводилось трехкратно – перед началом лечения, через месяц и по окончании терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным наших исследований, скорость кровотока в зоне интерстициальных и субсерозных узлов до начала лечения у пациенток основной группы варьировала от 0,15 до 0,28 см/с, средний показатель – 0,22 \pm 0,01 см/с; индекс резистентности – от 0,53 до 0,61, средний показатель – 0,57 \pm 0,04. После четырехмесячного приема Индола-Ф в 11 случаях из 14 было отмечено достоверное уменьшение V_{max} кровотока в миоматозных узлах как в интранодулярной, так и в перинодулярной зонах от 0,11 до 0,19 см/с, средний показатель – 0,15 \pm 0,04, при повышении показателей индекса резистентности – в диапазоне 0,59-0,71, средний показатель – 0,66 \pm 0,1. Выявленное уменьшение скорости кровотока в зонах миоматозных узлов можно расценивать как снижение в них трофических процессов без проявлений ишемии.

Характерным для всех растущих миоматозных узлов было формирование близлежащих к узлу сосудистых сплетений, чаще с одной сосудистой ножкой (перифибриноидные сплетения), представленных радиальными, дугообразными, а также уходящими внутрь узла мелкими терминальными артериями.

Изучение гормонального фона обследуемых женщин показало (табл. 1) достоверное снижение

уровней эстрогенов (E_1 , E , E_3) при повышении уровня прогестерона после проведенного курса лечения. Обращает на себя внимание плавное изменение концентрации гормонов, свидетельствующее о предсказуемой и регулируемой реакции эндокринной системы, что может быть использовано в определении тактики лечения или профилактики лейомиомы.

Таблица 1

Показатели гормонального фона у женщин в исследуемых группах ($M \pm m$)

Исследуемый гормон	Индол-Ф (n=14)			Группа контроля (n=14)
	До начала лечения	Через месяц после начала лечения	После курса терапии	
Эстрадиол (E_2), нмоль/л	0,532±0,026	0,489±0,036	0,304±0,029	0,279±0,029
Эстриол (E_3), нмоль/л	0,248±0,024	0,221±0,014	0,197±0,023	0,239±0,045
Эстрон (E_1), пг/мл	110,670±5,630	103,170±2,350	101,580±5,540	121,913±9,862
Прогестерон, нмоль/л	3,056±0,420	4,051±0,290	7,063±0,310	10,330±0,540

Такие колебания гормонального фона, на наш взгляд, нашли свое отражение в проявлении психовегетативных реакций и изменении уровня ПЭН в основной группе. Так, при проведении комплексной терапии с включением диетической добавки Индол-Ф до начала проведения лечения количество пациенток с высоким уровнем ПЭН было 6 (42,9%), к концу четырехмесячного курса таких женщин осталось только

2 (14,3%), то есть психоэмоциональное состояние женщин основной группы значительно улучшилось (табл. 2). Эти показатели коррелировали с существенным уменьшением основных субъективных жалоб и объективных симптомов у женщин данной группы, при этом наличие болевого синдрома уменьшилось в 3 раза, проявление сексуальной дисфункции – в 2,5 раза, частота гиперполименореи – в 6 раз (табл. 3).

Таблица 2

Показатели психоэмоционального состояния у женщин в исследуемых группах (n, %)

Психоэмоциональный статус	Индол-Ф (n=14)		Группа контроля (n=14)
	До начала лечения	После курса терапии	
Психоэмоциональная стабильность	–	2 (14,3%)	6 (42,9%)
Легкий уровень ПЭН	3 (21,4%)	5 (35,7%)	5 (35,7%)
Средний уровень ПЭН	5 (35,7%)	5 (35,7%)	3 (21,4%)
Высокий уровень ПЭН	6 (42,9%)	2 (14,3%)	–

Таблица 3

Субъективные жалобы и объективные проявления у женщин основной группы (n, %)

Симптомы	До начала лечения	После курса терапии
Гиперполименорея	12 (85%)	2 (14,2%)
Сексуальная дисфункция	5 (35,7%)	2 (14,2%)
Дизурические расстройства	4 (28,6%)	2 (14,2%)
Болевой синдром	6 (42,9%)	2 (14,2%)

Проведенный анализ показателей уровня метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ1 и 16 α -ОНЕ1, а также их соотношения выявил следующие результаты (табл.4). У женщин с наличием миомы матки после проведения четырехмесячного курса терапии с включением

комбинированной диетической добавки ИНДОЛ-Ф наблюдалось повышение уровня 2-ОНЕ1 на фоне снижения уровня 16 α -ОНЕ1, а также увеличение индекса соотношения метаболитов в сторону его нормализации – с 2,07±0,1 до 3,09±0,5.

Таблица №4

Показатели уровня метаболитов эстрогенов у женщин в исследуемых группах (M±m)

Метаболиты эстрогенов	Индол-Ф (n=14)		Группа контроля (n=14)
	До начала лечения	После курса терапии	
2-ОНЕ1, нг/мл	19,1±0,3	26,6±1,2	28,5±3,1
16α-ОНЕ1, нг/мл	9,2±0,6	8,6±0,4	7,8±0,7
2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1	2,07±0,1	3,09±0,5	3,65±0,6

Анализируя данные сонографической биометрии матки у женщин до и после проведенной терапии получена картина незначительного уменьшения как размеров матки, так и диаметра миоматозных

узлов (табл. 5). Данные изменения можно расценивать как процесс ретардации миоматозных узлов и снижения общей пролиферативной активности после терапии с включением ИНДОЛА-Ф.

Таблица №5

Показатели сонографической биометрии матки у женщин в группах наблюдения (M±m)

Показатели	Индол-Ф (n=14)		Группа контроля (n=14)
	До начала лечения	После курса терапии	
Длина матки, мм	9,3±0,3	8,2±0,2	6,1±0,4
Передне-задний размер матки, мм	6,3±0,5	4,8±0,1	4,3±0,6
Поперечный размер матки, мм	8,5±0,3	8,1±0,1	5,6±0,8
Диаметр наибольшего миоматозного узла, мм	5,9±0,8	5,1±0,6	–

По окончании четырехмесячного курса субъективная оценка эффективности проведенной терапии женщинами представлена следующим образом: 0 баллов – 1 (7,1%), 1 балл – 2 (14,3%), 2 балла – 6 (42,9%), 3 балла – 5 (37,5%).

ВЫВОДЫ

1. В результате анализа литературных данных о возможности использования негормональной терапии миомы матки, а также собственных исследований можно сделать вывод, что использование в комплексной терапии миомы матки парафармакологического препарата, которым является комбинированная диетическая добавка Индол-Ф, способствует плавной регуляции эстрогенного комплекса женщины репродуктивного возраста, поддерживая нормальный баланс метаболитов эстрогенов, что уменьшает выраженность и частоту клинических проявлений миомы матки, содействует стабилизации психоэмоционального состояния, тесно связанного с эндокринной регуляцией организма.

2. Индол-Ф может быть рекомендован для широкого применения в гинекологической практике не только в составе комплексной терапии миомы матки, но и в большей степени, на наш взгляд, в качестве профилактики всех пролиферативных процессов женской репродуктивной сферы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вовк І. Б. Нові підходи до відновлення репродуктивної функції у жінок з лейоміомою матки / І. Б. Вовк, А. Г. Корнацька, В. К. Кондратюк // Здоров'я України. – 2009. – № 24/1.

2. Возможности негормональной патогенетически обоснованной терапии миомы матки и аде-

номиоза. Клиническая гинекология: избранные лекции / [И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, Е. А. Коган и др.]. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – С. 157–161.

3. Киселев В. И. Индинол – регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы / В. И. Киселев, А. А. Ляшенко. – М., 2005. – 56 с.

4. Миома матки и репродуктивное здоровье. Клиническая гинекология: избранные лекции / [Г. М. Савельева, В. Г. Брусенко, Л. М. Капушева и др.]. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – С. 151–156.

5. Некоторые механизмы активации пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы / Н. С. Луценко, Л. Р. Гераскина, И. А. Евтерева [и др.] // Медіко-соціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 134–139.

6. Стрижаков А. Н. Миома матки: патогенез, диагностика, лечение / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, В. А. Лебедев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – № 7. – С. 7–18.

7. Татарчук Т. Ф. Анатомо-функціональні особливості різних клініко-патогенетичних варіантів лейоміоми матки / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, Т. Д. Задорожна // Здоровье женщины. – 2009. – № 5 (41). – С. 120–127.

8. Indole-3-carbidol. A novel approach to breast cancer prevention / H. Bradlow, D. Serkovic, N. Telang [et al.] // Ann. NY Acad. Sci. – 1995. – Vol. 768. – P. 180–200.

9. Rahman K. M. Indole-3-carbidol (I3C) induces apoptosis in tumorigenic but not in nontumorigenic breast epithelial cell / K. M. Rahman, O. Aranha, F. Sarkar // Nutr. Cancer. – 2003. – № 4. – P. 101–112.

10. Sarkar F. Bax translocation to mitochondria is an important event in including apoptotic cell death by indole-3-carbidol (I3C) treatment of breast cancer cells / F. Sarkar, K. Rahman // J. Nutr. – 2003. – Vol. 133, № 7. – P. 243.