

УКД 618.14-006.36-085

Луценко Н.С., Олейник Н.С.

Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины, Запорожье, Украина

Lutsenko N, Oleynik N

Zaporizhia Medical Academy of Post Graduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhia, Ukraine

Негормональная альтернатива лечения лейомиомы матки

Non-hormonal alternative of treatment of the uterine leiomyoma

Резюме

Проведено исследование лечения миомы матки в группе женщин репродуктивного возраста, которые получали препарат на основе фитонутриента - индол-3-карбинол капсулы 200 мг. (Квинол). Согласно полученным результатам, после приема 6-месячного курса отмечалось достоверное уменьшение объема матки, а также уменьшение диаметра или стабилизация доминирующего миоматозного узла (до 6 см) в 80% случаев. Также наблюдалось уменьшение кровоснабжения лейомиомы матки. Представленные данные проведенного исследования дают основание рекомендовать использование индол-3-карбинола с целью лечения лейомиомы матки.

Ключевые слова: лейомиома матки, доплерометрия, индол-3-карбинол.

Resume

The clinical trial of the uterine leiomyoma in a group of women of reproductive age that got preparation on the basis of the phytonutrient indole-3-carbinol in capsule 200 mg. According to results after a 6-month course the reliable reduction of uterine volume was marked and also there was marked the diameter reduction and stabilization of dominate myomatous nodule (up to 6 sm) in 80% of cases. The reduction of uterine leiomyoma blood supply was also marked. The sublimitted data of the trial give to use indole-3-carbinol with the aim of uterine leiomyoma treatment.

Key words: mioma of the uteri, dopplerografy, indol-3-carbinol.

Резюме

Проведено дослідження лікування лейоміоми матки у групі жінок репродуктивного віку, які отримували препарат на основі фітонутрієнту індол-3-карбінолу капсули 200 мг. (Квінол). Згідно отриманим результатам після проведеного 6-місячного курсу відзначалося достовірне зменшення об'єму матки, а також зменшення діаметру або стабілізація домінуючого миоматозного вузла (до 6 см) в 80% випадках. Також простежувалося зменшення кровопостачання лейоміоми матки. Представлені дані проведеного дослідження дають підставу рекомендувати використання індол-3-карбінолу з метою лікування лейоміоми матки.

Ключові слова: лейоміома матки, доплерометрія, індол-3-карбінол.

■ ВВЕДЕНИЕ

Лейомиома матки (ЛМ) является наиболее распространенной патологией среди доброкачественных гиперпластических заболеваний женской репродуктивной системы и, в настоящее время, занимает лидирующее место в структуре гинекологической патологии. По данным, полученным не инвазивными методами исследования, этой патологией страдает до 17-28% женщин [1,4,5]. В среднем – каждая пятая женщина при обращении к гинекологу сталкивается с диагнозом «лейомиома матки». При этом отмечают, что в 30% случаев лейомиома матки протекает бессимптомно [12]. Кроме того, последнее десятилетие ЛМ имеет выраженную тенденцию к омоложению (описаны случаи клинически значимой ЛМ в 20-25 лет [4]), что негативно влияет не только на качество жизни женщины, но и - на репродуктивную функцию [1]. Такому положению вещей в современном мире способствуют - общая урбанизация, ухудшение экологической ситуации, бесконтрольное применение лекарств, стрессогенные факторы и - главным образом - изменение социальной роли женщины в обществе [2].

Несмотря на развитие малоинвазивных органосохраняющих хирургических методик, и на большой выбор современных гормональных препаратов, применяемых в настоящее время с целью лечения лейомиомы матки, не все пациентки морально и физически готовы к их использованию. Существует непреодолимый страх женщины перед теми побочными эффектами гормональной терапии, о которых ранее активно говорили в СМИ. И, при этом, некоторые пациентки открыто заявляют о своем решении – отказе от хирургических и гормональных методов терапии, а некоторые – молча уходят от доктора и просто не принимают никакой терапии. Мы учли эту ситуацию, а также тот факт, что в последние годы, благодаря скрининговой программе мы сталкиваемся с ранним выявлением ЛМ в состоянии малых и средних размеров доминирующего узла (до 6 см в диаметре) [5]. И так как, современный взгляд на терапию пациенток с лейомиомой матки исключает выжидательную тактику, а необходимо сразу после верификации диагноза разработать терапевтическую стратегию [2,11], совершенно недопустимым является отпустить женщину, не будучи уверенным в том, что рекомендованная нами терапия принята пациенткой и будет выполняться.

Перед нами стояла задача исследования альтернативного метода для повышения комплаентности терапии ЛМ. По нашим наблюдениям, женщины часто склоняются в своём выборе в пользу приема средств растительного происхождения, оказывающих положительный, хотя и значительно уступающий по своей силе гормональному, терапевтический эффект, при отсутствии свойственных гормональной терапии рисков.

Известно, что ключевым механизмом в возникновении лейомиомы матки является нарушение равновесия в системе клеточной пролиферации и апоптоза на фоне которого из клетки-предшественницы формируется доброкачественная опухоль моноклонального происхождения (из гладкомышечных клеток) [5].

Эта клетка-предшественница, которая по генетически детерминированным причинам, или под влиянием внешних факторов закладывается ещё в период эмбриогенеза стимулируется сочетанным эстроген-прогестероновым регуляторным механизмом. Одним из ключевых звеньев, стимулирующих клетки эстроген-зависимого миометрия к патологической пролиферации, является дисбаланс эстрогенов, а именно их метаболитов - 2-гидрокси (2-OHE₁) и 16α-гидроксипроизводных эстрогена (16α-OHE₁)[6,9]. При повышении в организме женщины уровня 16α-гидроксиэстрогена (16α-OHE₁) происходит усиление патологических пролиферативных процессов в гормон-зависимых органах и тканях. Поэтому повышенное содержание 16α-OHE₁ (соотношение 2-OHE₁/16α-OHE₁ должно быть равным или превышать 2) [7,8] рассматривается в настоящее время как один из основных факторов риска развития гиперпролиферативной патологии в эстроген-зависимых органах – в молочной железе, матке, яичниках, шейке матки. В связи с этим, в настоящее время актуальным является поиск путей коррекции нарушений метаболизма эстрогенов. [8,9]

Современная фармакопея выделила уникальный по своим свойствам активный природный фитонутриент - индол-3-карбинол (I3C). Экспериментально и клинически обоснованная уникальность этого соединения связана со способностью модулировать молекулярные механизмы, опосредующие патологическую пролиферацию, сниженный апоптоз, опухолевый неоангиогенез, провоспалительную и инвазивную активность трансформированных клеток. Идентифицировано большое число биологически активных молекулярных мишеней, ингибируемых I3C и опосредующих патогенетические звенья злокачественного роста. Кроме того, I3C влияет не только на гормон-зависимую пролиферацию, а также и на гормон-независимую пролиферацию через цитокиновый механизм и контроль активности факторов клеточного роста. Такой широкий спектр молекулярных эффектов обеспечивает патогенетический эффект индол-3-карбинола [7-9].

Наше внимание привлек монокомпонентный препарат Квинол (компания Базкид Фарм Групп) - 1 капсула содержит 200 мг индол-3-карбинола. В настоящее время, Квинол – является единственным индол-содержащим препаратом в Украине, который производится на основе высокоочищенного французского сырья (компания «NATUREX») [6]. Квинол содержит натуральную молекулу индол-3-карбинола, полученную из растительного экстракта семейства крестоцветных (капуста брокколи). Высокое сродство к организму человека обеспечивается природным происхождением молекулы индол-3-карбинола, что обеспечивает высокую биодоступность. Также, производители Квинола учли особенность молекулы, заключающуюся в её нестабильности во внешней среде [6,7]. Необходимо было защитить молекулу I3C от преждевременного метаболизма, и доставить её именно в кишечник. В связи с этим, I3C в Квиноле окутан буферной оболочкой из вспомогательных компонентов и помещен в кислотоустойчивую капсулу бельгийского производства, которая защищает его от разрушающего воздействия среды желудка.

Таким образом, вполне обоснованным является наш выбор препарата Квинол в разработке консервативной стратегии ведения лейомиомы матки.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ эффективности применения препарата на основе индол-3-карбинола при лейомиоме матки.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 36 женщин в возрасте от 31 до 51 года, средний возраст составил $39 \pm 0,02$ лет. Паритет пациенток основной и групп сравнения был комплементарен. Средний рост обследованных $166,3 \pm 1,6$ см, средняя масса тела $-70,7 \pm 4,3$ кг, ИМТ составил в среднем $25,5 \pm 1,5$. Из них 7 женщин (19%) страдало ожирением. В 25% случаев – 9 пациенток не предъявляли никаких жалоб. Остальные 75% женщин отмечали предменструальный синдром (ПМС) в виде болевого (15%) и отеочного симптома (60%). А также в 65% случаев жаловались на гиперполименоррею, а в 11% - на бесплодие (2 случая).

По данным ультразвуковой диагностики у всех пациенток подтверждено наличие субсерозных, интрамуральных, интрамурально-субмукозных узлов, не более 6 см в диаметре. В исследование были включены пациентки, которые отказались от оперативного и гормонального лечения, либо имели противопоказания для данных методик лечения. В исследование не вошли пациентки с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, печени, выделительной системы, злокачественные образования любой локализации.

Все пациентки были разделены на две группы. Первая группа (основная) составила 18 человек, которые в течение 6-ти месяцев получали курс биологической добавки на основе индол-3 карбинола (Квинол) по 1 капсуле (200 мг) 2 раза в сутки ежедневно. Суточная доза – 400 мг. В группу контроля вошли 18 женщин с лейомиомой матки, которые находились только под динамическим наблюдением.

С целью контроля динамики изменения размеров матки, доминирующего миоматозного узла и изучения особенностей кровообращения в матке мы проводили доплерография с помощью сонографа Voluson E8 (Британия) с использованием трансвагинального датчика 5-9 МГц в раннюю пролиферативную фазу менструального цикла (7-9 день менструального цикла). На основе полученных данных рассчитывали объем матки и диаметр доминирующего миоматозного узла.

Цветное доплеровское картирование производили в восходящей ветви маточной артерии, а также в доминирующем миоматозном узле матки. Анализировали следующие показатели: размеры и топографию миоматозных узлов, количественные параметры скорости кровотока (V_{max}), индекс резистентности (ИР) в зоне расположения узлов и в маточных артериях. Ультразвуковые и доплерометрические исследование в основной группе были проведены трёхкратно: до начала терапии, через 3 месяца терапии и через 6 месяцев (по окончании курса индол-3-карбинола). В группе контроля – двукратно: до начала терапии и через 6 месяцев.

Изучение состояния гормонального фона репродуктивной системы пациенток основной и контрольной групп проводилось путем определения уровня эстрадиола (E2) и прогестерона (ПГ) на 21-23-й день менструального цикла, для чего применялся метод иммуноферментного анализа (ИФА). Параллельно исследовали состояние местного

гормонального фона слизистой влагалища путем кольпоцитологического анализа. Анализ кольпоцитологических данных включал:

1. ИС (индекс созревания) представляет собой процентное соотношение трех видов эпителиальных клеток — парабазальных, промежуточных и поверхностных. Записывается последовательно в виде трех чисел слева направо. Сдвиг влево определяют по появлению парабазальных клеток, свидетельствующих о недостаточности функции яичников, сдвиг вправо — по увеличению количества поверхностных клеток, которое свидетельствует о высокой эстрогенной насыщенности организма;
2. КПИ (кариопикнотический индекс) — процентное отношение поверхностных клеток с пикнотичными ядрами к общему числу клеток в мазке. Чем больше значение этого индекса, тем выше эстрогенная насыщенность организма.

Также, учитывали скученность цитоплазмы клеток (по трехбалльной системе), расположение клеток — наличие пластов, или индекс скученности, представляющий собой отношение зрелых клеток, находящихся в скоплениях по 5 и более, к клеткам, расположенным отдельно. В полученных мазках смотрели индекс складчатости, выражающий отношение всех складчатых клеток к числу плоских. Эти два показателя характеризуют прогестероновое воздействие.

Однако, наибольшее значение имеет кариопикнотический индекс, показатели которого наиболее точно совпадают с уровнем выделения с мочой половых гормонов.

Таким образом, в данном исследовании был проведен параллельно анализ реакции на приём индол-3-карбинола влагалищного эпителия и гормонов в крови пациенток. Исследование гормонального фона проводилось дважды – перед началом приёма индол-3-карбинола и через 6 месяцев.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинических данных показал, что в основной группе через 6 месяцев терапии индол-3-карбинолом 82% пациенток отмечали улучшение самочувствия, 75% - нормализацию менструального цикла, 15% - уменьшение болевого синдрома. Во второй группе нарушения менструального цикла сохранялись в 63%, а в 11% (2 случая) даже ухудшились. Одна пациентка из основной группы была исключена из наблюдения в связи с возникшей на фоне лечения индол-3-карбинолом беременностью. Однако данная пациентка продолжила курс лечения после прерывания беременности.

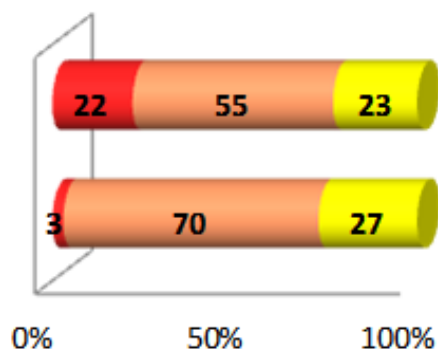
Анализируя данные ультразвукового исследования матки до и после проведенной терапии, в контрольной группе на протяжении 6 месяцев достоверных изменений в объеме матки не было, а в диаметре доминирующего миоматозного узла отмечалась тенденция к его росту. В тоже время, в основной группе ситуация меняется. Мы получили статистически достоверные ($p < 0,05$) данные по снижению показателей как объема матки, так и диаметра миоматозных узлов в основной группе на фоне приёма индол-3-

карбинола 400 мг в сутки (рисунок 1). Через 3 месяца в 10 случаях (55%) отмечается стабилизация миоматозных узлов, в 23% уменьшение его размера (в среднем на 33%). В 22% (4 случая) было увеличение узла на 10%. Через 6 месяцев показатели изменились в положительную сторону: в 13 случаях (70%) стабилизация узла, в 5 случаях (27%) уменьшение на 30% и в 2 случаях - увеличение узла на 10%. Динамика изменения объема матки представлена следующим образом: через 3 месяца объем матки уменьшился на 10%, а через 6 месяцев – на 40%. Интересно отметить, что лечение в течение 3-х месяцев в большинстве случаев позволяет только стабилизировать ситуацию и относительно лейомиомы и относительно миоматозных узлов. Положительный результат от лечения наблюдается только после проведенной шестимесячной терапии, когда уменьшаются и объем матки и размер узла.

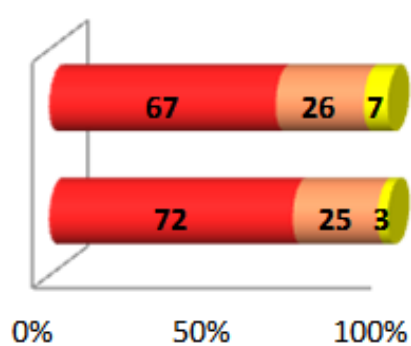
По данным проведенных исследований скорость кровотока в зоне доминирующих миоматозных узлов до начала лечения у пациенток основной группы варьировала от 14,4 до 96,5 см/с, средний показатель $58,9 \pm 0,01$ см/с; индекс резистентности – от 0,54 до 0,85, средний показатель $0,63 \pm 0,04$. После трехмесячного приема индол-3-карбинола в 100% случаях было отмечено достоверное уменьшение V_{\max} кровотока в миоматозных узлах от 9,6 до 63,5 см/с, средний показатель $25,1 \pm 0,04$ (уменьшение скорости кровотока на 58%), при показателях индекса резистентности в диапазоне 0,49-0,78, средний показатель $0,66 \pm 0,1$. Через 6 месяцев данные показатели составили: V_{\max} кровотока в миоматозных узлах - $17,1 \pm 0,03$ см/с и ИР - 0,66. Уменьшение скорости кровотока составило 72%. В маточных сосудах получены соответственно данные уменьшения скоростей кровотока на 23% - через 3 месяца и на 32% - через 6 месяцев (таб. 1).

А. Основная группа

Квинол 400мг/сутки, 6 месяцев, n=18



Б. Группа контроля, n=18



■ рост ■ стабилизация ■ регресс

Рис.1. Данные по снижению показателей объема матки и диаметра миоматозных узлов.

Таблица 1.

Анализ динамики кровоснабжения матки.

Показатель	Основная группа, n=18			Контрольная группа, n=18	
	До лечения	Через 3 мес	Через 6 мес	До лечения	Через 6 мес
Vmax в маточных артериях, см/с	48,6	37,1	33,4*	45,9	49,1
ИР в маточных артериях	0,75	0,82	0,79	0,8	0,8
Vmax в опухолевых сосудах, см/с	58,9	25,1	17,1	39,4	31,6
ИР в опухолевых сосудах	0,63	0,66	0,66	0,64	0,68

Примечание: *- различия до начала лечения и через 6 мес достоверны, $p < 0,05$.

Характерным для всех доминирующих миоматозных узлов было формирование периферического типа сосудистого сплетения, обнаруженных при ультразвуковом исследовании у женщин обеих групп (Рис. 2).

Проведенный анализ показателей уровня эстрогенов и прогестерона, выявил следующие результаты (табл. 2). У женщин основной группы, в которой проводилось лечение по поводу лейомиомы матки, наблюдалось увеличение уровня прогестерона на фоне снижения уровня эстрадиола, при этом в контрольной группе отмечалась обратная тенденция.

Установлено, что урогенитальный тракт содержит 2 типа эстрогеновых рецепторов: ER- α и ER- β , причем ER- β значительно большее количество. Высокий показатель значения соотношения ER- α /ER- β положительно коррелирует с повышенной пролиферацией клеток-мишеней, в то время как количественное и функциональное доминирование рецепторов ER- β над ER- α ассоциируется с низким уровнем клеточной пролиферации и оказывает антагонистическое действие на ER- α -сигнальные процессы. При этом индол-3-карбинол обладает способностью лиганд-независимым образом активировать эстрогеновые рецепторы типа β (ER- β) с подавлением пролиферации опухолевых клеток и ингибированием экспрессии ER- α [8].



Рис.2 Пациентка П., 45 лет. Периферический тип кровоснабжения миоматозного узла.

Таблица 2.

Показатели гормонального фона у женщин в исследуемых группах (M ± m)

Показатель	Основная группа, n=18		Контрольная группа, n=18		Норма
	до лечения	через 6 мес	до лечения	через 6 мес	
Эстрадиол, нг/мл	151,2±21,9	136,5±15,2	132,93±19,1	163,2±21,1	43,8-211
Прогестерон, нг/мл	9,9±1,3	11,1±2	11,75±1,8	9,6±1,7	1,7-27

Примечание: * - Различия до начала лечения и через 6 мес достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 3.

Кольпоцитологическая картина исследуемых групп.

Показатель		Основная группа, n=18		Контрольная группа, n=18		Норма
		до лечения	через 6 мес	до лечения	через 6 мес	
КПИ, %		47,7±6	75,8±3,6	51,3±5,4	53,3±4,8	30,6±2
Индекс созревания	Парабазальные клетки	0,50±0,3	0,12±0,8	0,88±0,3	0,33±0,1	0
	Промежуточные клетки	23,4±5,1	13,8±2,6	26,8±3,3	23,7±2,4	80,9
	Поверхностные клетки	75,5±5,5	85,5±2,6	72,2±3,7	76±2,5	20,9
Скученность, баллы		1,65±0,1	1,7±0,1	1,5±0,1	1,44±0,1	До 3 баллов
Складчатость, баллы		38±3,9	49,4±4,1	36,8±4,3	37,4±4,3	5 и более

Рост КПИ и ИС в динамике лечения показывают отчетливую реакцию влагилищного эпителия в ответ на стимуляцию его рецепторного аппарата индол-3-карбинолом, что, на наш взгляд, вызвано активацией эстрогеновых рецепторов типа β .

Обобщая приведенные сведения, хочется акцентировать внимание на том, что дифференцированное применение имеющихся на сегодня в арсенале врача разнообразных органосохраняющих методов лечения лейомиомы матки открывает новые возможности в ее лечении [3]. Правильно подобранный метод позволяет добиться эффективного купирования симптомов лейомиомы матки, значительно повысить качество жизни женщин с данным заболеванием, сохранив при этом возможность реализации репродуктивной функции.

■ ВЫВОДЫ

1. Использование индол-3-карбинола в схеме ведения пациенток с лейомиомой матки снизило интенсивность кровоснабжения как миоматозных узлов, так и в самой матке (через 3 месяца - на 58%, через 6 месяцев – на 62%), что позволяет рекомендовать Квинол в качестве базисной патогенетической терапии с целью стабилизации и возможного регресса миоматозных узлов при лейомиоме матки.
2. Применение индол-3-карбинола позволяет уменьшить эстрогенную насыщенность организма на 10%, что также дает основание его рекомендовать для профилактической и стабилизирующей терапии.
3. В целом проведение фитотерапии монокомпонентным индол-3-карбинолом позволяет добиться регресса опухоли в 76% случаях, а в 23% предотвратить ее прогрессирование. В среднем объем регресса доминирующего узла составил 30%.

4. Использование индол-3-карбинола в схеме ведения пациенток с диагнозом - лейомиома матки - является патогенетически обоснованным и может являться альтернативой гормональным препаратам, а также оперативному вмешательству у определенного контингента пациенток с ЛМ (с учетом размера, локализации, типа сосудистого сплетения, скорости кровотока).
5. Учитывая, что 3-х месячный цикл лечения индол-3-карбинолом (400 мг в сутки) оказывает только стабилизирующее влияние на течение лейомиомы матки, рекомендуется с лечебной целью принимать Квинол не менее 6-ти месяцев.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Татарчук Т.Ф. Миома матки и репродуктивная функция женщины: критическая оценка терапевтических подходов. / Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Тутченко Т.Н./ - К.: Репродуктивная эндокринология №1, 2011. - с. 56-59.
2. Татарчук Т.Ф. Перспективы органосохраняющего лечения миомы матки. / Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Васильчук Г.М./- К.: Здоров'я України, 22/1, 2006. – с. 42-45.
3. Татарчук Т.Ф. Органосохраняющая терапия лейомиомы матки (дифференцированные подходы). / Татарчук Т.Ф., Косей Н.В. / - К.: Ліки України №9, 2008. - с. 36-39.
4. Медведев М.В. Алгоритм органосохраняющего лечения лейомиомы матки / Медведев М.В./- К.: 3 турботою про жінку, №6, 2011. – с. 22-26.
5. Чайка К.В. Лейомиома матки и нарушения репродуктивной функции. / Чайка К.В./ - К.: Новости медицины и фармации, том 16, №1, 2011. - с. 108-115.
6. Голяновский О.В. Эффективность фармакотерапевтического действия индол-3-карбинола в составе препарата Квинол. /Голяновский О.В., Рощина Г.Ф./ - К.: Здоровье женщины, №4, 2014. – с.148-154.
7. Киселев В.И. Антиэстрогенное и антипролиферативное средство для лечения и профилактики заболеваний женской репродуктивной системы. / Киселев В.И./ - М.: патент 2315594, 2011.
8. Киселев И. В. Индинол — регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. /Киселев И. В., Ляшенко А.А. / - М.: ЗАО «МираксФарма», 2008. – с. 56.
9. Луценко Н.С. Некоторые механизмы активации пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. / Луценко Н.С., Гераскина Л.Р., Евтерева И.А. и соавт./ - К.: Медіко-соціальні проблеми сім'ї. Том 14, №42, 2009. – с. 134-139.
10. Pelletier G., El-Alfy M. Immunocytochemical localization of estrogen receptors alpha and beta in the human reproductive organs // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2000. Dec. – № 85 (12). – P. 4835–40.
11. Татарчук Т.Ф. Анатомо-функціональні особливості різних клініко-патогенетичних варіантів лейомиоми матки. / Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Задорожна Т.Д./ - К.: Здоровье женщины. № 5(41), 2009. – с. 120-127.
12. Гамиянц С.А. Симптомные лейомиоматозные узлы матки при ревматических болезнях. /С.А. Гамиянц, В.К. Яхяева, Т.П. Вашурина, Л.Ш. Рахимова / - Т.: Медицинский Журнал Узбекистана, № 2, 2008, стр. 56-58.