

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТАРГЕТНЫХ МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ СРЕДСТВ В ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВОВ МИОМЫ МАТКИ ПОСЛЕ МИОМЭКТОМИИ У ПАЦИЕНТОК, ИМЕЮЩИХ АДЕНОМИОЗ

Арутюнян А.Ф.

*ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: spb@gpma.ru*

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности таргетной терапии для профилактики рецидивов миомы матки сочетанной с аденомиозом после миомэктомии. В исследовании были включены 105 пациенток репродуктивного возраста. Критерием включения в исследование являлись миома матки с единичным миоматозным узлом и диффузный аденомиоз. Пациентки были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 55 пациенток, которые получали индинол (индол-3-карбинол, капсулы по 300 мг) по 2 капсулы 2 раза в день и эпигаллат (эпигаллокатехин-3-галлат, капсулы по 500 мг) по 2 капсулы 2 раза в день во время еды в течение 6 месяцев. Вторую группу составили 50 пациенток, которые в послеоперационном периоде лечение не получали. Исходя из полученных результатов, можно говорить, что на сегодняшний день наиболее патогенетически обоснованной при консервативном лечении миомы матки и аденомиоза является терапия, действующая на молекулярные звенья патогенеза. Существующие препараты этой группы (индинол и эпигаллат) оказывают обоснованное патогенетическое воздействие на ключевые механизмы развития аденомиоза и миомы матки, что открывает широчайшие перспективы в лечении и профилактике гиперпластических процессов в миометрии.

Ключевые слова: миома матки, аденомиоз, миомэктомия, индинол, эпигаллат.

EXPERIENCE OF APPLICATION OF TARGETNY MEDICAMENTOUS MEANS IN PREVENTION OF THE RECURRENCE OF MYOMA OF THE UTERUS AFTER MIOMEKTOMIYA, AT THE PATIENTS HAVING ADENOMIOSIS

Arutyunyan A.F.

GBOU VPO «Saint Petersburg State Pediatric Medical University» Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, e-mail: spb@gpma.ru

The purpose of our research was assessment of efficiency of targetny therapy for prevention of a recurrence of myoma of a uterus combined with the adenomiozy ambassador of a miomekctomiya. In a research 105 patients of reproductive age have been included. Criterion of inclusion in a research were uterus myoma with single miomatozny knot and diffusion adenomioz. Patients have been divided into 2 groups. 55 patients who received индинол (indole-3-karbinol, capsules 300 mg) on 2 capsules 2 times a day and эпигаллат (epigallokatekhin-3-галлат, capsules on 500 mg) on 2 capsules 2 times a day have entered into the first group during food within 6 months. The second group of 50 patients who in the postoperative period didn't receive treatment. Proceeding from the received results, it is possible to say that today most pathogenetic the myoma of a uterus and an adenomioz proved at conservative treatment the therapy operating on molecular links of pathogenesis is. The existing medicines of this group (индинол and эпигаллат) render reasonable pathogenetic impact on key mechanisms of development of an adenomioz and myoma of a uterus that opens the broadest prospects in treatment and prevention of hyper plastic processes in a miometriya.

Keywords: uterus myoma, adenomyosis, miomekctomiya, indinol, epigallat.

Миома матки и аденомиоз, в основе развития которых лежат патологические гиперпластические процессы миометрия, занимают ведущее место в структуре общей гинекологической заболеваемости [2-6]. Сочетания миомы матки и аденомиоза, по данным ряд авторов, составляет до 85% [2-6]. Есть основание полагать, что раннее функциональное оперативное вмешательство с применением средств лапароскопической хирургии, а также последующая противорецидивная терапия позволят достигнуть благоприятных исходов

лечения и избежать рецидивов миомы после реконструктивно-пластических операций, составляющих 20%-30% от их числа [1; 2; 5].

Лечение аденомиоза и миомы матки является одной из наиболее дискутируемых проблем в современной гинекологии. Среди консервативных методов лечения гиперпластических процессов миометрия ведущая роль принадлежит гормональной терапии. В то же время отсутствие должного клинического эффекта от гормонмодулирующей терапии обусловлено сложными механизмами патогенеза развития аденомиоза на фоне полисистемного поражения организма женщины. Оказание корригирующего воздействия лишь на одно из звеньев патогенеза аденомиоза, без учета многофакторности происходящих нарушений, является одной из главных причин невысокой эффективности проводимой терапии. Кроме того, 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 миометрия с использованием препаратов, обладающих антиэстрогенной, антипролиферативной, антиангиогенной активностью с целью снижения частоты рецидивирования заболевания после миомэктомии 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 [3; 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). В связи с этим **целью нашего исследования** явилась оценка эффективности таргетной терапии для профилактики рецидивов миомы матки сочетанной с аденомиозом после миомэктомии.

Материалы и методы. В исследование были включены 105 пациенток репродуктивного возраста. Критерием включения в исследование являлись миома матки с единичным миоматозным узлом интрамуральной или субсерозной локализации диаметром от 3 до 5 см и диффузный аденомиоз. Пациентки были разделены на 2 группы. Основную группу составили 55 пациенток в возрасте $32,5 \pm 1,5$ года, которые послеоперационном периоде получали индинол (индол-3-карбинол, капсулы по 300 мг) по 2 капсулы 2 раза в день и эпигаллат (эпигаллокатехин-3-галлат, капсулы по 500 мг) по 2 капсулы 2 раза в день во время еды в течение 6 месяцев. Свидетельство о государственной регистрации № 77. 99.

23. З. У. 1451. З. 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. З. У. 8930. 8. 06). Изготовлен ЗАО «МираксБиоФарма», г. Москва (адрес производства: Московская область, г. Химки, ул. Рабочая, 2а, корп. 1). Основными симптомами заболеваний у пациенток основной группы были: обильные и длительные менструации у 23 (41,8%), скудные темно-коричневые выделения до и/или после менструации у 26 (47,3%), болезненные менструации у 15 (27,3%) обследованных. Первичное бесплодие имело место у 7 (12,7%), вторичное – у 10 (18,2%) женщин. Интрамуральная локализация узлов встречалась у 25 (45,6%) пациенток, субсерозная – у 30 (54,5%).

Группу сравнения составили 50 пациенток в возрасте $30,5 \pm 1,3$ года, которые в послеоперационном периоде лечение не получали. Основными симптомами заболевания были обильные и длительные менструации у 21 (42%) пациенток, скудные темно-коричневые выделения до и/или после менструации у 24 (48%), болезненные менструации у 13 (26%) обследованных. Первичное бесплодие имело место у 4 (8%) женщин, а вторичное – у 6 (12%). Интрамуральная локализация узлов встречалась у 22 (44%) пациенток, субсерозная – у 28 (56%).

Контрольную группу составили 10 здоровых женщин в возрасте $27,8 \pm 1,9$ года, имеющих регулярный овуляторный менструальный цикл, не имеющих гинекологических заболеваний.

Всем пациенткам было проведено ультразвуковое биометрическое и доплерометрическое исследования. Пациенткам основной группы и группы сравнения проводили гистерорезектоскопию с пункционной биопсией миометрия с последующим послеоперационным морфологическим исследованием.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проводили с помощью ультразвукового диагностического прибора Sonoline G40 (Siemens) с использованием трансвагинального датчика 6,7 мГц. При ультразвуковом исследовании определяли размеры матки, локализацию, форму и размеры миоматозных узлов, толщину и структуру миометрия, эндометрия, размеры яичников, вычисляли объем матки. Осуществляли доплерометрию в маточных артериях с последующей качественной оценкой кривых скоростей кровотока. Для устранения низкочастотных сигналов, производимых движениями стенок сосудов, применяли фильтр 100 Гц. Общая мощность доплеровского излучения не превышала 100 мВт/см². Ультразвуковое исследование органов малого таза и доплерографию в маточных артериях проводили на 20-23 дни менструального цикла перед консервативной миомэктомией, затем через 3, 6, 12, 24 месяца после операции.

Операционную гистерорезектоскопию с биопсией миометрия выполняли пациенткам монополярной петлей резектоскопа (Olimpus, Япония). Захватывали участки миометрия в области визуализируемых железистых ходов, а при их отсутствии – в нескольких произвольных точках на разных стенках полости матки.

Морфологическое исследование проводили рутинным гистологическим методом. В миоматозных узлах материал брали из центральных и периферических зон. Исследуемый материал фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине в течение 72 часов. После стандартной парафиновой проводки готовили срезы толщиной 5-6 мкм. Окраска препаратов осуществлялась гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по методике Ван-Гизона. Просмотр микропрепаратов осуществлялся с помощью микроскопа «МИКМЕД-2», видеogramмы получены с помощью автоматического анализатора изображения «Видео-ТесТ 2.0». При микроскопическом исследовании учитывали состояние гладкомышечных опухолевых клеток, степень их дифференцировки и атипии, оценивали пролиферативную активность, определяли количество фиброзных волокон, их соотношение с гладкомышечными волокнами. Гистотип миомы определялся соответственно гистологической классификации ВОЗ опухолей тела матки (2003). Микроскопическому исследованию подвергали участки контактного и интактного по отношению к миоматозному узлу миометрия. Исследования проводили для выявления тканевого состава патологических очагов, формы желез, выраженности и состава стромы.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Они включали в себя оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) — для признаков, имеющих непрерывное распределение; а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями. Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента. 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 обсуждение

Результаты исследований показали, что у 52 (94,5%) пациенток основной группы в течение 2 лет наблюдений по УЗИ миоматозные узлы не верифицированы.

Данные о состоянии гемодинамики в маточных артериях у здоровых женщин и у 52 пациенток основной группы до операции и после на фоне проведенной терапии представлены в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика ИР в маточных артериях здоровых женщин и пациенток основной группы

ДП	Основная группа					Контрольная группа, n=10
	До операции, n=52	Через 3 месяца, n=52	Через 6 месяцев, n=52	Через 12 месяцев, n=52	Через 24 месяца, n=52	
ИР	0,75±0,01 ***	0,79±0,01 ***	0,86±0,02	0,87±0,02	0,87±0,01	0,90±0,01

Примечание: *** p< 0,001 дано по сравнению с женщинами контрольной группы

Из приведенных в таблице 1 данных следует, что у 52 (94,5%) пациенток основной группы, где не диагностировали рецидив заболевания, до операции отмечалось более низкое по сравнению со здоровыми женщинами сопротивление кровотоку в маточных артериях, что проявлялось более низким значением ИР. Его величина становилась сопоставима с таковыми у здоровых женщин только через 6 месяцев после операции и в течение последующих 2 лет наблюдения оставалась неизменной. У 3 (5,5%) пациенток из данной клинической группы после операции через 2 года отмечался рецидив заболевания. Численные значения ИР в маточных артериях у данных пациенток не достигли значений аналогичного показателя у здоровых женщин даже через два года (до операции - 0,67±0,02, через 3 месяца - 0,68±0,02, через 6 месяцев - 0,71±0,02, через 24 месяца - 0,70±0,02). Следует отметить, что в основной группе миома матки сочеталась с аденомиозом у 25 (45,5%) пациенток. При гистологическом исследовании простая лейомиома верифицирована у 48 (87,3%) пациенток, пролиферирующая – у 7 (12,7%). Простая лейомиома сочеталась с аденомиозом у 22 (40%) пациенток, пролиферирующая лейомиома – у 3 (5,5%).

Результаты исследований показали, что у 41 (82%) пациентки группы сравнения в течение 2 лет наблюдений по УЗИ миоматозные узлы не верифицированы.

Сведения о состоянии гемодинамики в маточных артериях здоровых женщин и у 41 пациентки группы сравнения до и после операции представлены в таблице 2.

Таблица 2

Сравнительная характеристика ИР в маточных артериях здоровых женщин и пациенток группы сравнения

ДП	Группа сравнения					Здоровые женщины n=10
	До операции, n=41	Через 3 месяца, n=41	Через 6 месяцев, n=41	Через 12 месяцев, n=41	Через 24 месяца, n=41	

ИР	0,76±0,01 ***	0,80±0,01 ***	0,86 ±0,02	0,87±0,02	0,87±0,01	0,90±0,01
----	------------------	------------------	------------	-----------	-----------	-----------

Примечание: р дано по сравнению со здоровыми женщинами, где: $p < 0,001$ ***

Приведенные в таблице 2 результаты показали, что у 41 (82%) пациентки группы сравнения, где не диагностировали рецидив заболевания, до операции отмечалось более низкое по сравнению со здоровыми женщинами сопротивление кровотоку в маточных артериях, что проявлялось достоверно более низким индексом сосудистой резистентности ($0,76 \pm 0,01$ и $0,90 \pm 0,01$, $p < 0,001$ соответственно). Его величина была сопоставима с таковыми у здоровых женщин только через 6 месяцев после операции ($0,86 \pm 0,02$ и $0,90 \pm 0,01$ соответственно), и в течение последующих 2 лет наблюдения оставалась неизменной. У 9 (18%) пациенток из данной клинической группы после операции через 2 года отмечался рецидив заболевания. Численные значения ИР в маточных артериях у этих пациенток не достигли значений аналогичного показателя у здоровых женщин даже через 2 года (до операции - $0,68 \pm 0,02$, через 3 месяца - $0,69 \pm 0,02$, через 6 месяцев - $0,72 \pm 0,01$, через 24 месяца - $0,70 \pm 0,01$). Следует отметить, что в группе сравнения миома матки сочеталась с аденомиозом у 20 (40%) пациенток. При гистологическом исследовании простая лейомиома верифицирована у 43 (86%) пациенток, пролиферирующая – у 7 (14%). Простая лейомиома сочеталась с аденомиозом у 15 (30%) пациенток, пролиферирующая лейомиома – у 5 (10%).

Миоматозные узлы при простой лейомиоме состояли из мышечной ткани в виде волокон и пучков, расположенных в различных направлениях. Они были окружены тонкими соединительнотканными прослойками, состоящими из фибробластов и коллагеновых волокон. Для простых лейомиом была характерна очаговая пролиферация на периферии миоматозного узла. При интрамуральном расположении миоматозных узлов по сравнению с субсерозными чаще морфологически была диагностирована простая лейомиома.

Клеточный полиморфизм и патологические митозы, характерные для злокачественного процесса, в узлах пролиферирующей лейомиомы отсутствовали. В миометрии вокруг сосудов при этом виде опухоли наблюдалось большое количество активных «зон роста» новых миоматозных узлов. При исследовании внутриопухолевых сосудов вокруг капилляров синусоидного типа были выявлены очаги пролиферации, расположенные преимущественно по периферии узла. Отмечалась диффузная инфильтрация контактного и интактного миометрия иммунокомпетентными клетками. Пролиферирующая лейомиома выявлялась больше всего в субсерозных миоматозных узлах по сравнению с интрамуральными. Нам не встретились пациентки, у которых при пролиферирующей лейомиоме наблюдались дегенеративно-дистрофические изменения. При анализе

доплерометрических характеристик внутриопухолевого кровотока в зависимости от гистотипа миомы матки были получены следующие результаты: при пролиферирующей лейомиоме наблюдалось достоверно более низкое сопротивление кровотоку по сравнению с простой лейомиомой. Так, численные значения ИР при пролиферирующей лейомиоме внутриопухолевого кровотока в среднем составил $(0,43 \pm 0,02)$, при простой лейомиоме - $(0,59 \pm 0,02, p < 0,001)$.

Результаты проведенного исследования позволили установить, что в послеоперационном периоде у больных, перенесших миомэктомию, наблюдались отличия в восстановлении биометрических параметров матки, что связано с рецидивом миомы матки, и нашло свое отражение в таблице 3.

Таблица 3

Динамика изменения объема матки (см^3) у больных, перенесших миомэктомию

Больные после миомэктомии	До операции	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев	Через 24 месяца	Здоровые женщины
Без рецидивов (n=93)	361,3 $\pm 21,7$ ***	148,3 $\pm 6,3$ ***	59,7 $\pm 1,3$	59,3 $\pm 1,2$	58,5 $\pm 1,2$	57,5 $\pm 1,2$
С рецидивами (n=12)	365,5 $\pm 26,7$ ***	183,7 $\pm 25,7$ ***	153,5 $\pm 15,3$ ***	145,7 $\pm 13,5$ ***	167,5 $\pm 13,7$ ***	57,5 $\pm 1,2$

Примечание: р дано по сравнению со здоровыми женщинами, где: $p < 0,001$ ***

Приведенные в таблице 3 данные свидетельствует о том, что в группе пациенток, где не отмечался рецидив заболевания через 6 месяцев после операции, объем матки в этот же срок достигал объема матки у здоровых женщин. В то же время у пациенток, у которых отмечался рецидив заболевания, объем матки даже через 24 месяца после операции не достигал объема матки у здоровых женщин.

Таким образом, полученные данные дают основание полагать, что миомэктомию при простой лейомиоме способствует восстановлению маточного кровотока и, соответственно, репаративных процессов [1]. Очевидно, что при пролиферирующей лейомиоме повышенная васкуляризация в матке соответствует пролиферативной активности миоматозных узлов и миометрия и может сохраняться в послеоперационном периоде [1]. Повышение риска рецидива миомы матки при ее сочетании с другими пролиферативными заболеваниями матки (аденомиозом) указывает не только на общность звеньев их патогенеза, но и на взаимное потенцирование [6].

Положительные результаты от проводимой консервативной терапии у пациенток в основной клинической группе свидетельствуют о влиянии данного лечения на патогенетические механизмы возникновения и прогрессирования аденомиоза и миомы матки. 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 аденомиоза и миомы матки является терапия, действующая на молекулярные звенья патогенеза. Существующие препараты этой группы (индинол и эпигаллат) оказывают положительное воздействие, влияя на процессы неангиогенеза, пролиферации, инвазии и апоптоза [2; 8].

Таким образом, целесообразно говорить о возникновении концепции таргетной терапии в гинекологии. Полученные данные нуждаются в дальнейшем детальном изучении. Однако уже сейчас можно говорить об обоснованном патогенетическом воздействии указанных препаратов на ключевые механизмы развития аденомиоза и миомы матки, что открывает широчайшие перспективы в лечении и профилактике гиперпластических процессов в миометрии.

Список литературы

1. Арутюнян А.Ф. Особенности органного и внутриопухолевого кровотока при миоме матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2002. – С. 23.
2. 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.
3. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы : учебник / Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. – М., 2010. – 467 с.
4. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза / Адамян Л.В.,

Сонова М.М., Тихонова Е.С., Зимина Э.В., Антонова С.О. // Проблемы репродукции. — 2011. — № 6. — С. 78-81.

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. — М., 2007. — 50 с.

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.