

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ В ПЕРИМENOПАЗУЗЕ

Н.В. Артымук, Е.Л. Харенкова, А.Г. Тришкин

Кафедра акушерства и гинекологии №2 Кемеровской государственной медицинской академии

ALTERNATIVE APPROACHES TO THERAPY FOR ENDOMETRIAL HYPERPLASTIC PROCESSES IN PERIMENOPAUSE

N.V. Artymuk, Ye.L. Kharenkova, A.G. Trishkin

Department Two of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical Academy

The study included 68 perimenopausal patients. Group 1 comprised 34 women with endometrial hyperplastic processes (a study group); Group 2 consisted of 34 women without endometrial pathology (a control group). The authors conducted physical examination, small pelvic ultrasonography, hysteroscopy with endometrial biopsy, measured the urinary estrogen metabolites 2-OHE₁/16α-OHE₁ ratio by enzyme immunoassay, and determined the levels of total estrogens. Statistically significantly increased 16α-OHE₁ concentrations, a low 2-OHE₁/16α-OHE₁ ratio, and elevated levels of total estrogens were found in Group 1 women. No recurrent endometrial hyperplasia, as well as lower levels of total estrogens and 16α-OHE₁ and a higher 2-OHE₁/16α-OHE₁ ratio were observed after using indinol in a dose of 300 mg/day for 3 months in 20 patients from the study group.

За последнее десятилетие в России заболеваемость гиперпластическими процессами эндометрия (ГПЭ) в репродуктивном и постменопаузальном возрасте не имеет тенденции к снижению, а в перименопаузе — значительно увеличилась [1]. Проблема ГПЭ является актуальной в течение многих десятилетий в связи с высоким риском их малигнизации, особенно у женщин старшей возрастной группы [2, 3]. В настоящее время в структуре онкологической заболеваемости женского населения рак эндометрия (РЭ) занимает второе место после рака молочной железы и составляет 20% всех опухолей гениталий [1]. Особая роль в развитии РЭ принадлежит ГПЭ, частота малигнизации которых колеблется в пределах от 0,25 до 50% и определяется морфологическими особенностями заболевания, длительностью его рецидивирования, а также возрастом пациентки [4]. Традиционно считается, что в основе патогенеза развития пролиферативных заболеваний эндометрия (ГПЭ и рака) лежит «эстрогеновая теория» [4, 5]. Однако постоянно появляющиеся новые данные, касающиеся вопросов синтеза эстрогенов, их транспорта, метаболизма и рецепции, заставляют считать, что данная проблема еще далека от своего разрешения [6, 7]. Несмотря на наличие значительного арсенала препаратов и схем лечения, проблема терапии ГПЭ в настоящее время до конца не решена [8]. Гормональная терапия (ГТ), назначаемая в этом случае, зачастую сопровождается осложнениями со стороны некоторых органов и систем, наличием значительных противопоказаний, ограничивающих ее применение [9, 10]. В связи с этим перспективным направлением является разработка альтернативных, негормональных методов лечения. По мнению F. Zullo (2008), несмотря на то что в настоящее время существует много достаточно эффективных методов абляции эндометрия, наиболее важное и перспективное направление в будущем — развитие новых терапевтических стратегий [11].

В последнее время в качестве таргетной (негормональной) терапии широко используется препарат Индинол («МираксФарма», Россия) [12]. Действующим веществом Индинола является индол-3-карбинол — фитонутриент, содержащийся в овощах семейства крестоцветных, в разных видах капусты. Это вещество служит универсальным корректором патологических пролиферативных процессов в организме женской репродуктивной системы. 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. Индинол нормализует метаболизм эстрогенов, смещая баланс соотношения их метаболитов в сторону снижения уровня 16α-гидроксиэстрона (16α-OHE₁) — «агрессивного» метаболита [12, 13].

Цель исследования — установить содержание метаболитов эстрона (2-гидроксиэстрона — 2-OHE₁ и 16α-OHE₁) в сыворотке крови у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузе и оценить эффективность применения у них Индинола.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 68 пациенток в возрасте от 45 до 53 лет. Критериями включения в исследование являлись: возраст перименопаузы (ВОЗ, 2006) [3], отсутствие ГТ в течение последних 6 мес и желание пациентки участвовать в исследовании.

В 1-ю (основную) группу вошли 34 пациентки с морфологически верифицированным диагнозом простой без атипии гиперплазии эндометрия, средний возраст больных составил 48,3±2,8 года. 2-я группа (группа сравнения) состояла из 34 пациенток без патологии эндометрия (гистологически подтвержденной), средний возраст женщин 47,6±2,5 года ($p=0,456$).

Содержание метаболитов эстрогена у женщин в перименопаузе

Метаболиты эстрогена, нг/мл	1-я группа (n=34)	2-я группа (n=34)	p
2-ОНЕ ₁	60,51±10,24	66,36±13,94	0,052
16α-ОНЕ ₁	29,09±11,87	24,64±9,14	0,087
2-ОНЕ ₁ /16α-ОНЕ ₁	2,26±0,8	2,90±1,2	0,008

Индекс массы тела достоверно не отличался и составил в 1-й группе $29,7 \pm 2,5$ кг/м², во 2-й группе — $30,2 \pm 3,5$ кг/м² ($p=0,876$). 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% ($p=0,035$). Жалобы на слабость, недомогание предъявляли 36,3% пациенток основной группы и 21,0% — группы сравнения ($p=0,034$). Частота соматической патологии у женщин 1-й и 2-й групп статистически значимо не различалась, наиболее часто регистрировалась гипертоническая болезнь — у 74,7 и 66,5%, заболевания щитовидной железы — у 13,4 и 9,7%, заболевания почек — у 21,0 и 12,3%, варикозная болезнь — у 16,3 и 14,9% ($p>0,05$). В 1-й группе статистически значимо чаще по сравнению с пациентками группы сравнения регистрировались миома матки — у 63,8 и 50,0% ($p=0,030$), эрозия шейки матки — у 63,9 и 45,0% ($p=0,025$). Бесплодие в анамнезе имело место у 15,5% женщин 1-й группы и отсутствовало во 2-й группе ($p=0,01$). У пациенток основной группы в анамнезе ГПЭ встречались достоверно чаще, чем в группе сравнения — у 31,3 и 5,2% женщин ($p=0,001$). 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 мес до включения в исследование) получали 21,9% женщин 1-й группы и 10,5% — 2-й группы ($p=0,045$).

Обследование пациенток включало: тщательный сбор анамнеза, антропометрию, общее и специальное гинекологическое обследование, ультразвуковую диагностику органов малого таза аппаратом PICUS фирмы «PAI MEDICAL» (2002), гистероскопию с помощью гистероскопа фирмы «Schöilly» с последующим раздельным лечебно-диагностическим выскабливанием слизистой полости матки, количественное определение в моче соотношения метаболитов эстрогена 2-ОНЕ₁ и 16α-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: $E_1 + E_2 + E_3 = 0,85 \times (2\text{-ОНЕ}_1 + 16\alpha\text{-ОНЕ}_1)$.

20 пациенткам 1-й группы назначено лечение Индинолом в течение 3 мес в суточной дозе 300 мг/сут. После проведенной терапии выполнено повторное ультразвуковое сканирование органов малого таза, определение метаболитов эстрогена и общего уровня эстрогенов.

Результаты исследования

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-ОНЕ₁, 16α-ОНЕ₁ и их соотношения выявлены достоверные различия в исследуемых группах (см. таблицу).

У пациенток основной группы, страдающих ГПЭ, наблюдались более низкие значения уровня 2-ОНЕ₁ и более высокие показатели агрессивного метаболита 16α-ОНЕ₁ относительно группы сравнения. Соотношение 2-ОНЕ₁/16α-ОНЕ₁ у больных с ГПЭ было в 1,3 раза ниже, чем у женщин без ГПЭ.

Общий уровень эстрогенов в обеих группах 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 ($p=0,725$).

После проведенного лечения Индинолом в течение 3 мес в суточной дозе 300 мг/сут у 20 пациенток 1-й группы выполнено повторное определение метаболитов эстрогена в моче (рис. 1).

Через 3 мес после терапии рецидивы ГПЭ отсутствовали у всех пациенток, получавших Индинол, как клинически, так и по данным ультразвуковой диагностики. У 14 больных, отказавшихся от участия в исследовании, а также не получавших традиционную ГТ, через 3 мес рецидив заболевания отмечался в 5 (35,7%) случаях.

Результаты исследования показали статистически значимое увеличение коэффициента 2-ОНЕ₁/16α-ОНЕ₁ (в 1,5 раза по сравнению с его уровнем до начала терапии): до лечения $2,26 \pm 1,31$, после лечения $3,05 \pm 0,76$ ($p=0,025$), преимущественно за счет снижения числа агрессивного метаболита 16α-ОНЕ₁ в 1,8 раза — до лечения $35,58 \pm 14,84$ нг/мл, после лечения $20,05 \pm 3,5$ нг/мл, $p<0,001$ (рис. 2, 3).

Кроме того, после проведения терапии препаратом Индинол в течение 3 мес 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, $p=0,0001$).

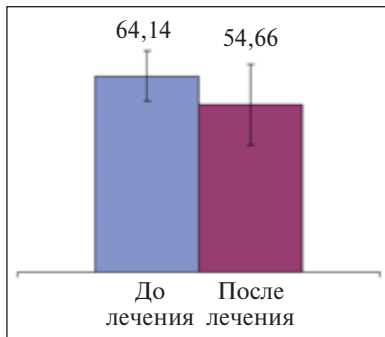


Рис. 1. Содержание 2-OHE₁ до и после терапии Индинолом ($p=0,099$)

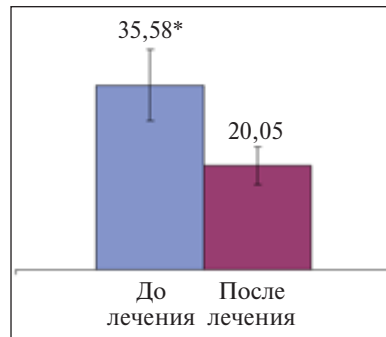


Рис. 2. Содержание 16α-OHE₁ до и после терапии Индинолом ($*p<0,001$)

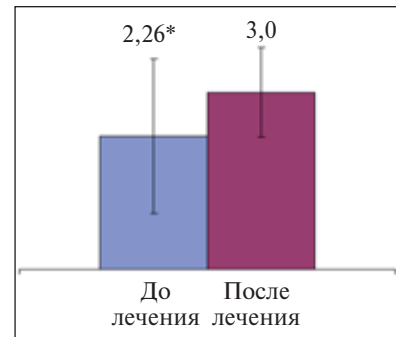


Рис. 3. Соотношение 2-OHE₁/16α-OHE₁ до и после терапии Индинолом ($*p=0,025$)

Обсуждение

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 [6, 9].

Результаты проведенного исследования показали достаточно высокую эффективность индол-3-карбинола при лечении ГПЭ у пациенток в перименопаузе, что, вероятно, обусловлено особенностями метаболизма эстрогенов у женщин этой возрастной подгруппы, а также механизмом действия Индинола. Известно, что у женщин в перименопаузальном периоде происходит перестройка метаболизма эстрогенов в сторону увеличения концентрации более «агрессивных» фракций, в том числе 16α-OHE₁ [3, 12]. Считается, что именно данный метаболит является пусковым механизмом развития опухолевых процессов в гормоночувствительных тканях [13].

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что у больных в перименопаузе, страдающих ГПЭ, содержание 16α-OHE₁ статистически значимо выше, а соотношение 2-OHE₁/16α-OHE₁, 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 16α-OHE₁, является значимым в формировании ГПЭ. Соответственно, назначаемая терапия индол-3-карбинолом приводит к статистически значимому снижению данного метаболита и тем самым предупреждает рецидив заболевания.

Таким образом, применение препарата Индинол в дозе 300 мг/сут в течение 3 мес у женщин в перименопаузе приводит к снижению уровня общих эстрогенов в 1,3 раза, а также статистически значимому снижению уровня 16α-OHE₁, повышению соотношения 2-OHE₁/16α-OHE₁, что может являться патогенетическим обоснованием его лечебного воздействия при гиперпластических процессах эндометрия. Полученные данные позволяют предположить, что Индинол можно рассматривать как эффективное, не вызывающее побочных реакций средство для альтернативной, негормональной терапии ГПЭ у пациенток в перименопаузе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Мирас Фарма, 2007.
2. Гуляева Л.Ф., Красильников С.Э. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза рака эндометрия. Сиб онкол журн 2007; Прил. 1:26—31.
3. Медицина климактерия. Под ред. В.П. Сметник. М., 2006.
4. Bochkareva N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A. Endometrial cancer and enzymes of estrogen metabolic pathway: correlation with clinical and histopathological parameters. 5th Biennial International meeting of the FGOG «Endocrine treatment & prevention of breast and gynaecological cancers». Brussels, 2006.
5. Берштейн Л.М. Согласованные и спорные аспекты патогенеза и гормонотерапии рака эндометрия: точка зрения эндокринолога. Сиб онкол журн 2007; Прил. 1:124—5.
6. Agorastos T., Vaitis V., Paschopoulos M. et al. Prologed use of gonadotropin-releasing hormone agonist and tibolone as add-back therapy for the treatment of endometrial hyperplasia. Maturitas 2004;48:125—32.
7. Brun J.L., Descat E., Boubli B., Dallay D. Endometrial hyperplasia: a review. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2006;35:542—60.
8. Денисова Н.С. Значение агониста ГнРГ бусерелина-депо в терапии больных гиперпластическими процессами эндометрия в перименопаузальном периоде. Журн Рос общ акуш гинекол 2006;(2):32—3.
9. Lai C.H., Huang D.J. The role of hormones for the treatment of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. Curr Opin Obstet Gynecol 2006;18:29—34.
10. Sturdee D. Management of endometrial hyperplasia. Gynecol Endocrinol 2008;24(1):52—3.
11. Zullo F. Endometrial ablation: new tools. Gynecol Endocrinol 2008;24(1):24—5.
12. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Роль метаболитов эстрогенов в канцерогенезе репродуктивных органов. Материалы VII Российского форума «Мать и дитя». М., 2005.
13. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Индинол — регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. М., 2005.