



Современные аспекты патогенетически обоснованной терапии аденомиоза

А.Ф. Арутюнян, С.Н. Гайдуков, В.Н. Кустаров*

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»;

**ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»,*

Российская Федерация, Санкт-Петербург

Целью нашего исследования являлось проведение оценки эффективности применения препаратов, содержащих индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат, в комплексе с натуротерапевтическими методами (транскраниальная электростимуляция и гирудотерапия) в зависимости от морфологической степени аденомиоза.

Обследовано 205 женщин с диффузным аденомиозом. На основании данных обследований, из 205 обследованных женщин у 67 верифицировали аденомиоз I степени (1 группа), у 79 – аденомиоз II степени (2 группа), у 59 – аденомиоз III степени (3 группа).

Результаты доплерографии показали, что у больных с аденомиозом I степени наблюдался низкорезистентный маточный кровоток. Улучшение клинической симптоматики заболевания, повышение численных значений индекса резистентности в маточных артериях при аденомиозе I степени свидетельствует о патогенетическом воздействии предложенной терапии.

В то же время, у пациенток с аденомиозом II-III степени наблюдался высокорезистентный кровоток, что указывает об ухудшении кровотока в сосудистом бассейне матки, что подтверждается некоторыми показателями гемостаза.

Использование препаратов «Индинол» и «Эпигаллат», влияющих на основные патогенетические механизмы развития аденомиоза, открывает новое направление в терапии данного заболевания, а натуротерапевтические методы – новые возможности в комплексной терапии аденомиоза.

Ключевые слова: аденомиоз, индинол, эпигаллат, транскраниальная электростимуляция, ТЭС-терапия, гирудотерапия

В структуре генитального эндометриоза, аденомиоз является наиболее часто встречающейся формой, частота которого составляет от 12% до 50% [1,2]. Лечение аденомиоза является одной из наиболее дискутируемых проблем в современной гинекологии. В связи с этим, поиск новых методов или алгоритмов консервативного лечения аденомиоза является актуальным. В настоящее время доказана роль других, ранее неизвестных факторов в развитии аденомиоза, а именно: нарушения процессов апоптоза, пролиферации, неоангиогенеза, стромообразования [3,4].

В литературе описаны вещества, обладающие антипролиферативным, антиангиогенным и проапоптотическим действием, в частности индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат. Индол-3-карбинол обладает мощной противоопухолевой активностью, патогенетически воздействуя на основные звенья развития гиперпластических процессов в организме. Эпигаллокатехин-3-галлат – один из представителей катехинов – обладает сильнейшей антиоксидантной

активностью, сопоставимой с сетокоферолом, а также противовоспалительным, антипролиферативным и антиангиогенным действием. Воздействие этих препаратов изучено на различных патологических моделях в исследованиях учёных разных стран [4,5]. Однако пока недостаточно научных исследований по изучению воздействия данных препаратов при аденомиозе. Известно, что при эндометриозе концентрация β-эндорфина в периферических мононуклеарах в лютеиновую фазу достоверно снижена. Наиболее важный клинический симптом эндометриоза – болевой синдром – также свидетельствует о снижении концентрации β-эндорфина в мозге и плазме крови. ТЭС-терапия, за счёт повышения концентрации β-эндорфина, эффективно купирует синдром тазовых болей. Кроме этого, транскраниальная электростимуляция головного мозга приводит к нормализации психосоматического статуса, оказывая временное стресс-лимитирующее действие, устраняя симптомы депрессии, нервного напряжения, повышая нервно-психическую устойчивость [6].



В связи с этим, **целью нашего исследования** являлось проведение оценки эффективности применения препаратов, содержащих индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат, в комплексе с натуротерапевтическими методами (транскраниальная электростимуляция и/или ТЭС-терапия и гирудотерапия) в зависимости от морфологической степени аденомиоза.

Материал и методы. Обследовано 205 женщин с диффузным аденомиозом. Пациенткам были проведены клинико-лабораторное, эхографическое, доплерометрическое, гистероскопическое обследования с пункционной биопсией миометрия. На основании данных обследований, из 205 обследованных женщин у 67 верифицировали аденомиоз I степени (1 группа), у 79 – аденомиоз II степени (2 группа), у 59 – аденомиоз III степени (3 группа).

67 пациенткам первой группы, где основными симптомами были мажущие тёмно-коричневые выделения из половых путей до и после месячных, альгодисменорея и диспареуния, назначили ТЭС-терапию 1 курс, затем индинол по 2 капсулы два раза в день и эпигаллат по 2 капсулы два раза в день во время еды, в течение 6 месяцев, и в конце лечения ещё 1 курс ТЭС-терапии. Курс ТЭС-терапии состоял из 10 ежедневных процедур по 30 минут и начинался во 2-й фазе менструального цикла перед обычным усилением болевой синдромы (на 20-23-й день цикла) и захватывал 3-5 дней начала следующего цикла. Использовался аппарат ТРАНСАИР-01, генерирующий биполярные импульсы с частотой 77,5 Гц. Сила тока подбиралась индивидуально и составляла от 1,4 до 2,4 Ма.

Во второй группе, у 79 больных аденомиозом II степени основными симптомами были мажущие тёмно-коричневые выделения из половых путей до и после месячных и болевой синдром. Пациенткам данной группы назначили гирудотерапию 1 курс, ТЭС-терапию 1 курс, затем индинол по 2 капсулы два раза в день и эпигаллат по 2 капсулы два раза в день во время еды, в течение 6 месяцев, и в конце лечения ещё 1 курс ТЭС-терапии и 1 курс гирудотерапии. Лечение медицинскими пиявками (гирудотерапия) проводилось в условиях дневного стационара. Постановка пиявок осуществлялась в гинекологическом кресле эндовагинально, в верхней трети влагалища, преимущественно в проекции боковых сводов. На один сеанс ставилось от 2 до 4 пиявок. Длительность процедуры составила в среднем 30-40 минут. Проводили от 5 до 7 сеансов.

У 32 (54,2%) пациенток с аденомиозом III степени (3 группа) основным был выраженный болевой синдром. Лечение данных пациенток было таким же, как и у больных аденомиозом II степени (2 группа). А у 27 (45,8%) пациенток третьей группы основным симптомом была гиперполименорея. Больные данной группы получили агонисты гонадотропин-релизинг-

гормона (бусерелин-депо по 3,75 мг/мес. внутримышечно в течение 3 месяцев). Затем индинол по 2 капсулы два раза в день и эпигаллат по 2 капсулы два раза в день во время еды, в течение 6 месяцев.

В лечении больных с аденомиозом использовали индинол (индол-3-карбинол, капсулы по 300 мг) и эпигаллат (эпигаллокатехин-3-галлат, капсулы по 500 мг) (пр-во России, ЗАО «Миракс Биофарма»).

Эффективность проводимой терапии оценивали по клиническим проявлениям и методом УЗИ, доплерометрии с ЦДК (цветное доплеровское картирование). Оценивались следующие клинические симптомы: болевой синдром, альгодисменорея, диспареуния, гиперполименорея. Степень болевого синдрома определяли с помощью предложенной С. Mac Laverty, P. Shaw (1995) системы оценки выраженности болей и дисменореи в баллах: 1-3 балла – слабая боль, 4-6 – умеренная, 7-9 – сильная. Применяли тест САН (оценка самочувствия, активности, настроения). Тяжесть депрессии оценивали по вопроснику депрессий Бека.

УЗИ с доплерометрической оценкой кровотока осуществляли с помощью ультразвукового аппарата «Sonoline G40» (фирма «Siemens»). Проводилось цветное доплеровское картирование с последующей оценкой кривых скоростей кровотока в маточных артериях. Определение параметров, характеризующих кровоток, оценивали до начала лечения на 20-23-й день менструального цикла и затем через 3, 6, 12 и 24 месяца после лечения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием общеупотребительных методов параметрической и непараметрической статистики. Методы описательной (дескриптивной) статистики 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 и χ^2 – критерий Пирсона.

Результаты и их обсуждение. У 49 (73,1%) пациенток первой группы, где основными симптомами были мажущие тёмно-коричневые выделения из половых путей до и после месячных, на фоне проводимой терапии отмечено полное исчезновение основного симптома через 3 месяца, и в последующие 2 года наблюдения тёмно-коричневые выделения из половых путей до и после месячных не беспокоили. У 18 (26,9%) больных данной группы, где основными симптомами были альгодисменорея и диспареуния, на фоне проводимого лечения наблюдалось полное исчезновение симптомов, и на протяжении 2 лет жалобы не беспокоили.



По тесту САН все пациентки отметили улучшение самочувствия, настроения, работоспособности, качества жизни в целом. Уровень депрессии до лечения составлял 24 балла, после лечения – 9 баллов. У больных с аденомиозом I степени (1 группа) до лечения ИР в маточных артериях в среднем составил $0,77 \pm 0,03$. При ЦДК определялась выраженная васкуляризация в гетеротопических участках. Через 3 месяца после проводимой терапии появилась тенденция к увеличению численных значений ИР в маточных артериях. Но достоверное повышение ИР в маточных артериях, по сравнению с показателем до лечения, наблюдалось через 6 месяцев – $0,87 \pm 0,01$ ($p < 0,01$) и в течение последующих 2 лет наблюдения он оставался стабильным. При ЦДК определялись единичные сосуды в контактном миометрии.

У всех больных с аденомиозом II степени (2 группа), где основными симптомами были мажущие темно-коричневые выделения из половых путей до и после месячных и болевой синдром, на фоне проводимой терапии отмечено полное исчезновение мажущих темно-коричневых выделений через три месяца и в течение последующих 24 месяцев наблюдения этот симптом не беспокоил.

У 71 (89,9%) женщины с аденомиозом II степени (2 группа) наблюдалось полное исчезновение болевого синдрома (выраженность болевого синдрома до лечения оценивали 4-6 баллов, умеренная боль) и на протяжении 2 лет боли не беспокоили. Остальные 8 (10,1%) женщин отметили уменьшение интенсивности болей (выраженность болевого синдрома до лечения оценивали 7-9 баллов, сильная боль).

По тесту САН 75 (94,9%) пациенток отметили улучшение самочувствия, настроения, работоспособности, качества жизни в целом. Уровень депрессии до лечения составлял 28 баллов, после лечения – 12 баллов. Индекс резистентности (ИР) в маточных артериях до лечения в среднем составлял $0,95 \pm 0,02$. После лечения через 3 месяца – $0,88 \pm 0,02$, через 6 месяцев – $0,84 \pm 0,02$ и в течение 24 месяцев наблюдения оставался стабильным. У 24 (88,9%) женщин из 27 с аденомиозом III степени (3 группа), где основным симптомом была гиперполименорея, на фоне проводимой терапии через три месяца наблюдалось уменьшение интенсивности и продолжительности месячных. Они стали менее обильными и менее продолжительными (3-4 дня) на протяжении 24 месяцев наблюдения. Гемоглобин (Hb) у этих пациенток до лечения в среднем составлял $105,3 \pm 3,5$, через 3 месяца – $115,5 \pm 5,3$, через 12 месяцев – $125,3 \pm 2,8$, через 24 месяца – $127,1 \pm 1,7$. Остальные 3 пациентки, которые не отметили эффект от проводимой терапии, подверглись оперативному лечению. У 28 (87,5%) женщин из 32 с аденомиозом III степени (3 группа), где основным симптомом был болевой синдром, наблюдалось полное исчезновение болевого синдрома (выраженность болевого синдрома до

лечения оценивали 7-9 баллов, сильная боль) и на протяжении 2 лет боли не беспокоили. Уменьшение интенсивности болей отметили только 4 (12,5%) пациентки из данной группы (выраженность болевого синдрома до лечения оценивали 7-9 баллов, сильная). По тесту САН 52 (88,1%) пациентки отметили улучшение самочувствия, настроения, работоспособности, качества жизни в целом. Уровень депрессии до лечения составлял 30 баллов, после лечения – 14 баллов. Индекс резистентности в маточных артериях до лечения в среднем составлял $0,97 \pm 0,03$. После лечения через 3 месяца – $0,90 \pm 0,02$, через 6 месяцев – $0,85 \pm 0,02$ и в течение 24 месяцев оставался стабильным.

Таким образом, по результатам доплерографии у больных с аденомиозом I степени определяется низкорезистентный маточный кровоток, что свидетельствует о повышенной васкуляризации матки на начальных этапах развития заболевания. Снижение сосудистой резистентности в маточных артериях у больных с аденомиозом непосредственно связано с инициацией процессов ангиогенеза в матке. Повышение терминального объема сосудистого русла приводит к снижению периферического сосудистого сопротивления кровотоку, что, в свою очередь, вызывает снижение индексов сосудистой резистентности. Улучшение клинической симптоматики заболевания, повышение численных значений ИР в маточных артериях при аденомиозе I степени свидетельствует о патогенетическом воздействии проводимой терапии. В то же время, у пациенток с аденомиозом II-III степени наблюдался высокорезистентный кровоток, что указывает на ухудшение кровотока в сосудистом бассейне матки и согласуется с данными автора [8]. В связи с этим, нами было проведено исследование некоторых показателей гемостаза у 205 пациенток с аденомиозом, что нашло отражение в таблице 1.

Полученные данные свидетельствуют о тенденции к гиперкоагуляции и накоплению продуктов деградации фибрина (ПДФ) у пациенток, страдающих аденомиозом II-III степени. Тем самым подтверждается метаболический компонент тазовых болей при аденомиозе II-III степени, обусловленный гемостазиологическими нарушениями.

Положительные результаты от проводимой консервативной терапии свидетельствуют о влиянии данного лечения на патогенетические механизмы возникновения и прогрессирования аденомиоза. Гирудотерапия, обладая тромболитическим и анти-тромботическим эффектами [8], приводит к улучшению микроциркуляции и уменьшению локальной ишемии в миометрии, что приводит к купированию болевого синдрома при аденомиозе II-III степени. А также гирудотерапия повышает локальный иммунитет, стимулирует выработку В-лимфоцитов, Т-хелперов [8], что имеет значение при развитии клинически активных форм аденомиоза. Транс-

ТАБЛИЦА 1. СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ АДЕНОМИОЗА

| Показатели гемостаза | Больные с аденомиозом | |
|--|-----------------------|------------------------|
| | I степени (n=67) | II-III степени (n=138) |
| Индекс тромбоцитарной активности капиллярной крови (%) | 22,3±0,38 | 26,9±0,05 * |
| Активированное парциальное тромбиновое время (с) | 28,6±1,8 | 33,8±0,4* |
| Фибриноген А, г/л | 2,76±0,24 | 5,27±0,05*** |
| Фибриноген В положительный | 0 (0%) | 38 (19,4%) |
| ПДФ в плазме крови | 0 (0%) | 69 (35,2%)* |
| Время свёртывания крови (мин.) | 5,20±0,61 | 6,12±0,08* |
| Протромбиновый индекс (по Квику, %) | 99,8±3,6 | 110,2±1,1* |
| Протромбиновое время (с) | 10,3±1,7 | 15,0±0,4* |

Примечание: * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$ – статистическая значимость различий в сравниваемых группах

краниальная электростимуляция головного мозга приводит к нормализации психосоматического статуса, оказывая временное стресс-лимитирующее действие, устраняя симптомы депрессии, нервного напряжения, повышая нервно-психическую устойчивость, то есть влияет на механизмы, играющие роль в развитии аденомиоза. Кроме этого, ТЭС-терапия направлена на регуляцию взаимоотношений в системе гипоталамус-гипофиз-яичники, способствуя высвобождению β -эндорфинов, которые вызывают тоническое (базальное) торможение секреции гонадотропин-релизинг-гормонов, приводящее к снижению уровня гонадотропинов и активности пролиферативных эстрогенных влияний на мио- и эндометрий [6]. Кроме того, β -эндорфины способны активировать NK-клетки и Т-хелперы, тем самым способствуя стимуляции иммунного ответа на опухолевый рост [9]. И, наконец, индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат обладают антиэстрогенным [3], антиангиогенным и антипролиферативным воздействием, блокируют сигнальные пути, стимулируемые ростовыми факторами (эпидермальным фактором роста, фактором роста фибробластов, инсулиноподобным фактором роста I типа), индуцируют процесс апоптоза в опухолевой ткани [10].

С целью уменьшения клинических проявлений аденомиоза на начальных этапах развития и профилактики прогрессирования заболевания, оправдано проведение последующего лечения: ТЭС-терапия 1 курс, затем индинол по 2 капсулы два раза в день и эпигаллат по 2 капсулы два раза в день во время еды, в течение 6 месяцев, и в конце лечения ещё 1 курс ТЭС-терапии. При аденомиозе II степени с болевым синдромом целесообразно дополнение к данному лечению гирудотерапии, с целью улучшения микроциркуляции и уменьшения локальной ишемии в миометрии, что приводит к купированию болевого синдрома при аденомиозе II-III степени.

При аденомиозе III степени при гиперполименорее целесообразно назначение агонистов гонадотропин-релизинг-гормона (бусерелин-депо по 3,75 мг/мес. внутримышечно, в течение 3 месяцев). Затем индинол по 2 капсулы два раза в день и эпигаллат по 2 капсулы два раза в день во время еды, в течение 6 месяцев.

Таким образом, проведённые исследования позволили получить достоверные доказательства патогенетически опосредованных связей между особенностями кровообращения матки, процессами неоангиогенеза, пролиферации в миометрии и степени распространения заболевания, что позволит выбрать адекватные методы консервативного лечения. Использование препаратов «Индинол» и «Эпигаллат», влияющих на основные патогенетические механизмы развития аденомиоза, открывает новое направление в терапии данного заболевания, а натуротерапевтические методы – новые возможности в комплексной терапии аденомиоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданова Ю.А. Динамика иммунного статуса в послеоперационном периоде при использовании транскраниальной электростимуляции / Ю.А.Богданова, А.Х.Каде, Р.А.Ханферян // Int. J. Immunorehab. – 2002. – № 4(1). – С.137.
2. Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология / М.Н.Буланов. – Том 1. – Видар-М. – 2010. – 259с.
3. Доброкачественные заболевания матки / А.Н.Стрижаков, А.И.Давыдов, В.М.Пашков, В.А.Лебедев. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭО-ТАР-Медиа. – 2014. – 312с.
4. Киселёв В.И. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов / В.И.Киселёв, А.А.Лященко. – М. – 2005. – 348с.



5. Кустаров В.Н. Применение транскраниальной электростимуляции в акушерстве и гинекологии / В.Н.Кустаров, В.П.Лебедев, С.В.Трусов Учебное пособие. – СПб.: Издательский дом СПб МАПО. – 2003. – 40с.
6. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза / Л.В.Адамян, М.М.Сонова, Е.С.Тихонова, Э.В.Зимица // Проблемы репродукции. – 2011. – № 6. – С.78-81.
7. Савинов В.А. Гирудотерапевтическая терапия / В.А.Савинов. – М. – 2001. – 123с.
8. A new indole-3-carbinol tetrameric derivative inhibits cyclin-dependent kinase 6 expression, and induces G1 cell cycle arrest in both estrogen-dependent and estrogen-independent breast cancer cell lines / G.Brandi [et al.] // Cancer Res. – 2003. – Vol. 63(14). – P. 4028-4036.
9. Increased invasion activity of endometrial stromal cells and elevated expression of matrix metalloproteinase messenger RNA in the uterine tissues of mice with experimentally induced adenomyosis / M.Mastuda [et al.] // Am. J. of Obstetrics and Gynecology. – 2001. – Vol.185 (6). – P.1374-1380.
10. Mechanisms of Inhibition of tumor angiogenesis and vascular tumor growth by Epigallocatechin-3-Gallate / G.Fassina, R.Vena, M.Morini [et al.] // Clinical Cancer Research. – 2004. – Vol.10. – P.4865-4873.

Summary

Actual issues of pathogenetically substantiated therapy of adenomyosis

A.F. Arutyunyan, S. Gaidukov, V.N. Kustarov*

SBEI HPE «Saint Petersburg State Pediatric Medical University»;

* FSBI «Federal medical research center named after VA Almazov», Russian Federation, Saint-Petersburg

Estimation of the effectiveness of medications use, containing indole-3-carbinol and epigallocatechin-3-gallate, in combination with effective natural methods (transcranial electrostimulation and hirudotherapy) depending on the degree of morphological adenomyosis was the aim of our research.

The study involved 205 women with diffuse adenomyosis. From 205 examined patients in 67 were verified adenomyosis of first degree (group 1), in 79 - second degree (group 2), in 59 - third degree (group 3).

In patients with first degree adenomyosis low resistance of uterine blood flow during Doppler investigation was observed. Improvement of clinical currency of disease, increasing the resistance index in uterine arteries at the first degree adenomyosis indicates the pathogenic effects of the proposed treatment.

At the same time, patients with adenomyosis II-III degree was observed with high resistance bloodstream, indicating the deterioration of blood flow in the uterine vascular basin, as evidenced by some of hemostasis indicators.

Using medications «Indinol» and «Epigallat» having an effect on basic pathogenetic mechanisms of adenomyosis opens a new direction in the treatment of this disease, and effective natural methods - new opportunities in the treatment of adenomyosis.

Key words: adenomyosis, Indinol, Epigalat, transcranial electrostimulation, TES therapy, hirudotherapy

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Арутюнян Арутюн Феликсович – докторант ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, E-mail: spb@gpma.ru