

УДК 618.141-08-039.73

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С МИОМОЙ МАТКИ

С.А. Мукашева, Т.А. Сарымсакова, Г.У. Асымбекова, Н.Р. Мухамеджанова

Проведено исследование эпигаллата и индинола, применяемых в качестве таргетной терапии. Отмечено существенное снижение развития рецидива гиперплазий эндометрия при их применении.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия; индинол; эпигаллат.

CLINICAL-IMMUNOLOGIC RESULTS OF TARGET THERAPY FOR AN ENDOMETRIAL HYPERPLASIA IN WOMEN WITH THE HYSTEROMYOMA

S.A. Mukasheva, T.A. Sarymsakova, G.U. Asymbekova, N.R. Muhamedzhanova

The article conducts the research of an epigallat and indinol, applied as target therapy. Essential depression of development of the relapse hyperplasia of endometrium for their use is noted.

Keywords: endometrial hyperplasia; indinol; epigallat.

Доброкачественные гормонозависимые образования матки относятся к числу наиболее распространенных заболеваний женской репродуктивной системы. Наиболее часто они развиваются в репродуктивном и пожилом возрасте, однако в ряде случаев – и у молодых женщин [1]. В большем числе случаев миома матки сочетается с гиперплазией эндометрия и имеет высокую медико-социальную значимость.

Природа данных образований определяет основной подход к их лечению – коррекцию нарушений гормональной регуляции [2, 3]. Однако этот подход дает достаточные клинические результаты далеко не во всех случаях, он также не лишен побочных негативных эффектов. В связи с этим разработка и клиническое внедрение негормональных методов лечения продолжается.

Ряд таких подходов объединяется термином “таргетная терапия”, которая включает, в частности, применение препарата “Индинол” (индолкарбинол) или его сочетания с эпигаллатом.

Он изменяет метаболизм эстрогенов в направлении преобладания антиканцерогенного метаболита (2-ОНЕ 1). Индолкарбинол нормализует гормональный баланс, оказывает антипролиферативные эффекты и стимулирует апоптоз. Индолкарбинол способен нормализовать метаболизм эстрогенов путем усиления синтеза 2-гидроксид-

эстрадиола, обладающего защитным действием на гормоночувствительные ткани [4].

Сочетание антиэстрогенной и антипролиферативной активности индолкарбинола позволяет сделать предположение о его эффективности при лечении и профилактике гиперпластических процессов в органах репродуктивной системы. Показано, что органами-мишенями индолкарбинола могут быть молочная железа, миометрий, эндометрий и другие гормонозависимые ткани. Высокая клиническая эффективность индолкарбинола как фармакологического корректора гиперпластических процессов в гормонозависимых тканях подтверждена в ряде экспериментальных и клинических исследований [5, 6].

При наличии сходных нарушений гормональной регуляции у женщин отмечаются заведомо различные реакции эндо- и миометрия – у одних развиваются доброкачественные и далее злокачественные опухолевые образования, а у других опухолевого роста не наблюдается [7]. Одним из факторов, способствующих развитию гиперпластических процессов, могут быть нарушения негормональных механизмов клеточного роста – цитокиновых, активность которых находится под контролем системы иммунитета. Данные процессы взаимосвязаны, и реакции иммунной системы на гиперпластические процессы, как мы полагаем,

могут до определенной степени контролироваться таргетной терапией.

В комплекс клинических результатов лечения гиперпластических процессов эндометрия входят изменения качества жизни [8]. Динамика этого параметра может быть расценена как интегрирующий показатель эффективности терапии [9].

Цель исследования – комплексный анализ клиничко-иммунологических результатов и динамики качества жизни при таргетной терапии гиперплазии эндометрия.

Материалы и методы исследования. Обследованы 49 больных с гиперплазией эндометрия (в том числе 32 – с железистой гиперплазией и 17 – с полипами эндометрия), среди которых были выделены группа сравнения (традиционная консервативная терапия), в которую включены 24 пациентки (49,0 %) и основная группа – 25 женщин (51,0 %).

Критерии включения в исследование: возраст от 25 до 45 полных лет; наличие информированного согласия на участие в исследовании; диагноз миомы матки или гиперплазии эндометрия, установленный в объективном комплексном исследовании, проведенном согласно действующим клиническим стандартам, и верифицированный морфологически; осуществление полного лечения, согласно стандартам и разработанному протоколу исследования.

Критерии исключения из исследования: возраст моложе 25 и старше 45 полных лет; отсутствие информированного согласия или отказ от участия в исследовании на любом этапе кроме анализа и интерпретации полученных данных; отсутствие репродуктивной функции; наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, эндокринной, репродуктивной систем, онкологической патологии и др.), не позволяющих в полном объеме выполнить обследование и лечение; наличие противопоказаний к применению избранных методов лечения; наличие острых инфекционных заболеваний, ЗППП или обострения хронических на момент первичного обследования или в ходе лечения (таблица 1).

Контрольную группу составили 35 женщин в возрасте от 25 до 45 лет, у которых при тщательном клиническом обследовании не было выявлено признаков опухолевых образований любой локализации, добровольцы.

В основной группе эпигаллат применялся в сочетании с индиолом по 2 капсулы эпигаллата и 2 капсулы индиола 2 раза в день в течение 6 месяцев.

В качестве критериев клинического исследования были выбраны:

- частота и сроки развития рецидивов;

- частота осуществления гистерэктомии;
- в качестве критерия объективизации одного из возможных механизмов – результаты иммунологического исследования.

Таблица 1 – Общая и клиническая характеристика больных гиперплазией эндометрия

Возрастная категория, лет	Абс. число обследованных, n = 49	%
25–30	3	6,1
31–35	8	16,3
36–40	16	32,7
41–45	22	44,9
Средний возраст: 40,5 ± 1,3		
Анамнез и сопутствующая генитальная патология		
- наличие эндометриоза в семейном анамнезе	3	6,1
- наличие аборт	6	12,2
- воспалительные заболевания	17	34,7
- отсутствие или малое количество родов (1)	31	63,3
- первичное бесплодие	4	8,2
- патология яичников	7	14,3
Патологические кровотечения	35	71,4

Определялись следующие кластеры лимфоцитов с использованием диагностикумов:

CD3+ – зрелые Т-лимфоциты (Beckman Coulter, № A07746);

CD4+ – Т-хелперы (Beckman Coulter, № A07750);

CD8+ – Т-супрессоры и киллеры (Beckman Coulter, № A07757);

CD3-CD56+CD16+ – натуральные киллеры (Beckman Coulter, № A07735);

CD3+CD56+CD16+ – НКТ-лимфоциты (Beckman Coulter, № A07415);

CD19+ – В-лимфоциты (Beckman Coulter, № 6603859).

Определялось содержание следующих цитокинов: IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, ФНО-α.

Для определения КЖ у обследованных больных была избрана наиболее распространенная методика SF-36 с использованием русифицированного опросника [10].

Статистический анализ полученных численных результатов был осуществлен с использованием параметрического метода (с использованием критерия Стьюдента) после получения положительных результатов проверки нормальности распределения и равенства дисперсий во всех выделенных (сравниваемых) группах. В качестве уровня статистической значимости принят $p < 0,05$.

Результаты исследования. Данные о частоте развития рецидива за период исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Частота развития рецидива гиперплазии эндометрия за период проспективного наблюдения

Показатель	Клиническая группа			
	сравнения, n = 24		разработанной терапии, n = 25	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Частота развития рецидива	8	33,3	2	8,0*

Примечание. * – различия показателя между группами статистически значимы, $p < 0,05$

Как видно из представленных данных, при традиционной терапии рецидив развился в 1/3 случаев, а при использовании индинола и эпигаллата данный показатель был вчетверо меньшим ($p < 0,05$).

Наличие рецидива в срок менее 6 месяцев от начала лечения имело место только в группе традиционной консервативной терапии. В основной группе сроки развития рецидивов составили 11 месяцев и 27 месяцев (в среднем 19 месяцев),

в группе сравнения средний срок развития рецидива составил $9,2 \pm 1,1$ месяца, что вдвое меньше.

Таблица 3 – Частота гистерэктомии в сравниваемых группах больных, получавших традиционное лечение и с использованием индинола и эпигаллата

Показатель	Клиническая группа			
	сравнения, n = 24		разработанной терапии, n = 25	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Частота гистерэктомии	6	25,0	1	4,0*

Примечание. * – различия показателя между группами статистически значимы, $p < 0,05$

В результате при применении индинола и эпигаллата удалось значительно снизить частоту гистерэктомии. У больных группы сравнения она была проведена в четверти случаев – в результате развития рецидива и малоэффективности лечения. При применении разработанного способа данный показатель составил только 4,0 %, т. е. оперативное лечение проведено лишь у одной женщины со сроком развития рецидива 9 месяцев (таблица 3).

Таблица 4 – Сравнительная характеристика показателей клеточного звена иммунной системы у больных с гиперплазией эндометрия в результате поведенного лечения

Показатель	Контроль, n = 35	Больные с гиперплазией эндометрия, n = 49		
		исход	град. терапия, n = 24	разработ. терапия, n = 25
Лимфоциты общ., $10^9/л$	$2,12 \pm 0,17$	$2,17 \pm 0,19$	$2,04 \pm 0,18$	$2,21 \pm 0,20$
CD3+, $10^9/л$	$1,45 \pm 0,11$	$1,41 \pm 0,11$	$1,33 \pm 0,11$	$1,49 \pm 0,13$
CD3+, %	$68,4 \pm 3,2$	$65,0 \pm 3,3$	$65,2 \pm 3,4$	$67,4 \pm 3,5$
CD4+, $10^9/л$	$0,93 \pm 0,05$	$0,81 \pm 0,05$	$0,83 \pm 0,05$	$0,92 \pm 0,06$
CD4+, %	$43,9 \pm 2,8$	$35,7 \pm 2,4^*$	$37,7 \pm 2,7$	$41,6 \pm 3,0$
CD8+, $10^9/л$	$0,35 \pm 0,02$	$0,38 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,03$	$0,34 \pm 0,02$
CD8+, %	$16,5 \pm 1,2$	$17,5 \pm 1,4$	$19,1 \pm 1,6$	$15,4 \pm 1,3$
CD19+, $10^9/л$	$0,29 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,02^*$	$0,24 \pm 0,02$	$0,27 \pm 0,02$
CD19+, %	$13,7 \pm 0,9$	$10,6 \pm 0,7^*$	$11,8 \pm 0,9$	$12,2 \pm 0,9$
CD4+/CD8+	$2,66 \pm 0,16$	$2,04 \pm 0,13^*$	$1,97 \pm 0,13^*$	$2,71 \pm 0,18^{@}$
CD3-CD56+CD16+, $10^9/л$	$0,18 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,02$	$0,14 \pm 0,02$	$0,16 \pm 0,02$
CD3-CD56+CD16+, %	$8,5 \pm 0,5$	$6,9 \pm 0,4^*$	$6,9 \pm 0,5^*$	$7,2 \pm 0,5$
CD3+CD56+CD16+, $10^9/л$	$0,15 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,01^*$	$0,12 \pm 0,01^*$	$0,13 \pm 0,01$
CD3+CD56+CD16+, %	$7,1 \pm 0,3$	$5,5 \pm 0,3^*$	$5,9 \pm 0,3^*$	$5,9 \pm 0,3^*$

Примечания. * – различия с показателем контроля статистически значимы, $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$;

@ – различия с исходом статистически значимы, $p < 0,05$;

° – различия между группами традиционной и разработанной терапии статистически значимы, $p < 0,05$.

Таблица 5 – Сравнительная характеристика содержания иммунорегуляторных цитокинов у больных с гиперплазией эндометрия в результате поведенного лечения

Показатель	Контроль, n = 35	Больные с гиперплазией эндометрия, n = 49		
		исход	трад. терапия, n = 24	разработ. терапия, n = 25
IL-2, пг/мл	17,5 ± 1,4	28,3 ± 2,4*	37,1 ± 3,3**@	29,2 ± 2,6*
IL-6, пг/мл	11,4 ± 0,9	17,8 ± 1,5*	16,5 ± 1,5*	13,3 ± 1,2@
IL-8, пг/мл	63,5 ± 4,2	40,6 ± 2,9*	37,7 ± 2,8*	51,6 ± 3,8*@°
IL-10, пг/мл	8,6 ± 0,6	9,9 ± 0,7	9,4 ± 0,7	9,3 ± 0,7
ФНО-α, пг/мл	26,9 ± 1,9	36,1 ± 2,7*	35,3 ± 2,8*	28,6 ± 2,3@

Примечание. * – различия с показателем контроля статистически значимы, $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$;

@ – различия с исходом статистически значимы, $p < 0,05$;

° – различия между группами традиционной и разработанной терапии статистически значимы, $p < 0,05$.

Иммунологическая характеристика обследованных в сравнительном плане в зависимости от проводимого лечения представлена в таблицах 4 и 5.

У обследованных пациенток с гиперплазией эндометрия не было зарегистрировано существенных различий содержания в крови лимфоцитов ни в исходе, ни на фоне проведения лечения в обеих клинических группах. Абсолютное содержание CD3+ при проведении разработанной терапии было несколько выше, чем при традиционной, хотя относительные значения показателя практически не различались.

В ходе лечения были нивелированы различия с контролем по содержанию CD4+ лимфоцитов при применении разработанной терапии. В отличие от исходных показателей в ходе лечения отсутствовали достоверные различия по относительному числу клеток данного кластера дифференцировки. В отношении содержания CD8+ отмечались лишь тенденции к нормализации при использовании разработанного способа лечения.

В обеих подгруппах были нивелированы достоверные различия содержания CD19+ с контролем как по абсолютному, так и по относительному значению, однако тенденции к нормализации были более выражены при применении разработанного способа лечения.

Достоверное снижение иммунорегуляторного индекса, имевшее место при исходном обследовании, в ходе традиционной терапии усугубилось. После проведенного курса лечения в этой группе степень различия с показателем у здоровых лиц достигла 25,8 % ($p < 0,05$). При проведении разработанного способа лечения, напротив, средняя величина показателя возросла и превысила уровень, характерный для контрольной группы. Различия с исходным уровнем

не достигли 32,7 %, а с группой традиционной терапии – 37,4 % ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Не было существенных различий в динамике содержания натуральных киллеров, по отношению показателю отмечалось нивелирование достоверных различий с контролем в основной группе. Содержание Т-киллеров в обеих группах обследованных пациенток относительно контроля оставалось сниженным.

Как в исходе, так и при использовании обоих методов лечения, различий между группами по уровню ИТМЛ не было.

Таким образом, умеренные величины различий показателей клеточного иммунитета в данной категории больных со здоровыми лицами сопровождалась также их минимальной динамикой в отношении исходных уровней в обеих группах лечения.

В отношении содержания IL-2 в крови динамика отмечалась только при проведении традиционной терапии. Она была направлена на дальнейшее повышение показателя как относительно исходного, так и тем более в сравнении с контролем. Степень превышения показателя над уровнем у здоровых лиц составила после курса лечения 112,0 % ($p < 0,01$). При проведении разработанной терапии различий между показателем в исходном периоде и в ходе лечения не было.

Содержание IL-6 имело тенденцию к снижению относительно зарегистрированного в исходном состоянии превышения над контролем. Степень снижения его в группе применения разработанной терапии составила 25,3 % ($p < 0,05$).

Концентрация IL-8 в крови при обследовании в исходном периоде была достоверно снижена на 36,1 % ($p < 0,05$). Тенденция к уменьшению параметра сохранялась и в ходе традиционной терапии. Различия с контролем в этот срок достигли 46,0 %

Таблица 6 – Динамика качества жизни у больных с гиперплазией эндометрия в зависимости от проводимого лечения (согласно результатам с использованием опросника SF-36)

Показатель	Контроль, n = 35	Больные с гиперплазией эндометрия, n = 49		
		исход	трад. терапия, n = 24	разработ. терапия, n = 25
ФА	83,3 ± 4,2	78,8 ± 4,0	72,4 ± 3,8	76,6 ± 3,9
РФ	81,5 ± 4,6	75,3 ± 4,3	70,9 ± 4,5	75,8 ± 4,7
ТБ	80,4 ± 4,3	71,8 ± 3,9	70,7 ± 3,9	74,4 ± 4,1
ОЗ	82,8 ± 4,7	74,2 ± 4,3	70,4 ± 4,2	78,1 ± 4,5
ЖС	79,7 ± 3,3	75,0 ± 3,1	71,7 ± 3,1	78,6 ± 3,3
СА	81,0 ± 4,1	82,0 ± 4,2	76,4 ± 4,0	79,8 ± 4,1
РЭ	76,7 ± 4,3	64,5 ± 3,7*	64,7 ± 3,8*	71,8 ± 4,1
ПЗ	78,9 ± 3,9	81,2 ± 4,1	76,0 ± 3,9	77,7 ± 3,9
СС	74,3 ± 2,8	75,3 ± 2,9	74,0 ± 2,9	80,5 ± 3,1

Примечание. * – Различия с показателем контроля статистически значимы, $p < 0,05$.

($p < 0,05$). В то же время разница с контролем по данному параметру при проведении разработанной терапии составила только 18,7 %, превышение над исходным значением – 27,1 %, а над показателем в группе традиционной терапии – 36,9 % ($p < 0,05$ во всех случаях).

Не было зарегистрировано никаких существенных различий по содержанию IL-10 в крови у больных с гиперплазией эндометрия.

Содержание ФНО в ходе традиционной терапии у больных с гиперплазией эндометрия оставалось достоверно повышенным на 31,2 % ($p < 0,05$), при разработанном лечении отмечалась динамика к нормализации, достоверная по отношению к исходу (на 28,0 %, $p < 0,05$).

В целом результаты анализа показателей иммунной системы у больных с гиперплазией эндометрия в ходе лечения свидетельствовали о наличии большей роли гуморальных, фагоцитарных и цитокиновых механизмов при развитии заболевания и большей степени их коррекции за счет использования разработанного способа в сравнении с клеточными механизмами.

В таблице 6 представлены данные, характеризующие показатели качества жизни и его изменения в результате лечения больных с гиперплазией эндометрия.

При гиперплазии эндометрия различия с контрольной группой по показателю качества жизни имели небольшой уровень статистической значимости.

Достоверными они оказались только по одному параметру – роли эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности – и только в исходе исследования, а также в группе традиционной

консервативной терапии (на 16,0 и 15,6 %, соответственно, $p < 0,05$).

Существенных различий между группами лечения в данном случае выявлено не было, хотя была достигнута практическая нормализация среднего значения показателя РЭ в группе применения таргетной терапии.

Обсуждение полученных результатов. Консервативная терапия является основным подходом к лечению гиперплазии эндометрия. Во всех случаях она начинается с применения гормональных препаратов. В то же время, в 10–15 % случаев лечение оказывается неэффективным или недостаточно эффективным [11]. Зачастую при наличии рецидивирующего течения гиперплазии возникает показание к оперативному лечению, значительно увеличивающему стоимость пролеченного случая и снижающему качество жизни [12].

В первую очередь, использование таргетной терапии позволяет снизить риск рецидива заболевания [13], что в полной мере проявилось в результатах нашего исследования.

У большинства пациенток с гиперплазией эндометрия нами были выявлены нарушения со стороны иммунной системы, выразившиеся в изменениях баланса содержания цитокинов с про- и противовоспалительным и противоопухолевым эффектом, а также в изменениях состава популяций Т-лимфоцитов. Было отмечено уменьшение содержания клеток с противоопухолевой активностью, что может свидетельствовать об увеличенном риске развития не только доброкачественных, но и злокачественных новообразований [14].

В результате применения индинола в сочетании с эпигаллатом было выявлено уменьшение

зарегистрированных до начала терапии отклонений показателей иммунного статуса от средних величин в группе практически здоровых женщин. Данная тенденция не была характерна для группы сравнения, в которой применялась традиционная гормональная терапия. Эти данные совпадают с результатами ряда авторов о наличии у таргетной терапии способности снижать риск развития злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы [15].

В то же время существенного влияния наличия гиперплазии эндометрия на качество жизни, по крайней мере, в общей группе обследованных женщин не было зарегистрировано. Увеличение клинической эффективности лечения отразилось только на уменьшении степени нарушений по шкале “Роль эмоциональных проблем в нарушении жизнедеятельности” (РЭ).

В целом, полученные результаты свидетельствуют о наличии у сочетания “индинол – эпигаллат” широкого комплекса позитивных клинических эффектов у больных гиперплазией эндометрия.

Литература

1. Биштави А.Х. Современные представления о гиперплазии эндометрия и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии / А.Х. Биштави, И.Б. Манухин, Ю.Ю. Табакман // Проблемы репродукции. 2010. № 6. С. 52–58.
2. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis / I.D. Gallos et al. // Am J Obstet Gynecol. 2010. Vol. 203. № 6. P. 547e1–547e10.
3. Landrum L.M., Zuna R.E., Walker J.L. Endometrial Hyperplasia, Estrogen Therapy, and the Prevention of Endometrial Cancer // Clinical Gynecologic Oncology. Eight edition: Elsevier, 2012. P. 123–129.
4. Koskas M., Uzan J., Luton D., Rouzier R., Darai E. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis // Fertil Steril. 2014 Mar; 101 (3):785–794.
5. Trimble C.L., Method M., Leitao M. et al. Management of endometrial precancers // Obstet Gynecol. 2012. Nov; 120 (5):1160–1175.
6. Киселев В.И. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов / В.И. Киселев, А.А. Ляшенко. Димитрейд график Групп, 2005. 346 с.
7. Серов В.Н. Гинекологическая эндокринология / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.В. Овсянникова. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 532 с.
8. Идрисова Э.А. Сочетание гиперпролиферативных заболеваний матки и молочных желез: возможности таргетной терапии / Э.А. Идрисова, О.Х. Бадгоева, Р.С. Власов и др. // Проблемы репродукции: материалы IV междунар. конгр. по репродуктивной медицине. Спец. вып. 2010. С. 186–187.
9. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия / И.В. Кузнецова. М., 2009. 48 с.
10. Deligdisch L. Endometrial Hyperplasia and Endometrial Adenocarcinoma // The uterus; Eds. Altchek A., Deligdisch L. Springer-Verlag, 2006. P. 84–101.
11. Takreem A., Danish N., Razaq S. Incidence of endometrial hyperplasia in 100 cases presenting with polymenorrhagia/menorrhagia in perimenopausal women // J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad. 2009. Apr-Jun; 21 (2):60–63.
12. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short form health survey (SF-36): conceptual framework and item selection // Medical Care. 1992. Vol. 30. P. 473–483.
13. Сидорова И.С. Возможности применения препаратов Индинол и Эпигаллат при сочетании миомы матки и аденомиоза / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, Н.В. Карасева // Медицинский вестник. 2008. № 24–25. С. 11.
14. Armstrong A.J., Hurd W.W., Elguero S., Barker N.M., Zanolli K.M. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia // J. Minim Invasive Gynecol. 2012 Sep-Oct; 19 (5): 562–571.
15. Khan H., Gucalp R., Shapira I. Evolving Concepts: Immunity in Oncology from Targets to Treatments // J. Oncol. 2015; 2015:847383.