

ПРОТИРЕЦИДИВНА ТЕРАПІЯ ЕНДОМЕТРІОЗУ: МОЖЛИВІ ВАРІАЦІЇ



Н.Ф. ЗАХАРЕНКО

д. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», голова Вченої ради клініки «Інститут планування сім'ї», м. Київ
ORCID: 0000-0003-2934-3157

С.І. РЕГЕДА

к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка гінекологічного відділення ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-4960-7175

І.П. МАНОЛЯК

І.П. Маноліяк, к. мед. н., молодший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-9449-6486

В.С. СОЛЬСЬКИЙ

к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-6083-976X

Контакти:

Захаренко Наталія Феофанівна
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення ендокринної гінекології
04050, Київ, П. Майбороди, 8
Тел.: +38 (044) 483 80 87;
+38 (044) 272 10 72
email: ipag.gyn@femina-health.org

ВСТУП

Вже багато років ендометріоз є предметом пильної уваги фахівців гінекологічного профілю. Такий стан речей обумовлений значною поширеністю захворювання, яке на сьогодні поступається лідируючою позицією лише міомі матки та запальним захворюванням репродуктивної системи [1]. Проте незважаючи на більш ніж столітню історію ендометріозу як нозологічної одиниці, на питання щодо його ефективного лікування і досі немає однозначної відповіді. До того ж, навіть результати успішного хірургічно-медикаментозного втручання нерідко зводяться нанівець частотою рецидивів. Відомо, що частота появи нових ендометріодних вогнищ після оперативного лікування без підтримуючої гормонотерапії перевищує 50% [2]. При цьому захворювання незмінно супроводжує хронічний больовий синдром, що нерідко змушує хворих вдаватись до застосування медикаментозних засобів, звертатись по медичну допомогу, а в ряді випадків унеможливує трудову діяльність [3]. Тривалі больові відчуття невротизують та зумовлюють психологічний дискомфорт, що накладає вагомий відбиток на всі сфери особистого і суспільного життя таких пацієнток. Більшої гостроти проблема набуває в контексті негативного впливу на репродуктивний потенціал і розвитку жіночого безпліддя, що несе небезпеку як окремій сім'ї, так і соціуму в цілому [4]. До того ж, в останні роки відмічається тенденція невпинного зростання частки хворих на ендометріоз молодих соціально активних жінок, що змушує науковців та клініцистів шукати дієві засоби для подолання проблеми [5].

Перешкодами для досягнення стабільного ефекту лікування ендометріозу є недостатнє розуміння природи захворювання, відсутність єдиного етіологічного чинника та мультипатогенетичність хвороби. Згідно із сучасними уявленнями, в основі генезу ендометріозу лежить порушення функції гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної системи в сукупності з генетичними, імунологічними, екологічними факторами і хронічним системним запальним процесом. Також, згідно з думкою деяких авторів, для дебюту ендометріозу характерна взаємопов'язаність із впливом гострого стресового чинника або ж тривалого психоемоційного напруження, що широко трактується як аргумент про наявність психосоматичного компонента в природі захворювання [6]. Втім, і сьогодні чіткого розуміння механізмів прогресування даної патології медичній спільноті досягти не вдається.

Експериментальні та клінічні спостереження підтвердили, що ендометріоз є естрогенозалежним захворюванням та характеризується абсолютним або ж відносним зростанням рівнів естрогенів в сироватці крові [7, 8]. До того ж, на думку спеціалістів, гіперестрогенія в умовах ендометріозу має не тільки системний, а й локальний характер, про що свідчить підвищення вмісту естрадіолу в менструальних виділеннях хворих порівняно зі здоровими жінками [9]. Підвищення вмісту естрогенів в перитонеальній рідині є чинником патологічної ектопії та проліферації ендометріальних клітин поза органами репродуктивної системи. Додатковим підтвердженням гормональної детермінованості захворювання є успішність антиестрогенного лікування таких хворих, зокрема, інгібіторами ароматази, які перешкоджають локальному синтезу естрогенів.

Згідно з даними деяких авторів, персистенція хронічного запального процесу і його стимулюючий вплив на проліферацію, ангиогенез та пригнічення апоптозу є ще одним важливим патогенетичним механізмом розвитку ендометріозу [10, 11]. На відміну від нормального ендометрія, в ендометріодних гетеротопіях відмічається надмірна активність механізму запалення, опосередкованого транскрипційним фактором «каппа-бі» (NF- κ B), гіперсинтез інтерлейкіну (ІЛ) 6 і 8 типів та підвищена інтенсивність вільнорадикальних реакцій [12]. Персистенція хронічного запального процесу прямо та опосередковано (шляхом активації молекул адгезії) сприяє ектопічній інвазії ендометріодних клітин.

Водночас у сучасних наукових джерелах широко представлена інформація про те, що хронічний больовий синдром, психологічні труднощі, порушення емоційного контролю та ендометріоз є коморбідними захворюваннями і ланками єдиного «порочного кола». На думку низки авторів, таке поєднання є предиктором зниження якості життя хворих жінок і обумовлює необхідність психотерапевтичного або ж відповідного медикаментозного втручання [13]. Ця точка зору є цілком обґрунтованою, якщо взяти до уваги значущість статевих гормонів для нейрометаболізму, а також характерний для ендометріозу гормональний дисбаланс і, власне, невротизуючий вплив самого больового синдрому. Відомо, що в умовах непорушеного метаболізму прогестерону продуктом його нейрообміну є аллопрегнанолон, здатний стимулювати А-рецептори γ -аміномасляної кислоти з розвитком протисудомної, антидепресивної та анксиолітичної

дії [14]. До ефектів метаболітів прогестерону також відносять пригнічення зворотного захоплення серотоніну і вплив на моноаміни, що в умовах недостатності гормону пояснює депресивні розлади на фоні ендометріозу.

В цілому сучасні схеми лікування шляхом індукції гіпоестрогенного стану та пригнічення трофічних ефектів естрадіолу на еутопічний і ектопічний ендометрій дозволяють значною мірою контролювати перебіг захворювання та досягти атрофії ендометріюїдних вогнищ [15]. Проте позаматкові вогнища ендометріозу характеризуються меншою кількістю рецепторів до естрогенів і прогестерону в порівнянні з матковим ендометрієм. Вираженість експресії таких рецепторів обернено пропорційна віддаленості ділянки ураження від матки, що передбачає її меншу гормонозалежність та знижену відповідь на гормональну терапію [15, 16]. За таких умов доречним буде спрямувати терапевтичні зусилля також на неендокринні ланки патогенезу ендометріозу, як-от хронічне запалення, прооксидантний стан, порушення апоптозу, неоангіогенезу, проліферації, стромоутворення і психогенний компонент хвороби.

Численні дослідження останніх років присвячені фітонутрієнтам – речовинам рослинного походження, наділеним здатністю блокувати проліферативну активність на рівні мембран, цитоплазми і ядра клітин-мішеней, тим самим модулюючи сигнальні каскади як на білковому, так і на транскрипційному рівні. Згідно з останніми дослідженнями, до препаратів такого роду відноситься біодоступний куркумін, який вже зарекомендував себе в схемах лікування гінекологічної патології, асоційованої з вірусом папіломи людини, лейоміоми матки і захворювань молочної залози [17, 18]. Куркумін, або ж біс- α - β -ненасичений дикетон, є активним агентом, отриманим із кореневища *Curcuma longa*, який став відомим завдяки своїм антиоксидантним, антинеопластичним та нейропротекторним властивостям (рис. 1).

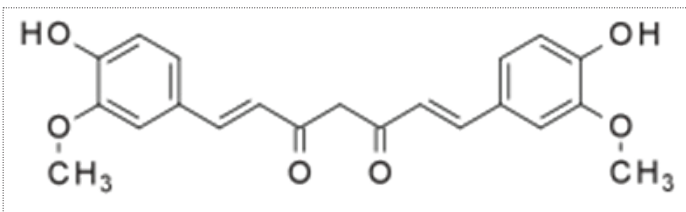


Рисунок 1. Хімічна структура куркуміну

На сьогоднішній день відомі результати низки експериментальних і клінічних досліджень, які підтверджують потенційну користь застосування куркуміну при лікуванні ендометріюїдної хвороби. Зокрема є дані про естрогеноподібний вплив куркуміну на транскрипцію генів естрадіолу, а також про його здатність конкурувати з естрадіолом за зв'язок зі специфічним рецептором і пригнічувати проліферативний вплив гормону [19, 20]. Подібних висновків дійшла і група вчених із Китаю на основі виявленої ними здатності куркуміну знижувати рівень естрадіолу та активність поділу стромальних клітин в біопатії ендометрія хворих на ендометріоз [21].

Проте основним і найбільш вивченим та доведеним напрямком застосування куркуміну є його протизапальний, антиоксидантний та імуномодулюючий ефекти. В основі цих клінічних ефектів лежить здатність інгібувати активність NF- κ B та експресію фактора некрозу пухлин α , циклооксигеназу типу

2, ІЛ-6 і трансформуючого фактора росту. Паралельно цьому під впливом препарату відбувається пригнічення вільнорадикальних реакцій, процесів пероксидації, відновлення антиоксидантних механізмів внаслідок зростання лімфоцитарних глутатіону, супероксиддисмутази та макрофагальної NO-синтази [22]. Водночас зниження градації запального компонента попереджає формування нових ектопічних вогнищ внаслідок спаду активності клітинної міграції та експресії молекул адгезії. Так, у дослідженнях *in vivo* за участю хворих на рак молочної залози було показано зниження міграційного потенціалу клітин і ступеня метастазування під впливом куркуміну [17]. Результати інших наукових робіт доводять можливості куркуміну пригнічувати синтез фактору росту ендотелію судин у вогнищах ендометріозу, не зачіпаючи еутопічний ендометрій, та селективно призупиняти в них процеси неоангіогенезу. Крім того, нещодавно було встановлено здатність препарату нормалізувати рівень проапоптичного фактора Bax, індукувати цитохром C, каспазу-9 білка-супресора пухлин p53 і таким чином нормалізувати процеси апоптозу стромальних клітин в ендометріюїдних вогнищах [23].

Ще однією клінічною особливістю застосування куркуміну, яка, беззаперечно, буде доцільною при лікуванні ендометріозу, є здатність позитивно впливати на перебіг невротичних розладів. Так, згідно з результатами дослідження, в якому порівнювався антидепресивний ефект спеціалізованого препарату флуоксетину та куркуміну, було підтверджено ефективність і безпечність останнього, яка посилювалась при одночасному застосуванні обох препаратів [24].

Отже, мультипатогенетичність ендометріозу, обмеженість можливості довготривалої гормонотерапії для певного контингенту жінок, а також значний відсоток рецидивів обумовлює потребу в пошуку ширшого терапевтичного підходу, який дозволить блокувати негормональні механізми прогресування хвороби. Наявність чималого спектра клінічних ефектів куркуміну, які тим або іншим чином можуть позитивно впливати на перебіг ендометріозу, дозволяє припустити підвищення ефективності лікування при застосуванні куркуміну в комплексних терапевтичних схемах.

Мета дослідження: визначити клінічну ефективність та безпечність препарату біодоступного куркуміну (Лонгімін®) у комплексній протирецидивній терапії пацієнток із зовнішньогенітальним ендометріозом після оперативного лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження увійшли 45 жінок із ендометріозом (середній вік – $29,3 \pm 3,6$ року), в тому числі ті, хто мав репродуктивні плани. Діагноз зовнішньогенітального ендометріозу був підтверджений інтраопераційно з подальшим видаленням гетеротопій. У дослідження не включали жінок із новоутворенням матки та яєчників, клімактеричним синдромом, цукровим діабетом, ожирінням, патологією залоз внутрішньої секреції, хворобами травної системи, психічними розладами.

У післяопераційний період для профілактики розвитку нових ендометріюїдних вогнищ усім пацієнткам був призначений дієногест в стандартному дозуванні 2 мг/доба курсом у 6 місяців. Після його завершення учасниці дослідження були розподілені на 2 групи:

- 1 група – 22 жінки, які не отримували подальшого медикаментозного лікування;

- 2 група – 23 жінки, які розпочали курс прийому біодоступної форми куркуміну – Лонгімін® 400 мг (40 мг в перерахунку на куркуміноїди) тривалістю 6 місяців.

Стан пацієнок оцінювався первинно після оперативного втручання та повторно через 12 місяців. Обстеження включало загальноклінічний, гінекологічний огляд та УЗД. Наявність і кількісну оцінку хронічного міжменструального болю виконували за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Для визначення особливостей психологічного статусу і наявності ситуаційної та особистісної тривоги застосовували опитувальник Спілберга-Ханіна.

Статистична обробка результатів здійснювалася за допомогою програми Statistica (StatSoft Inc., США). Результати вважали статистично достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В результаті проведеного оперативного лікування в усіх пацієнок на первинному етапі дослідження не спостерігалось видимих зовнішньогенітальних ендометріодних вогнищ. Проте в частини досліджуваних зберігались скарги на міжменструальні тазові болі незначної інтенсивності (59% жінок в 1 групі, 65% жінок у 2 групі). До того ж, учасниці обох груп після проведеного оперативного лікування і на фоні хронічного болювого синдрому відмічали наявність помірної особистісної та ситуаційної тривожності: 77,3% (17 осіб) у 1 групі, 82,6% (18 осіб) у 2 групі.

На етапі повторного обстеження, після 12 місяців спостереження і через 6 місяців після завершення гормонального лікування, серед пацієнок 1 групи було виявлено 3 випадки зовнішніх новоутворених вогнищ ендометріозу перитонеальної та екстраперитонеальної локалізації, у двох із яких мали місце мультиендометріоми, а в третьої спостерігався розвиток ретроцервікальної гетеротопії. На противагу цьому, в групі комплексного застосування дієногесту та біодоступного куркуміну (Лонгімін®) появи ознак рецидивування не спостерігалось. Таким чином, згідно з отриманими нами даними, навіть незважаючи

на протирецидивне монолікування дієногестом, вже через 6 місяців після завершення терапії захворювання активно прогресувало у 13,6% учасниць дослідження. Відсутність рецидивування у 2 групі, на нашу думку, пояснюється мультиспрямованістю підтримуючого лікування та пригніченням більшої кількості патогенетичних механізмів розвитку ендометріозу.

Разом із цим, послідовне застосування дієногесту та куркуміну асоціювалось із тенденцією до зменшення болювих відчуттів у хворих. Так, за період лікування в 2 групі кількість жінок, які скаржились на прояви міжменструального болю, зменшилась з 15 до 13, а середній бал за ВАШ, хоча й недостовірно, але знизився на 13%. Натомість до кінця спостереження в 1 групі кількість жінок із хронічним тазовим боєм зросла на 5 осіб, що супроводжувалось зростанням середнього групового значення за ВАШ на 80% (рис. 2).

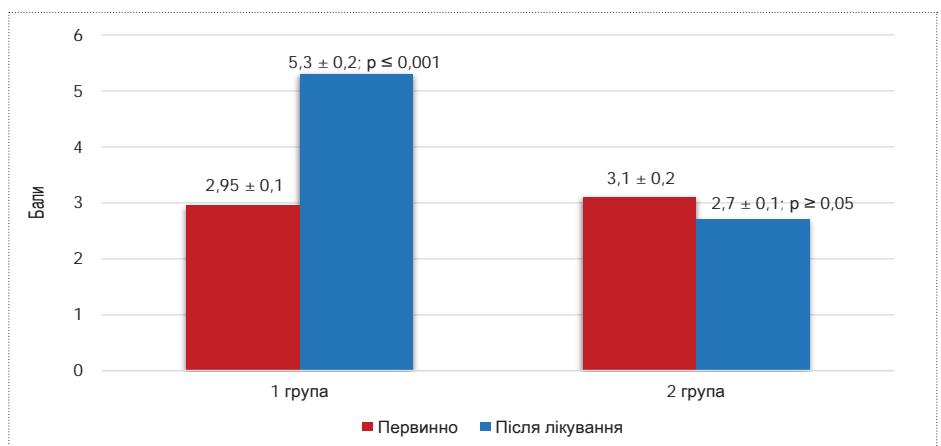
Обстеження психоемоційної сфери пацієнок підтвердило додаткову ефективність комплексного лікування. Так, особистісну чи ситуаційну тривожність відзначали тільки 9 жінок групи 2 проти 18 на початку дослідження, при цьому жінки відмічали суттєве зниження її вираженості. Нормалізація емоційних процесів у пацієнок 2 групи в кінці дослідження знайшла своє відображення в зниженні середнього балу за обома шкалами опитувальника Спіл-

берга-Ханіна: особистісна та ситуаційна тривожність знизилася на 25% та 30% відповідно ($p \leq 0,05$), і загалом вираженість тривоги в більшості жінок цієї групи можна було оцінити як «помірну» (табл.).

У групі монолікування дієногестом вираженість тривоги впродовж усього періоду спостереження відповідала помірно-високому рівню і значимої динаміки не відмічалось, що може бути результатом як невротизуючого впливу збереженого болювого синдрому, так і відсутністю додаткового антидепресивного впливу куркуміну.

ВИСНОВОК

Природа розвитку і прогресування ендометріозу має мультипатогенетичний характер. Блокування лише гормональної його ланки, особливо у випадках позагенітальних форм, може бути недостатньо для призупинення патологічного процесу та профілактики рецидивів у віддаленому періоді. Отримані нами результати послідовного курсового застосування дієногесту та біодоступного куркуміну (Лонгімін®) із протирецидивною метою свідчать про ширшу клінічну ефективність такої терапії, в основі чого, вірогідно, лежить додаткове пригнічення процесів системного запалення, проліферації, стромотворення, а також психогенного компоненту хвороби.



Рисунки 2. Динаміка вираженості болювого синдрому за ВАШ у досліджуваних групах

Таблиця. Результати оцінки особистісної та ситуаційної тривожності учасниць дослідження за опитувальником Спілберга-Ханіна, бали

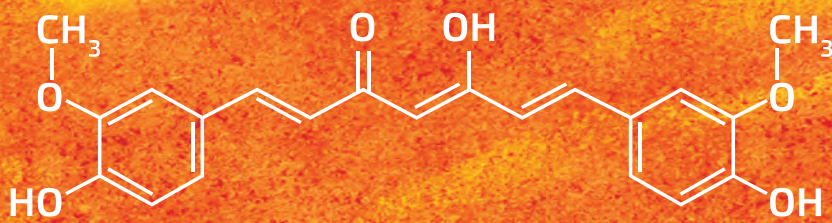
Групи	Особистісна тривожність		Ситуаційна тривожність	
	Первинно	В кінці дослідження	Первинно	В кінці дослідження
1 група, n = 22	48,3 ± 2,2	50,2 ± 3,6, p > 0,05	45,9 ± 3,1	48,6 ± 4,4, p > 0,05
2 група, n = 23	46,7 ± 3,3	35,2 ± 2,9, p < 0,05	47,7 ± 4,0	33,8 ± 3,5, p < 0,05

ЛОНГІМІН



НАТУРАЛЬНИЙ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ОНКОПРОТЕКТОР^{1,2}

БІОДОСТУПНА ФОРМА, ЗАПАТЕНТОВАНА В США^{3,4}



Curcumin



1. Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2020, Article ID 3656419, 23 pages <https://doi.org/10.1155/2020/3656419>
2. J Ovarian Res. 2020; 13: 130. Doi: 10.1186 / s13048-020-00731-7

3. Текст для маркування (етикетування) дієтичної добавки Лонгімін.

Дієтична добавка Лонгімін /Longimin. Склад: CurQLife® (екстракт кореневищ куркуми довгої – *Curcuma Longa L.* – 95 %) (40 mg(мг) куркуміноїдів), оболонка капсули (желатин, гліцерин, емульгатори (поліетиленгліколь 200, полісорбат 20), натуральний барвник екстракт аннато). Форма випуску: капсули по 30 або по 60 м'яких желатинових капсул у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці. Маса 1 капсули: 578 mg(мг) ± 10 %. Не є лікарським засобом. Не рекомендується застосування дієтичної добавки Лонгімін з метою іншою ніж та, яка зазначена в тексті для маркування (етикетування) дієтичної добавки. Перед призначенням, будь-ласка, ознайомтесь з текстом для маркування (етикетування) дієтичної добавки та Звітом про науково-дослідну роботу № 3/8-А-41-19-67314Е від 26.02.2019р. Найменування та місце знаходження виробника: Earth's Creation USA, 18 Page Court, Travelers Rest, SC 29690, США. Найменування та місце знаходження імпортера (прийняття претензій від споживачів): ТОВ «Вінара», 03035, Україна, м. Київ, Солом'янська площа, будинок 2, офіс 602. Тел.: +38 (067) 371-57-01.

4. <https://patentimages.storage.googleapis.com/eb/19/5b/d6c4f06715a9c7/US8632815.pdf>

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Запорожан, В.М.

Национальний консенсус щодо ведення пацієнток із ендометріозом / В.М. Запорожан, Т.Ф. Татарчук, В.В. Каминський [та ін.] // Репродуктивна ендокринологія. – 2015. – №4 (24). – С. 7–12.
Zaporozhan, V.M., Tatarchuk, T.F., Kamynskiy, V.V., et al.
"National consensus on management patients with endometriosis." Reproductive endocrinology 4.24 (2015): 7–12.

2. Guo, S.W.

"Recurrence of endometriosis and its control." Hum Reprod 15.4 (2009): 441–61.

3. Sinaii, N., et al.

"Differences in characteristics among 1.000 women with endometriosis based on extent of disease." Fertil Steril, 89.3 (2008): 538–45.

4. Seliukova, N.Y., Gladkova, A.I., Koreneva, E.M., et al.

"Stress and reproductive disorders: Modern views on the problem and own research experience." Problemi Endokrinnoi Patologii 1 (2019): 87–94.

5. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada.

"Endometriosis: Diagnosis and Management. SOGC Clinical practice guideline." JGOC 32.7 Suppl 2 (2010): S1–S3. DOI: 10.1016/S1701-2163(16)34589-3

6. Старцева, Н.В.

Психосоматические аспекты болевого синдрома при эндометриозе / Н.В. Старцева, И.А. Черникова, Д.В. Гончаров // Пермский медицинский журнал. – 1995. – №4 (XII). – С. 82–84.

7. Startseva, N.V., Chernikova, I.A., Goncharov, D.V.

"Psychosomatic aspects of pain syndrome in endometriosis." Perm Medical Journal 4.XII (1995): 82–4.

8. Rizner, T.L.

"Estrogen metabolism and action in endometriosis." Mol Cell Endocrinol 307 (2009): 8–18.

8. Vouk, K., Smuc, T., Guggenberger, C., et al.

"Novel estrogen-related genes end potential biomarkers of ovarian endometriosis identified by differential expression analysis." J Steroid Biochem Mol Biol 125 (2011): 231–42.

9. Takahashi, K., Nagata, H., Kitao, M.

"Clinical usefulness of determination of estradiol level in the menstrual blood for patients with endometriosis." Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 41 (1989): 1849–50.

10. Barcz, E., Milewski, Ł., Dziunycz, P., et al.

"Peritoneal cytokines and adhesion formation in endometriosis: an inverse association with vascular endothelial growth factor concentration." Fertil Steril 97.6 (2012): 1380–6.e1.

11. Taniguchi, F., Harada, T., Miyakoda, H., et al.

"TAK1 activation for cytokine synthesis and proliferation of endometriotic cells." Mol Cell Endocrinol 307.1–2 (2009): 196–204.

12. Kaponis, A., Iwabe, T., Taniguchi, F., et al.

"The role of NF- κ B in endometriosis." Front Biosci (Schol Ed) 4 (2012): 1213–34.

13. Богатова, И.К.

Психологические особенности женщин с генитальным эндометриозом / И.К. Богатова, О.К. Семенова // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – №1 (II). – С. 60.

14. Bogatova, I.K., Semenova, O.K.

"Psychological features of women with genital endometriosis." Bulletin of new medical technologies 1.II (2008): 60.

15. Rubinow, D.R., Schmidt, P.J.

"Gonadal steroids, brain and behavior: role of context. Dialogues in clinical neuroscience." CNS Aspects of Reproductive Endocrinology 4.2 (2002): 123–47.

16. Donnez, J., Tatarchuk, T.F., Taylor, H.S., et al.

"Treatment of endometriosis-associated pain with linczaxolix, an oral gonadotropin-releasing hormone-antagonist: a randomized clinical trial." Fertility and Sterility 114.1 (2020): 44–55.

16. Brandenberger, A.W., Lebovic, D.I., Tee, M.K., et al.

"Oestrogen receptor (ER)-alpha and ER-beta isoforms in normal endometrial and endometriosis-derived stromal cells." Mol Hum Reprod 5 (1999): 651–5.

17. Sinha, D., Biswas, J., Sung, B., et al.

"Chemopreventive and chemotherapeutic potential of curcumin in breast cancer." Curr Drug Targets 13 (2012): 1799–1819. DOI: 10.2174/138945012804545632

18. Singh, M., Singh, N.

"Curcumin counteracts the proliferative effect of estradiol and induces apoptosis in cervical cancer cells." Molecular and Cellular Biochemistry 347 (2011): 1–11.

19. Bachmeier, B.E., Mirisola, V., Romeo, F., et al.

"Reference profile correlation reveals estrogen-like transcriptional activity of curcumin." Cell Physiol Biochem 26 (2010): 471–82.

20. Owens, J.W., Ashby, J.

"Critical review and evaluation of the uterotrophic bioassay for the identification of possible estrogen agonists and antagonists: in support of the validation of the OECD uterotrophic protocols for the laboratory rodent." Crit Rev Toxicol 32 (2002): 445–520.

21. Ying Zhang, Hong Cao, Zheng Yu, et al.

"Curcumin inhibits endometriosis endometrial cells by reducing estradiol production." Iran J Reprod Med 11.5 (2013): 415–22.

22. El-Demerdash, F.M., Yousef, M.I., Radwan, F.M.

"Ameliorating effect of curcumin on sodium arsenite-induced oxidative damage and lipid peroxidation in different rat organs." Food Chem Toxicol 47 (2009): 249–54.

23. Jana, S., Paul, S., Swarnakar, S.

"Curcumin as anti-endometriotic agent: Implication of MMP-3 and intrinsic apoptotic pathway." Biochem Pharmacol 83 (2012): 797–804. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.12.030

24. Sanmukhani, J., Satodia, V., Trivedi, J., et al.

"Efficacy and Safety of Curcumin in Major Depressive Disorder: A Randomized Controlled Trial." Phytother Res 28.4 (2014): 579–85. DOI: 10.1002/ptr.5025

ПРОТИРЕЦИДИВНА ТЕРАПІЯ ЕНДОМЕТРІОЗУ: МОЖЛИВІ ВАРІАЦІЇ

Н.Ф. Захаренко, д. мед. н., ст. наук співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», голова Вченої ради клініки «Інститут планування сім'ї», м. Київ
С.І. Регада, к. мед. н., ст. наук співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка гінекологічного відділення ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
І.П. Маноліяк, к. мед. н., мол. наук співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
В.С. Сольський, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Мета дослідження: визначення клінічної ефективності та безпечності біодоступного куркуміну (препарат Лонгімін®) у комплексній протирецидивній терапії пацієнток із зовнішньогенітальним ендометріозом після оперативного лікування. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 45 жінок віком 29,3 ± 3,6 року з діагнозом зовнішньогенітального ендометріозу. Після оперативного лікування даного захворювання всім пацієнткам із протирецидивною метою було призначено дієногест 2 мг/доба курсом 6 місяців, після чого 22 пацієнтки не отримували медикаментозного лікування (1 група), а 23 жінки розпочали піврічний курс прийому 400 мг біодоступного куркуміну (2 група).

Результати. Після 12 місяців спостереження у пацієнток 1 групи було виявлено 3 випадки (13,6%) новоутворених вогнищ ендометріозу, у двох із них мали місце мультиендометріозми, а в третій спостерігався розвиток ретроцервікальної гетеротопії. В групі послідовного застосування дієногесту та біодоступного куркуміну появи ознак рецидивування не спостерігалося. Крім того, через 6 місяців після завершення гормонального лікування серед пацієнток 1 групи збільшилась кількість жінок із хронічним тазовим болем та підвищилось середньогрупове значення за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) на 80% ($p \leq 0,05$), що супроводжувалося стабільним помірно-високим рівнем тривожності хворих упродовж усього періоду спостереження. Водночас за період лікування в 2 групі кількість жінок, які скаржились на прояви міжменструального болю, зменшилась з 15 до 13, а середній бал за ВАШ знизився на 13% ($p \geq 0,05$). Пацієнтки 2 групи впродовж лікування відмічали покращення емоційного контролю, результатом чого стало зниження середнього балу за шкалою особистісної та ситуативної тривожності опитувальника Спілберга-Ханіна на 25% та 30% відповідно ($p \leq 0,05$).

Висновки. Природа розвитку та прогресування ендометріозу має мультипатогенетичний характер. Блокування лише гормональної його ланки, особливо у випадках позагенітальних форм, може бути недостатньо для припинення патологічного процесу і профілактики рецидивів у віддаленому періоді. Отримані результати послідовного курсового застосування дієногесту та біодоступного куркуміну Лонгімін® із протирецидивною метою свідчать про ширшу клінічну ефективність такого роду терапії, в основі чого, вірогідно, лежить додаткове пригнічення процесів системного запалення, проліферації, стромоутворення і психогенного компонента хвороби.

Ключові слова: ендометріоз, протирецидивна терапія, системне запалення, дієногест, біодоступний куркумін.

ANTI-RELAPSE THERAPY OF ENDOMETRIOSIS: POSSIBLE VARIATIONS

N.F. Zakharenko, MD, senior researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Chairman of the Academic Council, Institute for Planning Family Clinic, Kyiv
S.I. Regeda, PhD, senior researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", head of the Gynecology Department, SSI "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", Kyiv
I.P. Manoliak, PhD, junior researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Kyiv
V.S. Solskyy, PhD, senior researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv

Research aim: to determine the clinical efficacy and safety of bioavailable curcumin Longimin® in the complex anti-relapse therapy of patients with extragenital endometriosis after surgery. **Materials and methods.** Study involved 45 women with a mean age of 29.3 ± 3.6 years with a diagnosis of extragenital endometriosis. After surgical treatment of this disease all patients were prescribed dienogest 2 mg/day for 6 months with anti-relapse purpose. After that, 22 patients did not receive drug treatment (group 1) and other 23 women started a six-month course of 400 mg bioavailable curcumin (group 2).

Results. After 12 months of observation 3 cases (13.6%) of newly formed foci of endometriosis were found among patients of group 1, two of which were multi-endometriomas, and the third was retrocervical heterotopia. There were no signs of recurrence in the group of sequential use of dienogest and bioavailable curcumin. In addition, 6 months after completion of hormonal treatment the number of women with chronic pelvic pain in group 1 was increased and average score on a visual analogue scale (VAS) was increased by 80% ($p \leq 0.05$). It was accompanied by a stable moderately high level of anxiety throughout the observation period. At the same time the number of women who complained of intermenstrual pain in group 2 decreased from 15 to 13, and the average VAS score decreased by 13% ($p \geq 0.05$) during the treatment period. Patients in group 2 noted an improvement in emotional control during treatment, which resulted in the average score decrease on the scale of personal and situational anxiety of the Spielberg-Hanin's questionnaire (25% and 30% respectively, $p \leq 0.05$).

Conclusions. The nature of the endometriosis development and progression is multipathogenetic. Blocking only its hormonal link, especially in cases of extragenital forms, may not be sufficient to stop the pathological process and prevent recurrence in the long term. Obtained results of sequential course of dienogest and bioavailable curcumin Longimin® with anti-relapse purpose showed the wider clinical effectiveness of this therapy, which is probably based on additional inhibition of systemic inflammation, proliferation, stroma and psychogenic component of disease.

Keywords: endometriosis, anti-relapse therapy, systemic inflammation, dienogest, bioavailable curcumin.

ПРОТИРЕЦИДИВНАЯ ТЕРАПИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА: ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАЦИИ

Н.Ф. Захаренко, д. мед. н., ст. науч. сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. Е.М. Лук'янової НАМН України», председатель Ученого совета клиники «Институт планирования семьи», г. Киев
С.И. Регада, к. мед. н., ст. науч. сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лук'янової НАМН України», заведующая отделением гинекологии ГНУ «Центр инновационных медицинских технологий НАН Украины», г. Киев
И.П. Маноліяк, к. мед. н., мл. науч. сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лук'янової НАМН України», г. Киев
В.С. Сольський, к. мед. н., старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лук'янової НАМН України», г. Киев

Цель исследования: определение клинической эффективности и безопасности биодоступного куркумина (препарат Лонгимин®) в комплексной протирецидивной терапии пациенток с внешнегенитальным эндометриозом после оперативного лечения. **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 45 женщин в возрасте 29,3 ± 3,6 года с диагнозом внешнегенитального эндометриоза. После оперативного лечения данного заболевания всем пациенткам с протирецидивной целью был назначен диенгест 2 мг/сутки курсом 6 месяцев. После этого 22 пациентки не получали медикаментозного лечения (1 группа), а 23 женщины начали полугодовой курс приема 400 мг биодоступного куркумина (2 группа).

Результаты. После 12 месяцев наблюдения у пациенток 1 группы было выявлено 3 случая (13,6%) вновь образованных очагов эндометриоза, в двух из которых имели место мультиендометриозы, а в третьем наблюдалось развитие ретроцервикальной гетеротопии. В группе последовательного применения диенгеста и биодоступного куркумина появления признаков рецидивування не наблюдалось. Кроме того, через 6 месяцев после завершения гормонального лечения среди пациенток 1 группы увеличилось количество женщин с хронической тазовой болью и выросло средньогруповое значение визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) на 80% ($p \leq 0,05$), что сопровождалось стабильным умеренно высоким уровнем тревожности больных на протяжении всего периода наблюдения. В то же время за период лечения в группе 2 количество женщин, которые жаловались на проявления межменструальной боли, уменьшилось с 15 до 13, а средний балл по ВАШ снизился на 13% ($p \geq 0,05$). Пациентки группы 2 на протяжении лечения отмечали улучшение эмоционального контроля, результатом чего стало снижение среднего балла по шкале личностной и ситуативной тревожности опросника Спилберга-Ханни на 25% и 30% соответственно ($p \leq 0,05$).

Выводы. Природа развития и прогрессирования эндометриоза имеет мультипатогенетический характер. Блокировка только гормонального его звена, особенно в случаях внешнегенитальных форм, может быть недостаточно для приостановки патологического процесса и профилактики рецидивов в отдаленном периоде. Полученные результаты последовательного курсового применения диенгеста и биодоступного куркумина Лонгимин® с протирецидивной целью свидетельствуют о более широкой клинической эффективности такого рода терапии, в основе чего, вероятно, лежит дополнительное угнетение процессов системного воспаления, пролиферации, стромообразования и психогенного компонента болезни.

Ключевые слова: эндометриоз, протирецидивная терапия, системное воспаление, диенгест, биодоступный куркумин.