



# ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТАРГЕТНОЇ ТЕРАПІЇ В ЖІНОК ІЗ ГІПЕРПЛАСТИЧНИМ ГІНЕКОЛОГІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

## С.О. ШУРПЯК

к. мед. н., асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького  
ORCID: 0000-0002-5445-6375

### Контакти:

Шурп'як Сергій Олександрович  
ФПДО Львівського НМУ ім. Данила Галицького, кафедра акушерства, гінекології та перинатології  
79010, Львів, Пекарська, 69  
тел.: +38 (097) 051 42 21  
e-mail: shurpyak\_serhiy@yahoo.com

## ВСТУП

У структурі загальної гінекологічної захворюваності провідне місце займають поєднані доброякісні проліферативні захворювання органів репродуктивної системи, що розглядаються низкою авторів як «гінекологічний гіперпластичний синдром» [3]. Зростання частоти проліферативних процесів репродуктивних органів нині відзначається в більшості країн світу. Водночас спостерігається все частіший їхній розвиток на тлі збільшення поширеності коморбідних станів (ожиріння, серцево-судинної патології, цукрового діабету 2-го типу, дисфункції щитоподібної залози (ЩЗ)). Це зумовлює патогенетичні особливості розвитку патології репродуктивної системи, утруднює діагностику та вибір оптимальних лікувальних технологій, негативно впливає на якість життя жінок, що надає згаданій медичній проблемі великої соціальної значущості [5, 18].

## АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ ТА ПОСТАНОВКА ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Згідно з концепцією гіперпластичного гінекологічного синдрому, гормональний дисбаланс із однаковою ймовірністю провокує небажану проліферацію в усіх органах репродуктивної системи, тканини яких здатні експресувати відповідні рецептори [2, 4]. На сьогодні є аксіомою, що саме порушення гормональної рівноваги відіграє провідну роль у процесах пухлиноутворення в гормонозалежних органах, а розвиток і прогресія проліферативних змін обумовлені не стільки прямим впливом стероїдів на тканини-мішені,

скільки дисбалансом між класами стероїдних гормонів та їх метаболітів [2].

Надмірний естрогеновий вплив не завжди пов'язаний із абсолютною гіперестрогенією; значно частіше має місце відносна гіперестрогенія, обумовлена дефіцитом прогестерону в другу фазу менструального циклу (МЦ). При цьому, враховуючи фізіологічний антагонізм пролактину і прогестерону, значну роль у формуванні відносно гіперестрогенії відіграє пролактин, який сенсibiliзує тканини до естрогенів, а також у разі підвищує кількість рецепторів – як власних, пролактинових, так і естрогенових. Зростання рівня пролактину в сироватці крові може бути тільки маркером центральних (гіпоталамо-гіпофізарних) порушень в системі регуляції репродуктивної функції, однак навіть транзиторний надлишок пролактину справляє прямий стимулюючий вплив на проліферативні процеси в периферичних органах-мішенях статеві системи, що реалізовується шляхом збільшення вмісту рецепторів до естрадіолу в тканинах молочної залози і підвищення чутливості клітин до дії останнього [4].

Підвищенням концентрації пролактину можуть супроводжуватися будь-які порушення функцій гіпоталамуса (інфекційні ураження, травми), аденома гіпофіза (пролактиноми), дисфункція ЩЗ, ектопічна секреція гормону та інші ендокринні розлади, а в деяких випадках навіть ураження печінки та хронічна ниркова недостатність, вплив стресів, токсинів тощо. Не меншу роль у розвитку цих порушень можуть відігравати стероїдні ксенобіотики, які

конкурентно зв'язуються з рецепторами до статевих гормонів. Саме глобальність впливів на рецепторний апарат всієї репродуктивної системи обумовлює незаперечний зв'язок і спільність багатьох гінекологічних хвороб (міоми матки, ендометріозу, гіперплазії ендометрія) і доброякісних захворювань молочних залоз, оскільки гормон-рецепторні тканини синхронно реагують на несприятливі подразники [4]. Стресові ситуації, імунні порушення, інфекційні захворювання, а також структурно-функціональні розлади ЩЗ можуть ініціювати порушення балансу гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. Дисфункція тієї чи іншої ланки ендокринної системи визначається не тільки гіпер- або гіпопродукцією гормонів, але й зміною біологічної активності на тлі їхнього нормального вмісту в сироватці крові.

Нестача тиреоїдних гормонів позначається практично на всіх процесах життєдіяльності, оскільки їхній вплив реалізується на клітинних і навіть молекулярних рівнях всіх органів і систем організму [1, 5]. При зниженні рівня тироксину (Т4) і трийодтироніну (Т3) за механізмом зворотного зв'язку істотно зростає продукція тиреотропін-рилізінг-гормону та відповідно тиреотропного гормону, що в свою чергу стимулює продукцію пролактину, ініціює секрецію інгібіну В в яєчниках, пригнічує вироблення соматотропного гормону (СТГ), сприяє формуванню відносної гіперестрогенії за рахунок зміни активності ароматази яєчників, зниженню утворення глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, недостатності лютеїнової фази МЦ, розладам овуляції і фертильності. Порушення периферичного метаболізму естрогенів та гіпопрогестеронемія при гіпотиреозі сьогодні розглядається як один із механізмів зростання частоти проліферативних процесів в органах-мішенях [5, 13]. Позагонадна продукція естрогенів при гіпотиреозі ожирінні є неконтрольованою і посилює дисгормональні розлади в даній категорії пацієнток. Порушення метаболізму естрогенів – основна причина розвитку всіх гормонозалежних захворювань жіночої статевої сфери. Естрогенна стимуляція експресії естрогенозалежних генів, до яких відносять судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), циклін-залежну кіназу (CDK), інсуліноподібний фактор росту (IGF) та інші, підвищує чутливість клітин до проліферації.

Окислення до гідроксипохідних є головним напрямком метаболізму ендогенних стероїдів. Основними продуктами гідроксилювання є 2-гідроксиестрон (2-OHE1), 2-гідроксиестрадіол (2-OHE2) і 16 $\alpha$ -гідроксиестрон (16 $\alpha$ -OHE1). Метаболізм естрогенів в печінці відбувається за участю цитохрому P450, в якому задіяні переважно три ізоформи цитохрому P450 – CYP 1A2, CYP 1B1, CYP3A4. Перша (CYP 1A2) каталізує приєднання гідроксилу в положення 2 вуглецю в молекулі естрадіолу (E1) і утворює 2 гідроксипохідне – 2-гідроксиестрон, друга ізоформа (CYP 1B1) каталізує приєднання гідроксилу в положення 4 і утворює 4 гідроксипохідне – 4-гідроксиестрон, третя ізоформа (CYP3A4) каталізує приєднання гідроксилу в положення 16 з утворенням 16 $\alpha$ -гідроксиестрону, при цьому естрон і естрадіол складають тільки 10–15% від усієї кількості естрогенових похідних в клітині, а 85–90% припадає переважно на гідроксипохідні метаболіти естрогенів, яким притаманна більша проліферативна активність у порівнянні з естрадіолом.

2-гідроксиметаболіти є сильними антиоксидантами, які не тільки захищають клітини від продуктів переокисного окислення ліпідів, пошкодження ДНК, але й індують апоптоз у ракових клітинах [15]. Зв'язуючись із естрогеновими рецепторами, 2-гідроксиестрон може здійснювати блокуючу дію, що не дає більш потужним похідним естрогенів впливати на клітини. 2-гідроксиестрон виявляє слабкий естрогенний вплив (48% активності естрадіолу), і саме у зв'язку з цим не чинить проліферативного впливу, тоді як мітогенність 16 $\alpha$ -гідроксиестрону у 8 разів вища за мітогенність естрадіолу. 16 $\alpha$ -гідроксиестрон може ковалентно і незворотно зв'язуватися з локусами ендоплазматичної мережі, поряд зі зв'язуванням із ядерними естрогеновими рецепторами, що забезпечує їхню стимуляцію протягом днів, а не годин, при цьому ефект зберігається до моменту деградації зв'язуючих білків.

4-гідроксиестрон, як і 16 $\alpha$ -гідроксиестрон, виявляє естрогенну активність (79% активності естрадіолу), при цьому його мітогенну дію пояснюють впливом токсичних хіолових метаболітів, індукцією утворення вільних супероксидних радикалів із пошкодженням ДНК клітин.

Ключовим механізмом епігенетичної регуляції генів, що пригнічують проліферацію пухлинних клітин, є гіперметилування ДНК (ковалентне приєднання метильної групи у C5-положенні цитозину в складі динуклеотиду CpG), що переводить їх у статус «мовчазних», тобто відбувається інактивація генів-супресорів пухлини [15]. Процес гіперметилування генів каталізується ферментом ДНК-метилтрансферазою (DNMT). Доведено, що при виникненні та прогресії злоякісних пухлин людини специфічно підвищується активність ДНК-метилтрансферази. Інгібування DNMT (особливо ізоформи DNMT1) блокує гіперметилування нових синтезованих ДНК-ланцюгів, наслідком чого є зниження загального рівня метилування геному і реекспресія «мовчазних» генів.

Обґрунтування визначальної ролі статевих стероїдних гормонів у контролі над циклічними змінами в репродуктивній системі і, як наслідок, над розвитком гіперпластичних захворювань репродуктивних органів, зумовлює переважний вибір гормональної терапії останніми [3].

Паралельно з розумінням обмежень гормональної терапії було встановлено, що молекулярну основу патогенезу гіперпластичних захворювань репродуктивних органів становить не тільки естрогенозалежна клітинна проліферація, а й проліферативні сигнальні шляхи, стимульовані факторами росту і цитокінами. Крім неконтрольованої клітинної проліферації, трансформовану клітину від нормальної відрізняє відхід від запрограмованої клітинної загибелі (апоптозу), патологічний неоангіогенез, а також здатність до інвазії і метастазування. До цих ознак часто додається наявність запального компонента та обумовлена ним активація прозапальних сигнальних каскадів в клітинах із аномально високим проліферативним потенціалом [15].

Порушення системних механізмів регуляції як одного із основних факторів проліферативних процесів, особливо за наявності синергічно впливаючих коморбідних станів, вимагає впровадження нових підходів до профілактики і лікування гіперпластичного гінекологічного синдрому та



дисгормональних захворювань молочних залоз. Складні гормональні взаємовідносини, що розвиваються в жінок із дисфункцією ЩЗ, створюють передумови для виникнення не тільки монотопічних гіперпластичних процесів, але й одночасного ураження більшості гормонозалежних органів репродуктивної системи, тобто розвитку так званого гіперпластичного гінекологічного синдрому [13].

Пацієнтки з гіперпластичним синдромом (тобто, поєднаними дисгормональними проліферативними процесами) репродуктивних органів і дисфункцією ЩЗ за наявності гормонального дисбалансу, вираженої недостатності лютеїнової фази в поєднанні з метаболічними порушеннями та нерідко соматичною патологією є складною групою хворих, яка вимагає комплексного підходу до тривалого лікування [3, 4, 5].

Значна частота оперативних втручань у пацієнток із поєднаними дисгормональними проліферативними процесами репродуктивних органів обумовлена саме занедбаністю гіперпластичних процесів в репродуктивній системі, що є результатом багатьох факторів, і, в тому числі, неадекватного і несвоєчасного консервативного лікування. Незважаючи на те, що історія лікування доброякісних дисгормональних захворювань репродуктивних органів є досить довгою, на сьогодні не існує єдиного підходу до їх терапії. Досі не створена єдина модель патогенетичної терапії, яка дозволила б напрацювати рекомендації з оптимального вибору раціональних медикаментозних комплексів та часу початку і тривалості терапії.

Сучасний широкий арсенал лікарських засобів, що використовуються при дисгормональній проліферативній патології репродуктивних органів, включає низку фармакологічних груп препаратів із різними механізмами дії, що не завжди забезпечує ефективність полікомпонентних схем лікування. Крім цього, необхідно враховувати протипоказання до призначення гормональних препаратів і забезпечувати максимальну безпеку та комфортність лікувального процесу для пацієнтки.

Поряд із абсолютною або відносною гіперестрогенією важливу патогенетичну роль у виникненні доброякісних поєднаних проліферативних захворювань відіграють процеси гормонезалежної клітинної проліферації, апоптозу, неоангіогенезу, інвазії і хронічного запалення. Отже, для лікування таких захворювань необхідно здійснювати комплексний вплив не тільки на гормональний шлях стимуляції клітинної проліферації, але й впливати одночасно на декілька ланок патогенезу, модулюючи активність максимально великого числа молекулярних мішеней.

Дослідження останніх років, присвячені вивченню ряду сполук рослинного походження, які чинять антипроліферативну, антиангіогенну та проапоптотичну дію на молекулярному рівні, виявили їх здатність блокувати проліферативну активність на рівні мембран, цитоплазми і ядра клітин-мішеней, тим самим модулюючи сигнальні каскади як на білковому, так і на транскрипційному рівні [6, 7, 8, 17]. За даними рандомізованих досліджень, індол-3-карбінол і його основний метаболіт дііндолілметан (DIM) модулюють декілька факторів ядерної транскрипції та спричиняють різноманітні біологічні і біохімічні ефекти: антиоксидантні, хіміопреентивні, антипроліферативні, антиагрегантні [9].

Індол-3-карбінол (ІЗС) є потужним антиоксидантом, що захищає ДНК та інші клітинні структури, активує ізоформу Р-450 СYP1A1, яка відповідає за утворення 2-гідроксипохідних естрадіолу і відновлює баланс гідроксипохідних естрогенів: слабого естрогенового агоніста 2-гідроксиестрогену і патологічного метаболіту 16 $\alpha$ -гідроксиестрогену, який стимулює клітинну проліферацію [16].

Антипроліферативний ефект ІЗС реалізується через ІЗС-залежне інгібування фосфорилування тирозинових залишків цитоплазматичних протеїніназ, що передають сигнал з поверхні до ядра клітини (фактори росту EGF і IGF, ядерний фактор транскрипції NF- $\kappa$ B) та інгібування активності циклооксигенази-2 (COX-2), що активується у відповідь на дію прозапальних цитокінів (фактору некрозу пухлини TNF- $\alpha$  та інтерлейкіну-1 (IL-1)) [6, 8, 11]. 3,3-дііндолілметан являє собою олігомерну (димерну) форму індол-3-карбінолу, яка утворюється в організмі відразу після перорального прийому ІЗС під впливом кислого середовища шлунка та характеризується вищою біодоступністю і стабільністю.

Не менш значущим фітонутрієнтом із протипухлинною активністю є епігаллокатехін-3-галлат (EGCG) – найактивніший із катехінів сухого залишку зеленого чаю [12, 16, 17].

EGCG виявляє протизапальну, антиангіогенну, проапоптотичну і протипухлинну дію, володіє сильною антиоксидантною активністю. Крім того, EGCG розглядається як інгібітор 5 $\alpha$ -редуктази, що суттєво підвищує його значущість як супресора гіперплазії та неоплазії в тканинах репродуктивної системи. Як антиоксидант EGCG в 100 разів ефективніший за вітамін С і у 25 разів – за вітамін Е ( $\alpha$ -токоферол), що обумовлено знаходженням у його складі значної кількості гідроксильних груп, які перетворюють EGCG на «молекулярні пастки» для вільних радикалів [12, 16]. Отже, з позицій молекулярно-генетичної теорії канцерогенезу, EGCG володіє унікальною здатністю відновлювати загальну стабільність геному шляхом контролю функціональної активності генів, які пригнічують пухлинну прогресію [12].

Доведено, що ІЗС, DIM і EGCG володіють вибірковою мультитаргетною протипухлинною активністю відносно великого числа проліферативних (пухлинних і передпухлинних) захворювань різних органів і тканин, і в першу чергу – органів і тканин репродуктивної системи. При цьому з огляду на патогенез «гіперпластичного гінекологічного синдрому» важливою є антиестрогенна дія даних сполук, які здатні блокувати внутрішньоклітинні сигнальні механізми, індуковані естрогенами.

Універсальність протипухлинної дії ІЗС, DIM і EGCG обумовлена здатністю блокувати основні шляхи трансдукції внутрішньоклітинних сигналів, що стимулюють клітинний ріст, індукувати апоптоз пухлинних клітин, тобто патогенетично впливати на основні ланки розвитку гіперпластичних процесів репродуктивних органів [7].

Препарат Епігалін Брест, активними компонентами якого є 3,3-дііндолілметан (200 мг), екстракт зеленого чаю (82 мг, що містить 45 мг епігаллокатехін-3-галлату) та екстракт вітекса священного (*Vitex Agnus Castus*), або прутняка звичайного (100 мг), блокує гормонозалежну проліферацію шляхом нормалізації метаболізму естрогенів через

зменшення продукції «агресивного» проканцерогенного 16 $\alpha$ -гідроксиестрону. Екстракт вітекса священного впливає на допамінові D2-рецептори гіпоталамуса, знижуючи секрецію пролактину до фізіологічної норми, усуває дисбаланс між естрогенами і прогестероном шляхом нормалізації функції жовтого тіла, локалізує синдром передменструального напруження в молочних залозах. Дитерпени (активні речовини) прутняка взаємодіють з допаміновими D2-рецепторами, виявляючи дофамінергічний ефект, що забезпечує пригнічення секреції пролактину, нормалізують продукцію лютеїнізуючого гормону, сприяючи усуненню гіпопрогестеронемії та дисбалансу статевих стероїдів.

Компоненти препарату Епігалін Брест доповнюють один одного і виявляють антипроліферативний ефект через регуляцію клітинного циклу поділу, клітинної проліферації, апоптозу, онкогенезу, транскрипції, клітинної сигнальної трансдукції та відновлення гормонального балансу в органах та тканинах репродуктивної системи.

Це і визначило мету нашого дослідження: оцінити ефективність таргетної терапії поєднаних проліферативних доброякісних процесів у жінок із гіперпластичним гінекологічним синдромом та коморбідною патологією (ожирінням та дисфункцією ЩЗ).

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проводилось у декілька етапів. Когорту первинно обстежених склали 400 жінок у віці 20–35 років із числа мешканок Львова та Львівської області, які висловлювали скарги на порушення МЦ.

Клінічні методи включали антропометричне обстеження (окружність талії, маса тіла, зріст, обчислення індексу маси тіла (ІМТ)), загальні клінічні аналізи крові і сечі, біохімічні – визначення концентрації глюкози в крові глюкозооксидазним методом, ліпідограму, коагулограму. За показаннями пацієнтки були консультовані ендокринологом і мамологом.

Рівні тропних гормонів гіпофіза (тиреотропного (ТТГ), фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеїнізуючого (ЛГ), пролактину) і стероїдних гормонів яєчників (естрадіолу і прогестерону) в сироватці крові визначали імунохемилюмінесцентним методом (тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія).

Діагностика дисфункції ЩЗ включала визначення рівня антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) у сироватці крові (норма до 35 од/мл), концентрацію в сироватці крові вільного тироксину (14,3–26,1 пмоль/л) при відхиленнях від норми значень ТТГ (0,27–4,1 мМО/л).

Субклінічний гіпотиреоз, частота якого серед жінок репродуктивного віку коливається від 2 до 25%, є не клінічним, а лабораторним феноменом, що визначає необхідність скринінгового обстеження визначених груп пацієнток.

УЗД ЩЗ проводили лінійним датчиком 8 МГц із кольоровим доплерівським картуванням, УЗД органів малого тазу і молочної залози – на апараті Aloka SSD 1400 (Японія) з використанням конвексних датчиків із частотою 3,5 і 5 МГц. Обсяг ЩЗ до 18 мм включно розцінювали як такий, що відповідає нормі. При виявленні у ЩЗ вузлового утворення, яке перевищує в діаметрі 1 см, пацієнтки в подальше дослідження не включалися.

Верифікація гіперплазії ендометрія базувалась на даних УЗД, гістероскопії та морфологічного дослідження матеріалу, отриманого при пайпель-біопсії або гістероскопії з гістологічним дослідженням ендометрія. Контрольна пайпель-біопсія проводилась через 3 і 6 місяців терапії.

Статистичний аналіз фактичного матеріалу проводився із застосуванням статистичних програм Statistica 6.0.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок на момент обстеження складав 30,3  $\pm$  3,7 років.

Оцінка тиреоїдного статусу первинно обстежених пацієнток на основі рівнів ТТГ, прийнятих за норму (0,27–4,1 мМО/л) засвідчила еутиреоїдний стан у 74,25% жінок основної і 90,0% – контрольної групи ( $p < 0,005$ ). Незважаючи на те, що достатньої доказової бази щодо більшої фізіологічності низько нормального рівня ТТГ (0,27–2,0 мМО/л) на сьогоднішній день не сформовано, для жінок, які планують вагітність, рекомендується «агресивний пошук нових випадків» гіпотиреозу [14]. При оцінці тиреоїдного статусу, виходячи з низько нормального рівня ТТГ, еутиреоїдний стан мав місце тільки у 55,5% випадків ( $p < 0,05$ ).

Надлишкова маса тіла (ІМТ в середньому 27,5  $\pm$  3,2 кг/м<sup>2</sup>) була відзначена у 98 пацієнток, з них 62,2% мали субклінічний гіпотиреоз.

Гіперплазія ендометрія у поєднанні з фіброзно-кістозною мастопатією спостерігалася у 227 (56,75%) жінок первинно обстеженої когорти, при цьому субклінічний гіпотиреоз був діагностований у 74,5%, тоді як серед жінок з еутиреоїдним станом ця патологія була виявлена у 25,5% випадків ( $p < 0,001$ ).

На другому етапі критеріями включення пацієнток у дослідження були верифіковані проста або комплексна неатипова гіперплазія ендометрія в поєднанні з фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз на тлі субклінічного гіпотиреозу і надлишкової маси тіла (ІМТ в межах 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>).

Для аналізу ефективності запропонованого комплексу реабілітації репродуктивного здоров'я пацієнтки були розділені на дві групи.

Основну групу сформували 50 пацієнток із підтвердженою простою або комплексною неатиповою гіперплазією ендометрія в поєднанні з фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз на тлі субклінічного гіпотиреозу і надлишкової маси тіла (ІМТ > 29 кг/м<sup>2</sup>), які отримували вагінальний мікронізований прогестерон (Лютеїна, Адамед) у добовій дозі 400 мг у другу фазу МЦ, Епігалін Брест по 1 капсулі двічі на день, левотироксин по 50 мкг один раз на добу натще.

Групу порівняння склали 30 пацієнток із аналогічною патологією, які отримували тільки вагінальний мікронізований прогестерон (Лютеїна, Адамед) та левотироксин за тією ж схемою. Курс лікування в обох групах складав 6 місяців. Оцінка ефективності терапії, гормональні обстеження проводились через 3 і 6 місяців від початку лікування, спостереження за пацієнтками продовжувались протягом 6 місяців після завершення терапії.

Згідно з останніми рекомендаціями Європейської тиреоїдної асоціації (The European Thyroid Association, ETA), особам

## ПУХЛИНИ ТА ПЕРЕДПУХЛИННА ПАТОЛОГІЯ

молодого віку з симптомами, пов'язаними з гіпотиреозом, може бути призначена пробна терапія L-тироксину [14].

Контрольну групу для визначення параметрів гормонального балансу склали 20 жінок аналогічного віку без гінекологічної та соматичної патології.

Критеріями ефективності терапії були обрані динаміка редукції клінічної симптоматики, нормалізація гормонального гомеостазу, стану ендометрія та молочних залоз.

Характерною для учасниць дослідження була наявність змін вегетативних реакцій: мігреноподібний головний біль, набряки кінцівок, емоційна нестабільність (перепади настрою, депресія, плаксивість), неспецифічні скарги, що можна віднести і на рахунок дисфункції ЩЗ (суха шкіра, ламкі нігті, випадіння волосся тощо). Таким чином, у жінок із дисгормональними проліферативними захворюваннями репродуктивних органів та коморбідними станами спостерігаються різноманітні скарги, які вимагають диференціювання і прицільного обстеження, та свідчать про залучення в розвиток патологічних процесів більшого числа факторів регуляції – не тільки гормональних, а й метаболічних, неврологічних тощо.

Серед порушень МЦ в учасниць дослідження переважав гіперменструальний синдром – гіперменорея, поліменорея, подовження МЦ до  $40,5 \pm 1,6$  днів.

За візуальною аналоговою шкалою оцінка пацієнтками мастодії та масталгії до початку лікування не різнилась між сформованими групами і складала в середньому  $8,3 \pm 0,4$  балу в основній і  $7,9 \pm 0,3$  балів у групі порівняння.

У пацієнок обох клінічних груп встановлено відсутність циклічності гонадотропної активності з відносним підвищенням рівня ЛГ і пролактину; зниження рівнів ФСГ і ЛГ (табл. 1).

Звертала на себе увагу достовірною зміна співвідношення естрадіол/прогестерон у жінок із дисгормональними проліферативними процесами репродуктивних органів, субклінічним гіпотиреозом та надлишковою масою тіла, в яких при достовірному зниженні рівня прогестерону ( $p < 0,05$ ) у другу фазу МЦ згадане співвідношення становило  $27,5 \pm 0,5$ , що свідчить про виражену гіпопрогестеронемію, тоді як у жінок контрольної групи за відсутності патології репродуктивних органів це співвідношення складало  $5,0 \pm 0,2$  ( $p < 0,0501$ ).

Як відомо, при гіпотиреозі змінюється метаболізм естрадіолу: замість нормального 2-гідроксилювання з утворенням активних катехолестрогенів відбувається переважно 16-гідроксилювання з утворенням агресивного індуктора проліферації 16 $\alpha$ -гідроксіестрону, що відображається клінічно розвитком і прогресією без лікування поєднаних гіперпластичних процесів у репродуктивних органах.

У жінок обох клінічних груп мав місце розкид рівнів пролактину у сироватці крові, концентрація якого в середньому складала  $26,9 \pm 1,3$  нг/мл, що сприяє зростанню експресії рецепторів естрогенів в органах-мішенях і визначає клінічну картину гіперпластичного гінекологічного синдрому.

Нормалізація МЦ в обох клінічних групах після 3 місяців терапії спостерігалась у 88,0% жінок основної групи і 86,7% групи порівняння, однак вираженість мастодії та масталгії та характер змін вегетативних реакцій вірогідно різнились. В основній групі впродовж першого місяця лікування були відзначені позитивні емоційні зміни, зниження інтенсивності больових проявів мастопатії – з  $8,3 \pm 0,4$  балу до  $4,1 \pm 0,1$  балу в 50,0% жінок, тоді як у групі порівняння аналогічна динаміка була відзначена тільки у 26,7%.

Після закінчення 6-місячного курсу терапії в 98,0% випадків в основній групі не зафіксовано жодної з попередніх скарг, тоді як у групі порівняння відзначено збереження вихідних станів: у 10,0% випадків збереглися порушення МЦ, у 43,3% – масталгія та циклічна мастодія.

Констатовано встановлення низько нормального рівня ТТГ ( $2,2 \pm 0,2$  мМО/л) у 93,75% пацієнок обох груп, що свідчить про необхідність поглибленого обстеження жінок із відсутністю позитивної динаміки і спостереження ендокринолога.

Найбільш значні позитивні зміни гормонального балансу спостерігалися в пацієнок основної клінічної групи, які виражалися у відновленні співвідношення ФСГ і ЛГ, оптимізації рівня пролактину, підвищенні рівня прогестерону і зменшенні співвідношення естрадіол/прогестерон, що свідчило про редукцію лютеїнової недостатності та закономірно позначилося на стані ендометрія (табл. 2).

Нормалізація рівня пролактину, яка мала місце в пацієнок основної групи впродовж терапії з включенням Епігаліну Брест, нівелює біологічний ефект пролактину як

**Таблиця 1.** Рівні гонадотропних і стероїдних гормонів у пацієнок основної групи і групи порівняння, М  $\pm$  m

Групи	Гонадотропні гормони і стероїдні гормони яєчника						
	ФСГ, мМО/мл	ЛГ, мМО/мл	ЛГ/ФСГ	Пролактин, г/мл	Естрадіол, пмоль/л	Прогестерон, нмоль/л	Естрадіол/Прогестерон
Основна група/ Група порівняння	$5,2 \pm 2,1$	$12,3 \pm 1,5^*$	$2,4 \pm 0,6^*$	$26,9 \pm 1,3^*$	$183,7 \pm 21,7^*$	$6,8 \pm 1,4^*$	$27,0 \pm 0,5^*$
Контрольна група	$6,2 \pm 1,1$	$5,6 \pm 1,5$	$0,9 \pm 0,4$	$17,2 \pm 2,2$	$239,7 \pm 18,2$	$27,3 \pm 1,2$	$5,0 \pm 0,2$

\* різниця достовірна у порівнянні з контрольною групою,  $p < 0,05$

**Таблиця 2.** Стан ендометрія в пацієнок клінічних груп після завершення шестимісячної терапії (за даними пайпель-біопсії), абс. ч. (%)

Клінічні групи	Стан ендометрія		
	Секреторна фаза	Недружна секреція	Проста гіперплазія
Основна група (n = 50)	49 (98,0)*	1 (2,0)*	–
Група порівняння (n = 30)	20 (66,7)	9 (30,0)	1 (3,3)

\* різниця є достовірною відносно групи порівняння,  $p < 0,05$

чинника неоангіогенезу, тобто справляє прямий патогенетичний вплив щодо поєднаних проліферативних доброякісних захворювань при коморбідній патології.

Надзвичайно цікавими були результати спостереження за пацієнтками обох груп впродовж 6 місяців після завершення терапії. В 10 (35,7%) пацієток основної групи з нералізованими репродуктивними планами (загалом 28 жінок) була підтверджена бажана маткова вагітність проти 8,3% у групі порівняння ( $p < 0,05$ ).

Рецидив клінічних проявів дисгормональних проліферативних процесів на тлі прогресування дисфункції ЩЗ і збільшення ІМТ через 5 місяців після завершення лікування зафіксовано у 2 (4,0%) жінок основної групи і у 6 (20,0%) пацієток групи порівняння через 3 місяці, що стало показанням для призначення повторного курсу лікування.

### ВИСНОВКИ

1. Внаслідок синергічної дії медикаментозних компонентів (Епігалін Брест, мікронізований прогестерон, левотироксин) застосування комплексної терапії в пацієток із поєднаними проліферативними доброякісними захворюваннями репродуктивних органів, що виникають на тлі коморбідних станів (дисфункція ЩЗ, надмірне харчування/ожиріння), дозволяє отримати повний клініко-лабораторний ефект у 98,0% випадків.

2. Позитивний ефект Епігаліну Брест при поєднаних дисгормональних проліферативних процесах репродуктивних органів на тлі коморбідних станів ґрунтується на мультифокальних впливах полікомпонентної терапії з багатовекторними універсальними антиестрогенними і антипроліферативними ефектами, що ліквідують стан відносної й абсолютної гіперестрогенії, зменшують локальне запалення в органах-мішенях, поліпшують або повністю відновлюють ієрархічні механізми гормональної регуляції МЦ, а також трофіку та рецепторний апарат органів-мішеней і ЩЗ.

3. Посттерапевтичний позитивний ефект застосування Епігаліну Брест при поєднаних дисгормональних проліферативних процесах репродуктивних органів на тлі коморбідних станів підтверджується відсутністю рецидивів клінічних проявів у 96,0% пацієток та високим рівнем настання вагітностей.

### ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Бондарь, Т.Н. Субклинические нарушения функции щитовидной железы / Т.Н. Бондарь // *Annals of Mechnikov Institute*. – 2008. – № 4. – С. 9–13.
- Bondar, T.N. "Subclinical thyroid dysfunction." *Annals of Mechnikov Institute* 4 (2008): 9–13.
- Киселев, В.И., Сидорова, И.С., Унанян, А.Л., Муйжнек, Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. – М.: Медпрактика-М. – 2010. – 468 с.
- Kiselev, V.I., Sidorova, I.S., Unanian, A.L., Muizhnek, E.L. *Hyperplastic processes of female reproductive system: theory and practice*. Moscow. Medpractica-M (2010): 468 p.
- Крюкова, А.А. Консервативное лечение гиперпластических процессов матки на фоне тиреоидной патологии / А.А. Крюкова // *Репродуктивное здоровье женщины*. – 2006. – № 2 (26). – С. 93–96.
- Kriukova, A.A. "Conservative treatment of hyperplastic processes in uterus on the background of thyroid pathology." / *Reproductive women health* 2.26 (2006): 93–6.
- Радзинский, В.Е. и др. Молочные железы и гинекологические болезни: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям. – М.: Редакция журнала StatusPraesens. – 2012. – 16 с.
- Radzinsky, V.E., et al. *Breast cancer and gynecological diseases: from pathogenetic commonality of views to practical solutions*. Moscow. StatusPraesens editorial board (2012): 16 p.
- Перминова, С.Т. Репродуктивная функция женщин с патологией щитовидной железы / С.Т. Перминова, В.В. Фадеев, И.Е. Корнеева // *Проблемы репродукции*. – 2006. – Т. 12, № 1. – С. 70–77.
- Perminova, S.T., Fadeev, V.V., Korneeva, I.E. "Reproductive function of women with thyroid disorders." *Reproduction problems* 12.1 (2006): 70–7.
- Reed, G.A., Peterson, K.S., Smith, H.J., et al. "A phase I study of indole-3-carbinol in women: tolerability and effects." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14.8 (2005).
- Butt, M.S., Sulton, M.T. "Green tea: nature's defense against malignancies." *Crit Rev Foods and Nutr* 49 (2009): 463–73.
- Fares, F. "The anti-carcinogenic effect of indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane and their mechanism of action." *Med chem* 51(2014): 002.
- Firestone, G.L., Bjeldanes, L.F. "Indole-3-carbinol and 3-3'-diindolylmethane antiproliferative signaling pathways control cell-cycle gene transcription in human breast cancer cells by regulating promoter-Sp 1 transcription factor interactions." *J Nutr* 133 (2003): 2448–55.
- Fantini, M., Benvenuto, M., Masuelli, L., et al. "In vitro and in vivo antitumoral effects of combinations of polyphenols, or polyphenols and anticancer drugs: perspectives on cancer treatment." *Int J Mol Sci* 16.5 (2015): 9236–82.
- Kim, Y.S., Milner, J.A. "Targets for indole-3-carbinol in cancer prevention." *J Nutr Biochem* 16.2 (2005): 65–73.
- Legeay, S., Rodier, M., Fillon, L., et al. "Epigallocatechin Gallate: A Review of Its Beneficial Properties to Prevent Metabolic Syndrome." *Nutrients* 7 (2015): 5443–68.
- Maruna, P. "Gynecological aspects of thyroid disorders. A review" *Gynekologicke aspekty poruch stitne zlazy. Prehled.* *Ceska Gynekol* 71.4 (2006): 332–8.
- Pearce, S.H., Brabant, G., Duntas, L.H., et al. "Management of Subclinical Hypothyroidism 2013 ETA Guideline." *Eur Thyroid J* 2 (2013): 215–28.
- Tashiro, H., Katabuchi, H. "The relationship between estrogen and genes in the molecular pathogenesis of endometrial carcinoma." *Curr Obstet Gynecol Rep* 3 (2014): 9–17.
- Kondo, T., Ohta, T., Igura, K., et al. "Tea catechins inhibit angiogenesis in vitro, measured by human endothelial cell growth, migration and tube formation, through inhibition of VEGF receptor binding." *Int J Cancer* 180.2 (2002): 139–44.
- Thangapazham, R.L., Passi, N., Maheshwari, R.K. "Green tea polyphenol and epigallocatechin gallate induce apoptosis and inhibit invasion in human breast cancer cells." *Cancer Biol Ther* 6.12 (2007): 1938–43.
- Warkentin, L.M., Majumdar, S.R., Johnson, J.A., et al. "The effect of weight loss on health-related quality of life: systematic review and meta-analysis of randomized trials." *Obesity Reviews* 15.3 (2014): 169–182. □



**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТАРГЕТНОЇ ТЕРАПІЇ В ЖІНОК ІЗ ГІПЕРПЛАСТИЧНИМ ГІНЕКОЛОГІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ**

**С.О. Шурпяк**, к. мед. н., асистент кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПДО Львівського НМУ ім. Данила Галицького

В структурі загальної гінекологічної захворюваності провідне місце займають поєднані доброякісні проліферативні захворювання органів репродуктивної системи, які розглядаються низкою авторів як «гінекологічний гіперпластичний синдром». Глобальність впливів на рецепторний апарат всієї репродуктивної системи обумовлює спільність багатьох гінекологічних хвороб (міоми матки, ендометріозу, гіперплазії ендометрія) і доброякісних захворювань молочних залоз, оскільки гормон-рецепторні тканини синхронно реагують на несприятливі подразники. Стресові ситуації, імунні порушення, інфекційні захворювання, структурно-функціональні розлади щитоподібної залози можуть ініціювати порушення балансу гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. Нестача тиреоїдних гормонів позначається практично на всіх процесах життєдіяльності, оскільки їх вплив реалізується на клітинних і молекулярних рівнях всіх органів і систем організму.

Проведено дослідження оцінки ефективності 6-місячної таргетної терапії Епігаліном Брест в комплексі лікування пацієнток із доброякісними поєднаними проліферативними захворюваннями репродуктивних органів і коморбідною патологією (субклінічний гіпотиреоз, надмірна маса тіла).

Критеріями ефективності терапії були динаміка редукції клінічної симптоматики, нормалізація гормонального гомеостазу, стану ендометрія і молочних залоз. Комплексна терапія даної категорії пацієнток в результаті синергічної дії медикаментозних компонентів (Епігалін Брест, вагінальний мікронізований прогестерон, левотироксин) дозволила досягти повного клініко-лабораторного ефекту у 98,0% жінок при збереженні в групі порівняння (терапія без Епігаліну Брест) в 10% випадків порушень менструального циклу, масталгії і циклічної мастодинії – у 43,3% пацієнток.

Позитивний ефект Епігаліну Брест при поєднаних дисгормональних проліферативних процесах репродуктивних органів на фоні коморбідної патології ґрунтується на мультифокальних впливах із багатовекторними універсальними антиестрогенними і антипроліферативними ефектами, які ліквідовують стан відносної і абсолютної гіперестрогенії, зменшують локальне запалення в органах-мішенях, покращують або повністю відновлюють ієрархічні механізми гормональної регуляції менструального циклу, а також трофіку і рецепторний апарат органів-мішеней і щитовидної залози. Посттерапевтичний позитивний ефект застосування Епігаліну Брест підтверджується відсутністю рецидивів клінічних проявів у 96,0% пацієнток і високим рівнем настання бажаних вагітностей.

**Ключові слова:** таргетна терапія, Епігалін Брест, субклінічний гіпотиреоз, поєднані доброякісні проліферативні захворювання репродуктивної системи, коморбідні стани.

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

**С.А. Шурпяк**, к. мед. н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого

В структуре общей гинекологической заболеваемости ведущее место занимают сочетанные доброкачественные пролиферативные заболевания органов репродуктивной системы, которые рассматриваются рядом авторов как «гинекологический гиперпластический синдром». Глобальность влияний на рецепторный аппарат всей репродуктивной системы обуславливает общность многих гинекологических болезней (миомы матки, эндометриоза, гиперплазии эндометрия) и доброкачественных заболеваний молочных желез, поскольку гормон-рецепторные ткани синхронно реагируют на неблагоприятные раздражители. Стрессовые ситуации, иммунные нарушения, инфекционные заболевания, структурно-функциональные расстройства щитовидной железы могут инициировать нарушение баланса гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Недостаток тиреоидных гормонов отражается практически на всех процессах жизнедеятельности, поскольку их влияние реализуется на клеточных и молекулярных уровнях всех органов и систем организма.

Проведено исследование оценки эффективности 6-месячной таргетной терапии Эпигалином Брест в комплексе лечения пациенток с доброкачественными сочетанными пролиферативными заболеваниями репродуктивных органов и коморбидной патологией (субклинический гипотиреоз, избыточная масса тела).

Критериями эффективности терапии были динамика редукции клинической симптоматики, нормализация гормонального гомеостазу, состояния эндометрия и молочных желез. Комплексная терапия данной категории пациенток в результате синергического действия медикаментозных компонентов (Эпигалин Брест, вагинальный микронизированный прогестерон, левотироксин) позволила достичь полного клинико-лабораторного эффекта у 98,0% женщин при сохранении в группе сравнения (терапия без Эпигалина Брест) нарушений менструального цикла в 10% случаев, масталгии и циклической мастодинии – у 43,3% пациенток.

Позитивный эффект Эпигалина Брест при сочетанных дисгормональных пролиферативных процессах репродуктивных органов на фоне коморбидной патологии основывается на мультифокальных влияниях с многовекторными универсальными антиэстрогенными и антипролиферативными эффектами, которые ликвидируют состояние относительной и абсолютной гиперэстрогении, уменьшают локальное воспаление в органах-мишенях, улучшают или полностью возобновляют иерархические механизмы гормональной регуляции менструального цикла, а также трофику и рецепторный аппарат органов-мишеней и щитовидной железы. Посттерапевтический позитивный эффект применения Эпигалина Брест подтверждается отсутствием рецидивов клинических проявлений у 96,0% пациенток и высоким уровнем наступления желаемых беременностей.

**Ключевые слова:** таргетная терапия, Эпигалин Брест, субклинический гипотиреоз, сочетанные доброкачественные пролиферативные заболевания репродуктивной системы, коморбидная патология.

**ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF TARGETED THERAPY IN WOMEN WITH HYPERPLASTIC GYNECOLOGICAL SYNDROME AND COMORBID DISEASES**

**S.O. Shurpiak**, PhD, assistant of the Obstetrics, Gynaecology and Perinatology Department, Faculty of Postgraduate Education of Danylo Halytsky Lviv National Medical University

In the structure of general gynaecological morbidity a leading place is occupied by combined benign proliferative diseases of the reproductive system, which are considered by number of authors as a "hyperplastic gynecological syndrome". The global effects on receptor apparatus of the entire reproductive system causes many common gynecological diseases (uterine fibroids, endometriosis, endometrial hyperplasia) and benign breast diseases as hormone-receptor tissue simultaneously respond to adverse irritants. Stress, immune disorders, infectious diseases, structural and functional disorders of the thyroid gland can initiate imbalance of the hypothalamic-pituitary-ovarian system. The lack of thyroid hormone affects almost all processes of life, as their impact is realized on the cellular and molecular levels, of all organs and body systems.

Were conducted a study evaluating the effectiveness of a 6-month target therapy by Epihalin Brest in the complex treatment of patients with combined benign proliferative diseases of reproductive organs and comorbid disorders (subclinical hypothyroidism, excessive body weight).

The criteria for the effectiveness of therapy by dynamics of reduction of clinical symptoms, normalization of hormonal homeostasis condition of the endometrium and breast. Combined therapy of this category of patients as a result of synergies medicinal components (Epihalin Brest, vaginal micronized progesterone, levothyroxine) allowed to reach full clinical and laboratory effects in 98.0% of women, while maintaining in the comparison group (therapy without Epihalin Brest) menstrual disorders in 10% cyclic mastalgia and mastodynia in 43.3% of patients.

The positive effect of Epihalin Brest in case of combined dishormonal proliferative processes of reproductive organs on the background of comorbid pathology based on multifocal influences with the universal anti-estrogenic and anti-proliferative effects which eliminate the state of relative and absolute hyper-oestrogens, reduce local inflammation in target organs, improve or restore fully hierarchical mechanisms of hormonal regulation of the menstrual cycle and trophic receptor apparatus and target organs and thyroid. Post-therapeutic positive effect of Epihalin Brest confirmed the absence of recurrence of clinical manifestations in 96.0% of patients and high occurrence of desired pregnancies.

**Keywords:** targeted therapy, Epihalin Brest, subclinical hypothyroidism, combined benign proliferative disease of the reproductive system, comorbid conditions.