

Тен А.Р., Обоскалова Т.А., Лаврентьева И.В., Бакуринских А.Б., Киселева М.К.

Современные тенденции медикаментозной терапии простой гиперплазии эндометрия (литературный обзор)

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министрства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии, г. Екатеринбург

Ten A.R., Oboskalova T.A., Lavrentieva I.V., Bakurinskikh A.B., Kiseliova M.K.

Modern trends in drug therapy simple endometrial hyperplasia (literature review)

Резюме

Авторами проведен обзор литературных источников, посвященных вариантам медикаментозного лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста, заинтересованных в восстановлении фертильности.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, микронизированный прогестерон, комбинированные оральные контрацептивы

Summary

Authors made the review of sources about options of medicamentouse treatment the hyperplastic processes of endometrium by the women of reproductive age who are interested in restoring of fertility.

Key words: hyperplasia of endometrium, micronized progesterone, combined oral contraceptives

Введение

Проблема тактики ведения женщин, страдающих гиперплазией эндометрия, не теряет своей актуальности из года в год. Гиперплазия эндометрия (ГПЭ) является наиболее частой формой патологии слизистой оболочки матки, характеризуется нефизиологической пролиферацией эндометрия и сопровождается структурной перестройкой преимущественно железистого компонента [1, 39].

В структуре гинекологической патологии ГПЭ встречается до 40% и имеет рецидивирующий характер течения, что повышает риск развития онкологических заболеваний матки [2]. Рак тела матки занимает второе место среди злокачественных опухолей репродуктивной системы у женщин после рака молочной железы [36, 40].

Гиперплазия эндометрия является основной причиной развития обильных маточных кровотечений (ОМК) у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста [32]. Показатель длительных (более 8 дней), частых (более 4-х эпизодов за 90 дней) и тяжелых (более 80 мл) маточных кровотечений в репродуктивном возрасте составляет до 70%. ОМК приводят к развитию железодефицитных анемий, ухудшают качество жизни и являются одним из факторов нарушения репродуктивной функции женщин [7].

Исследования последних десяти лет показали, что важным фактором успешной профилактики злокачественных новообразований тела матки и маточных кровотечений, является патогенетическая терапия ГПЭ [1-6, 11, 14-16].

Несмотря на разнообразие схем лечения ГПЭ, в основе выбора метода лежит заключение патоморфологической характеристики эндометрия, полученной путем инвазивной диагностики. Так, простая железистая гиперплазия эндометрия, как результат хронической ановуляции, не является показанием к радикальному оперативному лечению и хорошо поддается медикаментозной коррекции. Тем не менее, первым этапом лечения ГПЭ должно быть удаление патологически измененного эндометрия, путем лечебно-диагностического выскабливания или мануальной вакуумной аспирации, под контролем гистероскопии. После получения гистологического заключения должна начинаться медикаментозная терапия профилактики рецидива ГПЭ, но цели и методы медикаментозной коррекции зависят от репродуктивных планов женщины [1,2, 13, 14, 15, 19,38].

Главным принципом профилактики рецидива ГПЭ у пациенток репродуктивного возраста является восстановление нормальной секреторной трансформации эндометрия [35]. Так Г.Е. Чернуха отмечает, что лечение и профилактика рецидива ГПЭ должно быть комплекс-

ным и включать шести месячный курс гормонотерапии с коррекцией имеющихся метаболических нарушений в сочетании с противовирусной и противовоспалительной терапией, по показаниям [3].

Современный фармацевтический рынок предлагает большое разнообразие гормональных препаратов, действие которых направлено на трансформацию эндометрия. В Америке и странах Европы проводятся масштабные исследования в этом направлении. Так как эстрогены индуцируют начало клеточного цикла, а прогестерон блокирует этот процесс, то, начиная с 80-х годов XX века, основным препаратом для защиты эндометрия стал биоидентичный прогестерон [4, 37].

Альтернативный вариант терапии - прогестагены, применяемые в циклическом или непрерывном режимах [33, 34]. Так, по данным разных авторов, для профилактики ГПЭ у женщин репродуктивного возраста, не заинтересованных в настоящий момент в беременности, является левоноргестрелсодержащая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС) «Мирена». Эффективность профилактики составляет от 60 до 97% [2, 10, 11, 12, 17, 18, 31]. Кроме того, «Мирена» не оказывает влияния на углеводный и липидный обмен у пациенток с различными экстрагенитальными заболеваниями (сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой и гепатобилиарной системы), ввиду локального воздействия левоноргестрела [2, 10, 11, 12]. После использования ЛНГ-ВМС «Мирена» в контрацептивных целях отмечается реализация репродуктивных планов пациенток в 91,4%, при длительности возврата фертильности в течение 12 месяцев, что соответствует критериям нормы ВОЗ [49, 50].

Современные исследования в области эффективного лечения ГПЭ направлены на изучение механизмов действия препаратов на функциональный слой эндометрия. Широко изучается уровень экспрессии половых стероидных гормонов при ГПЭ [27-30, 41, 42]. В тоже время, есть данные о влиянии микронизированного прогестерона на стромальный компонент эндометрия [32-34]. Так, Г.Е. Чернуха с соавт. определяли эффективность разнообразных схем циклического применения микронизированного прогестерона при различных видах ГПЭ [6]. В результате исследования было установлено, что экспрессия простой ГПЭ после шести месячного курса приема микронизированного прогестерона, наблюдалась у 75% женщин репродуктивного возраста, а динамика снижения экспрессии рецепторов ER- α и PgR не зависела от длительности циклического его применения [6]. При гистологическом исследовании биоптатов эндометрия у женщин в группе приема микронизированного прогестерона наблюдалось remodelирование эндометрия по секреторному типу с формированием желез, выстланных однорядным эпителием [6]. Авторы считают, что снижение экспрессии ER- α , PgR и наличие активации апоптоза, можно рассматривать как один из патофизиологических механизмов действия микронизированного прогестерона [6].

В этой же связи, интерес представляют и исследования применения микронизированного прогестерона в

программах подготовки ЭКО у женщин-реципиентов эмбрионов с нефункционирующими яичниками [20-26]. В проспективных исследованиях было показано, что вагинальный путь введения микронизированного прогестерона в виде геля обеспечивает более высокие концентрации препарата в эндометрии, по сравнению с препаратами микронизированного прогестерона в капсулах [21, 25]. Это обеспечивает поддержку лютеиновой фазы, что в дальнейшем обеспечивает большую частоту наступления беременности у женщин репродуктивного возраста [20, 23, 24, 26]. Таким образом, применение микронизированного прогестерона эффективно в послеоперационном периоде у женщин репродуктивного возраста с ГПЭ, планирующих беременность.

Одним из наиболее эффективных методов лечения и профилактики ГПЭ у женщин репродуктивного возраста является применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [43]. Положительное влияние на эндометрий реализуется в снижении риска развития рака эндометрия (до 50%) за счет снижения митотической активности клеток эндометрия [44].

Согласно наблюдениям Кузнецовой И.В., КОК могут назначаться пациенткам только при отсутствии клеточной атипии эндометрия [4]. Автор отмечает, что особое значение имеет трансформирующая способность прогестина, входящего в состав КОК, поэтому наиболее эффективными в лечении ГПЭ являются норгестимат, левоноргестрел, дезогестрел и гестоден. По результатам данного исследования положительное влияние КОК на эндометрий наблюдалось у 50% пациенток репродуктивного возраста с ГПЭ, кроме того, у 60% из них отмечено быстрое восстановление овуляции при отмене пролонгированного режима препаратов против 32,1% получавших КОК в стандартном режиме.

По мнению Sulak et al., пролангированный режим приема КОК приводит к стабилизации работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, и уменьшает степень риска развития дисгормональных гинекологических заболеваний [45]. Некоторые исследователи отмечают снижение тяжести и частоты побочных эффектов при лечении ГПЭ без стандартного 7-дневного интервала [45-48].

Jensen et al., провели многоцентровое плацебо контролируемое исследование женщин в возрасте 18 лет и старше с ОМК и показали результат применения КОК, содержащего эстроген, биоидентичный натуральному (эстрадиола валерат) и диеногест [8]. В исследовании, проводимом Fraser et al., была определена группа женщин репродуктивного возраста с полным восстановлением нормальной менструации после проводимого лечения (43,8%). Авторы отмечают, что данный эффект достигается за счет непрерывного воздействия эстрадиола валерата на эндометрий, способствуя его ранней пролиферации и увеличению экспрессии прогестероновых рецепторов [9].

Зависимость эффективности лечения ГПЭ от режима приема КОК показали Steinauer et al. Отсутствие колебания уровня эндогенного эстрадиола в период отмены препарата улучшает прогноз лечения ГПЭ [48].

В последнее время активно проводятся исследования, посвященные изучению применения негормональных антиэстрогенных противоопухолевых препаратов для лечения простой ГПЭ. Механизм действия этих средств направлен на торможение неоангиогенеза. Доброходова Ю.Э. с соавт. показала эффективность комбинации таких препаратов для лечения простой ГПЭ у женщин перименопаузального возраста (в 87,5%), при отказе пациенток от гормонального лечения и при отсутствии показаний к оперативному лечению [1].

Заключение

Анализ литературных данных показывает, что при условии своевременной диагностики проблема эффективной терапии простой ГПЭ в большинстве случаев успешно решается. Тем не менее, благодаря многообразию препаратов, используемых в лечении простой ГПЭ, существует необходимость в унифицированном подходе к выбору лекарственных средств с учетом индивидуальных особенностей течения данного заболевания у

конкретной пациентки. Кроме того, наличие большого количества сопутствующей патологии у женщин с ГПЭ, создает проблему выбора схем лечения, особенно, если они заинтересованы в восстановлении фертильности. Таким образом, вопрос лечения простой ГПЭ и сегодня остается актуальным и дискуссионным.■

А.Р. Тен - ассистент кафедры акушерства и гинекологии УГМУ, г. Екатеринбург-бург; Т.А. Обоскалова - д.м.н., профессор, руководитель кафедры акушерства и гинекологии УГМУ, г. Екатеринбург; И.В. Лаврентьева - к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии УГМУ, г. Екатеринбург; А.Б. Бакуринских - к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии УГМУ, г. Екатеринбург; М.К. Киселева - к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии УГМУ, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Тен Анжелика Рафиковна, 620028, Екатеринбург, ул. Ретина д.3, кафедра акушерства и гинекологии, т.сот. 89122030241, E-mail: tenar79@mail.ru

Литература:

1. Доброходова Ю.Э., Венедиктова М.Г., Задонская Ю.Н., Литвинова Н.А. «Применение комбинации препаратов индинол и эпигаллат у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия» // Российский вестник акушера-гинеколога. №4 2008 г, стр.28-31.
2. Обоскалова Т.А., Глухов Е.Ю., Нефф Е.И. «Оказание медицинской помощи женщинам с гиперпластическими процессами эндометрия» // Пособие для врачей. Екатеринбург, 2008 г.
3. Чернуха Г.Е. «Особенности гормональных взаимоотношений при различных вариантах гиперплазии эндометрия» // Проблемы репродукции, №5, 2002 г.
4. Кузнецова И.В. «Возможности терапии гиперпластических процессов эндометрия» // Трудный пациент. №1-2, том 8, 2010г.
5. Якокутова М.В., Кузнецова И.В. «Комплексный подход к терапии женщин с гиперпластическими процессами эндометрия и ожирением» // Акушерство и гинекология, №6, 2007 г.
6. Чернуха Г.Е., Думановская М.Р., Коган Е.А., Асатурова А.В. «Новые возможности лечения гиперплазии эндометрия натуральным микронизированным прогестероном» // Акушерство и гинекология, №10, 2013 г.
7. Чернуха Г.Е., Немова Ю.И. «Диагностика и медикаментозная терапия маточных кровотечений с позиций международных рекомендаций» // Акушерство и гинекология, №2, 2013 г.
8. Jensen J., Machlitt A., Mellinger U., Schaefer M., Fraser I.S. "Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial." *Obstet Gynecol.* 2011; 117:777-87.
9. Fraser I.S., Romer T., Parke S. "Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial." *Hum Reprod.* 2011; 26:2698-708.
10. Bhattacharya S., Middleton L.J., Tsourapas A. "Hysterectomy, endometrial ablation and Mirena for heavy menstrual bleeding: a systematic review of clinical effectiveness and cost-effectiveness analysis" // *Health Technol. Assess.* – 2011.-Vol.15 (19).-P.1-252.
11. Kaunitz A.M., Inki. "The levonorgestrel-releasing intrauterine system in heavy menstrual bleeding: a benefit-risk review" // *Drugs.*-2012.-Vol. 72 (2).
12. Stalnak M.L., Kaunitz A.M. "How to identify and localize IUDs on ultrasound." // *OBG Manag.* 2014; 26 (8): 38, 40-42, 44.
13. Singh S., Best C., Dunn S. *Clinical Practice – Gynaecology Committee. Abnormal uterine bleeding in pre-menopausal women.* // *J. Obstet. Gynaecol. Can.*-2013.-Vol. 35 (5).-P.473-475.
14. Прилепская В.Н., Острейкова Л.И. «Клинические аспекты применения гормональной внутриматочной системы «Мирена» // Акушерство и гинекология. – 2005. - № 3. – С.50-55.
15. Давыдов А.И., Крыжановская О.В. «Гиперпластические процессы эндометрия: концептуальные вопросы диагностики и лечения» // *Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии.* – 2009;- 8 (2):77-82.
16. Gallas I.D., Krishan P., Shehmar M., Ganesan R., Gupta J.K. "LNG-IUS (Mirena (R)) versus oral progestogen tritment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study" // *Hum. Reprod.* 2013; 28 (11):2966-71.
17. Shaaban M.M., Zakherah M.S., El-Nashar S.A., Sayed

- G.H. "Levonorgestrel-releasing intrauterine system compared to low dose combined oral contraceptive pills for idiopathic menorrhagia: a randomized clinical trial" // *Contraception*. 2011; 83: 48-54.
18. Sayed G.H., Zakherah M.S., El-Nashar S.A., Shaaban M.M. "A randomized clinical trial of levonorgestrel-releasing intrauterine system and low dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia." // *Int J Gynaecol Obstet*. 2011; 112: 126-30.
19. Шешукова Н.А., Махаров И.О., Овсянникова Т.В. «Лечение гиперпластических процессов эндометрия: современный взгляд на проблему» // *Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии*. – 2011; 10(4):95-98.
20. De Ziegler D., Renato F. "Progesterone and progestins: Applications in gynecology. Steroids" 2000; 65: 10-11: 671-679.
21. Wang Li-Jung, Huang Fu-Jen, Kung Fu-Tsai, Lin Pin-Yao, Chang Shiuh Young, Lan Kuo-Chung. "Comparison of the efficacy of two vaginal progesterone formulation, Crinon 8% gel and Utrogestan capsules, used for luteal support in blastocyst stage embryo transfers". *Taiwanese J Obstetr Gynecol* 2009; 48: 4: 375-379.
22. Erdem A., Erdem M., Atmaca S., Guler I. "Impact of luteal phase support on pregnancy rates in intrauterine insemination cycles: a prospective randomized study". *Fertil Steril* 2009; 91: 6: 2508-2513.
23. Cicinelli E., Schonauer L.M., Galantino P., Matteo M.G., Cassetta R., Pinto V. "Mechanisms of uterine specificity of vaginal progesterone". *Human Reprod* 2000; 15: 1: 159-165.
24. Silverberg K.M., Vaughn T.C., Hansard L.J., Burger N.Z., Minter T. "Vaginal (Crinon 8%) gel vs. intramuscular progesterone in oil for luteal phase support in in vitro fertilization: a large prospective trial". *Fertil Steril* 2012; 97: 2: 344-348.
25. Vlatka T., Jozo T., Zigmundovac K.D. "Oral vicronized progesterone combined with vaginal progesterone gel for luteal support". *Gynecological endocrinology. Official J Intern Soc Gynecol Endocrinol* 2011; 27: 12: 1010-1013.
26. Yanushpolsky E., Hurwitz S., Greenberg L., Racowsky C., Hornstein M. "Crinon vaginal gel is equally effective and better tolerated than intramuscular progesterone for luteal phase support in in vitro fertilization-embryo transfer cycles: a prospective randomized study". *Fertil Steril* 2010; 94: 7: 2596-2599.
27. Amalinei C., Cianga C., Balan R., Cianga P., Giusca S., Caruntu I. Immunohistochemical analysis of steroid receptors, proliferation markers, apoptosis related molecules, and gelatinases in non-neoplastic and neoplastic endometrium. *Ann. Anat.* 2011; 193(1): 43–55.
28. Pieczyńska B., Wojtylak S., Zawrocki A., Biernat W. Analysis of PTEN, estrogen receptor α and progesterone receptor expression in endometrial hyperplasia using tissue microarray. *Pol. J. Pathol.* 2011; 62(3): 133–8.
29. Orbo A., Arnes M., Pettersen I., Larsen K., Hanssen K., Moe B. Down-regulated progesterone receptor A and B coinciding with successful treatment of endometrial hyperplasia by the levonorgestrel impregnated intrauterine system. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2010; 89 (11): 1438–46.
30. Gallos I.D., Devey J., Ganesan R., Gupta J.K. Predictive ability of estrogen (ER), progesterone (PR), COX-2, Mlh1, and Bcl-2 expression for regression and relapse of endometrial hyperplasia treated with LNG-IUS: A prospective cohort study. *Gynecol. Oncol.* 2013; 130(1): 58–63.
31. Orbo A., Arnes M., Hancke C., Vereide A.B., Pettersen I., Larsen K. Treatment results of endometrial hyperplasia after prospective D-score classification: a follow-up study comparing effect of LNG- IUD and oral progestins versus observation only. *Gynecol. Oncol.* 2008; 111(1): 68–73.
32. Iram S., Musonda P., Ewies A.A. Premenopausal bleeding: When should the endometrium be investigated?—A retrospective non-comparative study of 3006 women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010; 148: 86–9.
33. Armstrong A.J., Hurd W.W., Elguero S., Barker N.M., Zanotti K.M. Diagnosis and management of endometrial hyperplasia. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2012; 19(5): 562–71.
34. Gallos I.D., Krishan P., Shehmar M., Ganesan R., Gupta J.K. LNG-IUS (Mirena(R)) versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study. *Hum. Reprod.* 2013; 28(11): 2966–71.
35. Унанян А.Л., сидорова И.С., Бабурин Д.В., Коссович Ю.М. «Гиперпластические процессы эндометрия: вопросы патогенетической терапии» // *Гинекология*. 2013. Том 15. № 5.
36. Чиссов В.И., Старинский В.В., Ковалев Б.Н., Петрова Г.В. «Эпидемиология гормонозависимых новообразований в России и результаты научных исследований по их диагностике и лечению» // *Сибирский онкологический журнал*. 2002; 3-4: 109-14.
37. Кузнецова И.В., Коновалов В.А., Тихоновская И.В. «Влияние пролонгированного применения комбинированного орального контрацептива Линдинет на менструальный цикл при назначении с контрацептивной и лечебной целью» // *Гинекология*. 2009; 3:23-6.
38. Кондриков Н.И., Асатурова А.В., Могиревская О.А., Барнинова И.В., Андреев А.И., Нажимов В.П. «Воспроизводимость диагнозов гиперплазии эндометрия по классификации ВОЗ и по модифицированной (бинарной) классификации» // *Акушерство и гинекология*. 2011; 3: 42-6.
39. Sivridis E., Giatromanolaki A. The endometrial hyperplasias revisited. *Virchows Arch.* 2008; 453(3): 223–31.
40. Lankelma J.M., Voorend D.M., Barwari T., Koetsveld J., Van der Spek A.H., De Porto A.R. "Cathepsin L,

- target in cancer treatment?// *Life Sci.* 2010; 86: 225-33.
41. Steinbakk A., Gudlaugsson E., Aasprong O.G., Skaland I., Malpica A., Feng W. "Molecular biomarkers in endometrial hyperplasias predict cancer progression"// *Am. J. Obstet.Gynecol.* 2011; 204(4): 375; e1-12.
 42. Upson K., Allison K.H., Reed S.D., Jordan C.D., Newton K.M., Swisher E.M. "Biomarkers of progestin therapy resistance and endometrial hyperplasia progression"// *Am. J. Obstet.Gynecol.* 2012; 207 (1): 36; e1-8.
 43. Ahrendt H.J., Makalova D., Parke S., Mellinger U., Mansour D. "Bleeding pattern and cycle control with an estradiol-based oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel". *Contraception.* 2009; 80: 436-44.
 44. La Vecchia C., Altieri A., Franceschi S., Tavani A. "Oral contraceptives and cancer: An update"// *Drug Safety.* 2001; 24: 741-54.
 45. Sulak P.J., Kuehl T.J., Ortiz M. "Acceptance of altering the standard 21-day/7-day oral contraceptive regimen to delay menses and reduce hormone withdrawal symptoms"// *Am. J. Obstet.Gynecol.* 2002; 186: 1142-9.
 46. Wiegatz I., Kuhl H. "Long-cycle treatment with oral contraceptives"// *Drugs.* 2004; 64 (21): 2447-62.
 47. Тихомиров А.Л., Леденкова А.А. «Актуальность применения комбинированных оральных контрацептивов в пролонгированном режиме»// *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2012; 3: 18-22.
 48. Steinauer J., Autry A.M. "Extended cycle combined hormonal contraception"// *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007; 34: 43-55.
 49. Баева Н.Г., Филлева Ю.А. «Состояние эндометрия при использовании левоноргестрел- и медьсодержащих внутриматочных систем (по данным цитологического исследования мазков-отпечатков)»// *Гинекология.* 2014; 16(5).
 50. Шуршалина А.В. «Прегравидарная подготовка эндометрия и вспомогательные репродуктивные технологии»// *Гинекология.* 2013; 15(2)