

Высокий удельный вес гиперпластических процессов эндометрия в гинекологической заболеваемости обуславливают актуальность данной проблемы. Статья посвящена вопросам классификации и различным вариантам гормональной терапии гиперпластических процессов эндометрия.

Актуальность

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ), как возможная основа для формирования рака эндометрия, представляют важнейшую медико-социальную проблему [15, 1, 18, 29, 27, 16, 8] и являются одной из самых актуальных проблем современной гинекологии, так как занимают высокий удельный вес в гинекологической заболеваемости [8].

Современные представления о патогенезе гиперпластических процессов эндометрия не ограничиваются «традиционными» концепциями «гиперэстрогении». На сегодняшний день все более актуальной становится теория о «воспалительном» генезе, согласно которой, происходит искажение реализации действия эстрогенов на эндометрий и угнетение функции активности нейтрофилов, приводящей к иммунному дисбалансу. Несмотря на это, гормональная терапия данных патологических состояний прочно занимает лидирующую позицию среди существующих методов лечения.

Для взаимопонимания клинициста и патоморфолога очень важны знание морфологических признаков и терминологии гиперпластических процессов эндометрия. Этот принцип позволяет правильно оценивать прогноз заболевания и эффективность проводимого лечения.

Существуют различные классификации ГПЭ.

Классификация ВОЗ (1975 г.) включает в себя гистологическое исследование различных видов ГПЭ:

1) эндометриальная гиперплазия (железистая, железисто-кистозная - очаговая и диффузная);

2) эндометриальные полипы (железистые, железисто-фиброзные, фиброзные);

3) атипичная гиперплазия или аденоматоз (очаговый либо диффузный, включающий и аденоматозные полипы).

В 1987 году Б.И. Железнов внес в данную классификацию дополнение с выделением железистой (железисто-кистозной) гиперплазии с секреторным превращением, гиперплазии базального слоя.

На рисунке 1 представлена классификация полипов эндометрия.

- Железистые полипы эндометрия, происходят из базального слоя, состоят из стромы и желез.
- Железисто-фиброзные полипы эндометрия, состоят из соединительнотканной стромы и ограниченного числа желез.
- Фиброзные полипы эндометрия, состоят из соединительной ткани с малым числом или отсутствием желез.

Нужно отметить, что почти не встречается злокачественное перерождение полипов эндометрия. В свою очередь, часто возникают кровоизлияния, расстройства кровообращения, воспалительные и некротические процессы.

Многими исследователями показано, что полипы эндометрия обладают определённой автономностью, и их развитие в 75-80% случаев происходит на фоне нормального менструального цикла [6, 19, 16, 14]. В свою очередь, в работах Струкова А.И. и Серова В.Н. (1985,1993) показано, что полипы являются результатом продуктивного воспаления. Также многими исследователями установлено, что воспалительный процесс играет роль и в генезе диффузной гиперплазии эндометрия [Плиева Э.Г. и др., 1997].

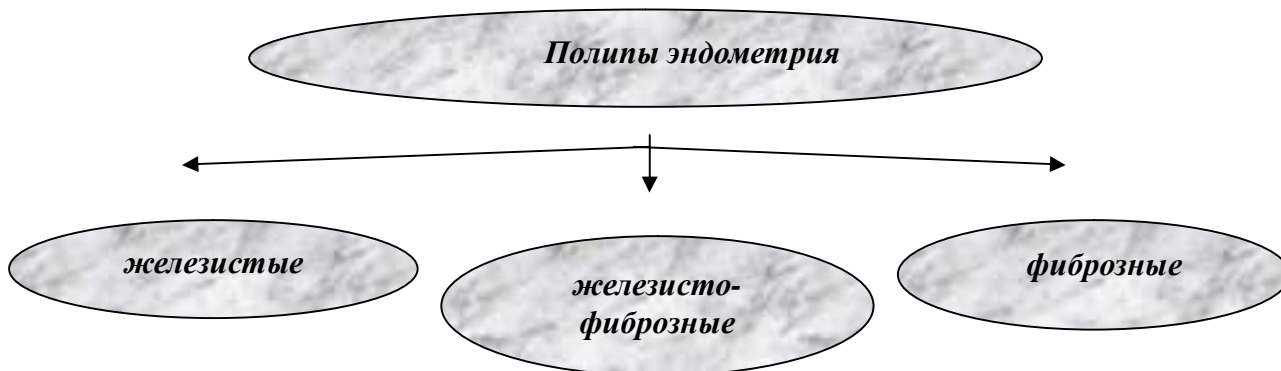


Рис.1

Классификация полипов эндометрия

•

Классификация ВОЗ (1994 г.) включает в себя гиперплазию простую и сложную; с или без атипии [8].

На рисунке 2 представлена классификация ГПЭ

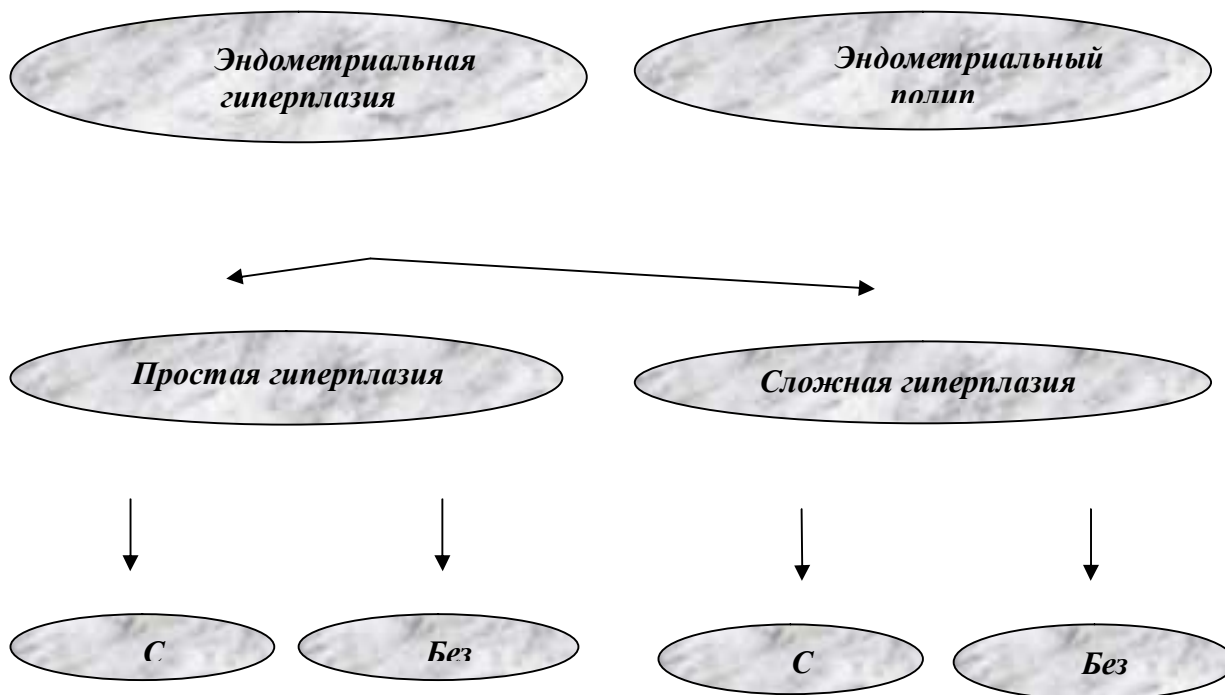


Рис. 2

Классификация ГПЭ, ВОЗ, 1994 г.

Побединским Н.М. и др., 1996, показано, что в 59,2% случаев встречаются железистая, железисто-кистозная гиперплазия и полипы эндометрия, а в 7,8% - аденоматозная гиперплазия и полипы [8].

Следует отметить, что атипическая гиперплазия является предраковым процессом эндометрия. Атипическая гиперплазия эндометрия диагностируется у 5,8-10,1% больных ГПЭ, по данным большинства авторов. В 10-40% случаев наблюдается трансформация атипической гиперплазии в рак эндометрия. При отсутствии клеточной атипии гиперплазия эндометрия, как правило, не является предшественницей аденокарциномы [8].

В последние годы отмечается четкая тенденция к переходу на классификацию гиперплазии ВОЗ 1994 г., хотя в нашей стране пока ещё широко используется классификация гиперпластических процессов эндометрия ВОЗ 1975 г.

ВОЗ, 1994 г.

До настоящего времени еще широко используется классификация ГПЭ 1975 г.

Гормональная терапия ГПЭ

Ведущее место в лечении ГПЭ принадлежит гормональной терапии. Гормональная терапия в лечении данной патологии оказывает местное воздействие на эндометрий (подавляет пролиферацию клеток слизистой оболочки матки) и центральное действие (ингибирует секрецию гонадотропинов в гипофизе, тормозит стероидогенез в яичниках) [4, 1, 8].

Гормональная терапия в репродуктивном возрасте направлена на устранение ановуляции, установление циклической секреторной трансформации эндометрия, восстановление репродуктивной функции. В пре- и постменопаузе стремятся к достижению стойкой аменореи и атрофии эндометрия [4, 1, 8].

Гормональную терапию ГПЭ нельзя начинать без предварительного **гистологического исследования** соскоба эндометрия, который является необходимым

лечебно-диагностическим мероприятием. Дальнейшая консервативная терапия или оперативное лечение представляют собой профилактику рецидивов заболевания [8].

Эффективность гормонотерапии зависит во многом от состояния рецепторных систем клеток эндометрия [24, 22, 17, 8].

Содержание рецепторов стероидных гормонов в ткани эндометрия при различных формах ГПЭ по данным разных авторов варьирует в широких пределах [2, 28, 12, 17, 3, 4].

Функция рецепторов и гормоночувствительность гиперплазированного эндометрия, зависит от многих эндо- и экзогенных факторов [31, 32, 4, 8]:

- состояния нейрообменноэндокринной системы;
- генетической предрасположенности;
- перенесенных и сопутствующих генитальных и экстрагенитальных заболеваний;
- химических, физических и других факторов внешней среды, которые действуют на слизистую оболочку матки и организм в целом.

Основные принципы лечения ГПЭ [8]:

- 1) остановка кровотечения;
- 2) восстановление менструальной функции в репродуктивном периоде или стойкой менопаузы в более старшем возрасте;
- 3) профилактика рецидивов заболевания.

Основные критерии выбора гормональной терапии [8].

- Морфологическая характеристика гиперплазии
- Возраст больной
- Дополнительные цели
- Наличие гиперандрогении
- Метаболический статус
- Сопутствующая патология
- Противопоказания

Консервативные методы лечения гиперплазии эндометрия.

- Прогестины
- Комбинированные оральные контрацептивы
- Антигонадотропные препараты
- Агонисты гонадолиберина

Прогестины

Прогестины являются эффективным методом лечения ГПЭ. При наличии сложной или

атипической ГПЭ показано длительное введение больших доз прогестинов. В большинстве случаев это приводит к прекращению маточного кровотечения и регрессу гиперплазии в течение 8-12 недель терапии [20].

При эффективном лечении прогестинами, гистологическое исследование показывает неактивный эндометрий. В его строении развивается выраженная псевдодецидуальная реакция, а железы меньше выступают, уменьшается их количество, снижается митотическая активность клеток. Эти эффекты развиваются благодаря антиэстрогенному влиянию прогестинов. Кроме того, прогестины снижают количество и активность эстрогеновых рецепторов, а также повышают уровень клеточной эстроген-дегидрогеназы.

То, эстрогенная стимуляция снижается, блокируется рост желез. Скорее всего, этот механизм лежит в основе подавления дисплазии под действием прогестинов, однако молекулярный механизм процесса в железах остается не до конца ясным. Апоптоз – это физиологический процесс, вовлеченный в рост и регресс нормальных тканей. Он может индуцироваться химиопрепаратами, радиацией. Ранее было показано, что процесс апоптоза вовлечен в циклический рост нормального эндометрия [20].

Онкопротеин bcl-2 – хорошо известный ингибитор клеточного апоптоза. Апоптотическая активность возрастает со снижением активности bcl-2 в эндометрии в течение поздней лютеиновой фазы [20]. В гиперпластическом и карциноматозном эндометрии обнаружена персистирующая экспрессия bcl-2. С.А. Amezcua, J.J. Lu, J.C. Felix et al. опубликовали данные о снижении уровня bcl-2 в эндометрии после успешного лечения ГПЭ прогестинами. Но при анализе гистологического материала ими не обнаружено усиления апоптоза в данном случае. То, связь между апоптозом и терапевтическим эффектом прогестинов пока еще подробно не изучена.

В данном исследовании С.А. Amezcua, J.J. Lu, J.C. Felix et al. использовали гистологические образцы и клеточные линии Ishikawa до и после применения прогестинов в качестве *in vivo* и *in vitro* моделей клеточных эффектов прогестинов. Основное внимание уделялось влиянию препаратов на апоптотическую активность.

Авторы показали, что в группах пациенток с успешным и безуспешным лечением ГПЭ прогестинами произошло значительное снижение числа эпителиальных клеток в железах на фоне лечения. В группе с терапевтическим эффектом среднее число клеток в железе снизилось с 218 до 79 ($p < 0,0001$). В группе с неудачными результатами лечения клеточность желез снизилась с 216 клеток до 157 ($p=0,005$). Снижение количества клеток в железе в первой группе было значительно выше, чем во второй ($p=0,005$). Однако, при сравнении

клеточности в образцах 1 группы и участках атрофического эндометрия во второй группе различий не выявлено.

Определение количества апоптотических клеток *in situ*, выявило значительное снижение программированной клеточной гибели на фоне прогестинотерапии у пациенток с неудачными результатами лечения и отсутствие изменений скорости апоптоза в группе с успешным лечением. Среднее число апоптотических клеток в 10 полях зрения во 2 группе снизилось с 7,9 до 3,1 после лечения ($p=0,03$). В 1 группе среднее число апоптотических клеток в 10 полях зрения снизилось с 9,8 до 7,0 после лечения – изменения статистически недостоверны ($p=0,99$).

Поскольку С.А. Amezcua, J.J. Lu, J.C. Felix et al. не заметили повышения уровня апоптоза в образцах эндометрия после лечения, в то время как количество клеток в железах резко уменьшилось, они предположили, что снижение клеточности после воздействия прогестинами может быть вызвано либо ранним апоптозом, либо апоптоз-независимой клеточной гибелью. Для изучения первой гипотезы авторы использовали клеточную линию Ishikawa в качестве *in vitro* модели, так как она содержит рецепторы к прогестерону.

Когда клетки линии Ishikawa подвергаются апоптозу, они выходят из клеточного слоя. Поскольку среда меняется каждые 24 часа, слущенные апоптотические клетки удаляются и не учитываются. Измеренная апоптотическая активность оставшихся клеток является репрезентативной, так как среднее количество слущенных клеток в изучаемое время (менее 72 часов) составляет менее 5% общего количества клеток. Достоверно, апоптотическая активность не повышалась в течение 48 часов гормонального воздействия 10 мкмоль прогестерона. Затем начиналось повышение уровня апоптоза, продолжавшееся до 72 часов прогестеронового воздействия. Через 24 часа после воздействия прогестероном отмечалось повышение клеточного апоптоза на 7,3%, но это изменение статистически не достоверно ($p=0,8$). Через 48 часов после лечения апоптотическая активность клеток, которые подверглись воздействию прогестерона, была на 42,6% выше, чем активность нелеченых клеток ($p=0,04$). Апоптоз, который измерялся через 72 часа инкубации, был на 37,2% выше в клетках, которые подверглись воздействию прогестероном, в сравнении с нелечеными ($p=0,04$). Через 12 часов после гормонального лечения не было отмечено определяемых изменений уровня апоптоза. Усиления апоптоза в обеих группах тоже не наблюдалось через 96 часов и позднее.

Следовательно, длительная терапия высокими дозами прогестинотерапии сочетается с атрофией эндометрия после успешного лечения ГПЭ. До конца не ясен механизм, который лежит в основе этих гистологических изменений. Одним из компонентов

терапевтического эффекта прогестинотерапии может быть индукция активности апоптоза. Что может помочь объяснить выраженную редукцию железистого аппарата при успешном лечении. В данном исследовании значительное снижение количества клеток желез наблюдалось в эндометрии после терапии ГПЭ прогестинами. Это снижение количества железистого компонента не сопровождалось повышением активности апоптоза в образцах эндометрия пациенток с успешным лечением ГПЭ. Но исследование на клеточной культуре продемонстрировало повышение программированной клеточной гибели в течение первых 3 дней лечения прогестероном. Эти находки позволяют предположить, что неактивный эндометрий, который находят после успешной терапии ГПЭ прогестинами, возможно, образуется за счет потери железистых клеток, которая вызывается усилением клеточного апоптоза в раннем периоде воздействия прогестинами.

Изучение образцов эндометрия через 4 недели терапии прогестинами, в ответ на терапию, не показало значительных изменений апоптотической активности.

Saegusa et al. приводят похожие наблюдения. В их исследовании опухолевая апоптотическая активность изучалась у 14 женщин с раком эндометрия низкой степени, получавшим медроксипрогестерона ацетат (МПА). У этих пациенток не отмечено значительных изменений опухолевого апоптоза во время лечения, хотя большинство пациенток положительно реагировали на терапию. Данная закономерность наблюдалась также в случае, когда первые образцы эндометрия брали в течение 5 недель после начала терапии.

Невозможность определения изменений активности апоптоза может быть связано со временем, когда берутся образцы эндометрия для исследований. Исследование эндометрия С.А. Amezcua, J.J. Lu, J.C. Felix et al. и Saegusa, видимо, происходило после пика апоптотической активности, которая повышалась сразу после начала терапии прогестинами.

Полученные в результате экспериментов на клеточной культуре данные поддерживают концепцию раннего начала апоптоза в самом начале терапии прогестинами.

Данные С.А. Amezcua, J.J. Lu, J.C. Felix et al. об апоптозе, полученные на клеточной линии Ishikawa, похожи на наблюдения других исследователей на других опухолевых клеточных линиях.

Апоптотическая активность после лечения отличалась в разных группах. В группе с успешным лечением ГПЭ число апоптотических клеток достоверно не изменялось во время лечения. В группе пациенток, устойчивых к терапии, число апоптотических клеток во время лечения достоверно снижалось. Авторы считают, что недостаточное

повышение апоптотической активности, наблюдающееся в 1 группе, может быть следствием того, что пик повышения апоптоза после лечения давно прошел. Снижение активности апоптоза в группе 2 может предполагать развитие ГПЭ при резистентности к прогестинам по другому

механизму. Повышенный уровень биологически активных клеточных веществ, включая экспрессию bcl-2, p53, рецепторов к стероидным гормонам, факторов роста в участках персистирующей гиперплазии может отвечать за снижение апоптотического ответа на терапию прогестинами.

Таблица 1

Фармакологические эффекты прогестинов

Гестагенный эффект	Секреторные изменения подготовленного эстрогеном эндометрия и подавление выброса лютеинизирующего гормона, блокада овуляции
Слабый эстрогенный эффект	Метаболиты норэтистерона и тиболона активируют эстрогенные рецепторы
Антиэстрогенный эффект	У всех гестагенов
Андрогенный эффект	За исключением диеногеста
Антиандрогенный эффект	Связан с блокированием выработки гонадотропинов гипофизом, блокированием аэрогенных рецепторов, ингибированием активности 5 α -редуктазы
Антиминералкортикоидный эффект	Только у дроспиренона (конкурентный ингибитор альдостероновых рецепторов в почках)

В приведенном исследовании у большинства пациенток, резистентных к лечению, были участки, подверженные влиянию прогестинов. Однако, неизвестно почему одни участки эндометрия отвечают на воздействие прогестинами, а другие – нет. Как показали данные A. Amezcuа, J.J. Lu, J.C. Felix et al., если апоптоз связан с воздействием прогестинов, аномалии механизма клеточного апоптоза могут нарушать терапевтическую эффективность прогестинов. При ГПЭ наблюдается аномальная экспрессия p53, так же как активация bcl-2. В недавнем исследовании нарушение регуляции bcl-2 приводило к плохому ответу на прогестины при лечении ГПЭ. Снижение экспрессии ТФР- β также может быть мешающим фактором. Повышенная активность ТФР- β наблюдается при ГПЭ и в связи с апоптозом упоминается другими исследователями. Повышение экспрессии семейства ТФР может менять эффект прогестинов. Такой ответ может также зависеть от характера распределения прогестероновых рецепторов. Исследования ГПЭ после терапии прогестинами показали, что при ГПЭ без атипии подавляется активность прогестероновых рецепторов в эпителиальных клетках, тогда как подавления эстрогеновых рецепторов не происходит. При ГПЭ с атипией не происходит подавления активности прогестероновых и эстрогеновых рецепторов после лечения прогестинами. Эти результаты позволяют предположить, что атипичский гиперпластический эндометрий является результатом более развитых биологических отклонений, чем ГПЭ без атипии. Но из 7 случаев персистирующей ГПЭ в исследовании A. Amezcuа, J.J. Lu, J.C. Felix et al., у 6 была ГПЭ без атипии. Важно и то, что персистирующая ГПЭ была очаговой, а не диффузной. Можно предположить, что эти фокусы персистирующей гиперплазии могут представлять собой заново образующиеся гиперпластические железы с высоким риском малигнизации. Если это так, то определение этих

участков персистирующей гиперплазии может быть полезным для прогнозирования развития рака эндометрия [20].

Прогестины (прогестагены) можно использовать при любых формах ГПЭ. Выбор прогестагена и режим его введения зависит от заключения морфолога.

Механизм действия прогестинов:

изменяют состояние клетки, активность ее синтетического аппарата путем взаимодействия со специфическими мембранными и ядерными рецепторами [11].

В лечении ГПЭ наиболее важны два эффекта прогестинов: секреторная трансформация эндометрия и подавление овуляции.

Выраженным трансформирующим действием обладают:

- медроксипрогестерона ацетат (МПА);
- линестренол;
- ципротерона ацетат (ЦПА).

Побочные эффекты [11].

- «Прорывные» маточные кровотечения и мажущие кровянистые выделения.
- Аменорея.
- Гипергликемия.
- Галакторея, кожная сыпь, депрессии (редко).
- Тромбоземболии и тромбозы (наблюдаются редко).
- Развитие симптомов гиперкортицизма.
- Головная боль, изменение настроения, нервозность, увеличение яичников и развитие

кист (проходят, как правило, без инсульта. хирургического лечения).

- Местно (инъекции, имплантации) боль, покраснение, раздражение.
- Акне, напряжение и боль в молочных железах, приливы, бессонница, потеря или прибавка веса, тошнота.
- Может быть повышение частоты развития рака молочной железы, инфаркта миокарда,

Противопоказания [11].

Гиперчувствительность, гормонально-зависимые опухоли (злокачественные опухоли молочной железы, органов малого таза), заболевания печени, острый тромбоз, тромбоз или тромбоэмболия, беременность, маточные кровотечения неясного генеза.

Таблица 2

Схемы лечения прогестинами простой гиперплазии эндометрия

Препарат	Способ введения	Дозировка, схема терапии	Продолжительность терапии
в репродуктивном возрасте			
Дидрогестерон (Дюфастон)	внутрь	10 мг 2 р/сут с 14-го по 28-й день менструального цикла	6 мес.
Норэтистерон (Норколут)	внутрь	5 мг 1 р/сут с 16-го по 25-й день менструального цикла	6 мес.
Прогестерон (в микрогранулах)	внутрь	300—400 мг 1 р/сут с 14-го по 28-й день менструального цикла	6 мес.
Гидроксипрогестерона капроат	в/м	125 мг на 17-й и 21-й дни менструального цикла	6 мес.
в перименопаузальном возрасте			
Норэтистерон (Норколут)	внутрь	5-10 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла	6 мес.
Прогестерон	внутрь	300—400 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла	6 мес.
Гидроксипрогестерона капроат	в/м	125-250 мг на 14-й, 17-й и 21-й дни менструального цикла или 125-250 мг 2 р/нед.	6 мес.

Таблица 3

Схемы лечения прогестинами простой рецидивирующей гиперплазии эндометрия

Препарат	Способ введения	Дозировка, схема терапии	Продолжительность терапии
Дидрогестерон (Дюфастон)	внутрь	10 мг 2 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла	6 мес.
Норэтистерон (Норколут)	внутрь	5 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла	6 мес.
Прогестерон	внутрь	300—400 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла	6 мес.
Гидроксипрогестерона капроат	в/м	125-250 мг 2 раза в неделю	6 мес.

Гормоны относительно противопоказаны при бронхиальной астме, тяжелой артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, эпилепсии, мигрени.

Не рекомендуются при тяжелых формах сахарного диабета.

Прогестагены подавляют продукцию лютеинизирующего гормона, не влияя на уровень фолликулостимулирующего гонадотропина. В то же время, считается, что синтетические гестагены действуют не непосредственно на аденогипофиз, а

управляют продукцией гипоталамусом рилизинг-факторов. В отношении эндометрия следует отметить, что влияние синтетических прогестагенов на эти структуры определяется типом химического вещества. В частности, дериваты 19-нортестостерона (норэтистерон, линестренол, дидрогестерон) оказывают неодинаковое воздействие на различные компоненты эндометриальной ткани: строма резко васкуляризируется, становится отечной и приобретает признаки децидуальной трансформации; напротив, железы атрофируются и теряют секреторную способность. Прогестагены активно связываются с эстроген- и прогестерон-связывающими рецепторами

в тканях мишенях, высвобождая при этом рецепторы к андрогенам - т.е. обладают прямым антиэстрогенным и антипрогестероновым действием [5, 11].

Ushijima K. et al., 2007, оценили эффективность лечения атипичической гиперплазии эндометрия и аденокарциномы эндометрия медроксипрогестерона ацетатом (МПА) у женщин в возрасте моложе 40 лет. Все пациентки ежедневно перорально принимали МПА в дозе 600 мг в сочетании с небольшими дозами аспирина. Курс лечения длился 26 недель. Гистологическое исследование эндометрия было произведено после 8 и 16 недель лечения. В результате лечения отсутствие патологических изменений в эндометрии было отмечено в 55 %

случаев при аденокарциноме эндометрия и в 82 % при атипичической гиперплазии эндометрия. Не наблюдалось побочных токсических эффектов терапии, и только у 3-х пациенток отмечена прибавка массы тела, а у 3-х – различные нарушения функции печени. В результате 3-х летнего наблюдения за женщинами после окончания курса терапии МПА, в 47% случаев диагностированы рецидивы ГПЭ. Данные этого ретроспективного исследования говорят о высокой эффективности лечения МПА, но даже при хорошем эффекте от лечения, подтвержденном данными гистологического исследования, необходимо продолжение терапии из-за высокой частоты рецидивов данной патологии [34].

Таблица 4

Схемы лечения прогестинами сложной гиперплазии без атипии в репродуктивном возрасте, при отсутствии факторов риска

Препарат	Способ введения	Дозировка, схема терапии	Продолжительность терапии
Норэтистерон (Норколут)	внутрь	5-10мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла	6 мес.
Прогестерон (в микрогранулах)	внутрь	300—400 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла	6 мес.
Медроксипрогестерона ацетат (Депо-Провера)	в/м	150—500 мг 1 р/нед	6 мес.
Гидроксипрогестерона капроат	в/м	125-250 мг на 14-й, 17-й и 21-й дни менструального цикла или 125-250 мг 2 р/нед	6 мес.

Таблица 5

Схемы лечения прогестинами аденоматозной и атипичической гиперплазии эндометрия

Препарат	Способ введения	Дозировка, схема терапии	Продолжительность терапии
Гидроксипрогестерона капроат	в/м	250—500 мг 2 р/нед	6 мес.
		500 мг 3 р/нед	2 мес.
		500 мг 2 р/нед	2 мес.
		250 мг 2 р/нед	2 мес.
Медроксипрогестерона ацетат (Депо-Провера)	в/м	150—500 мг 1 р/нед	6 мес.

Wheeler D.T. et al., 2007 показали, что лечение сложной атипичической гиперплазии эндометрия и высококодифференцированной аденокарциномы эндометрия прогестинами является безопасной альтернативой гистерэктомии. Пациентки со сложной атипичической гиперплазией эндометрия и высококодифференцированной аденокарциномой эндометрия получали перорально прогестины, или им была введена внутриматочная система, содержащая левоноргестрел. Гистологическое исследование эндометрия было произведено в интервалах 3 - 6 месяцев от начала лечения, максимально - через 25 месяцев. Гистологические изменения в эндометрии, отмеченные при лечении прогестинами, включали сниженное отношение желез к строме, уменьшение железистого эпителия, уменьшение и отсутствие митотической активности, потерю цитологической

атипии, а также множество эндоплазматических изменений, включая муцинозную, секреторную, сквамозную, и эозинофильную метаплазию. При лечении атипичической гиперплазии эндометрия, в 67 % случаев отмечен полный терапевтический эффект, в 11 % случаев была выявлена сложная гиперплазия эндометрия без атипии, но в 22 % случаев атипичическая гиперплазия эндометрия при гистологическом исследовании сохранялась на протяжении 11 месяцев. При лечении высококодифференцированной аденокарциномы эндометрия, в 42 % случаев диагностировано полное выздоровление по данным гистологического исследования, но в 58 % - аденокарцинома эндометрия сохранялась в среднем на протяжении 12 месяцев. Кроме того, в трех случаях отмечено прогрессирование болезни, но только после

прекращения лечения прогестинами. Прекращение терапии прогестинами, и переход к хирургическому лечению были показаны пациенткам с цитологической атипией к 7-9-месяцам лечения по данным биопсии эндометрия. Результаты этого исследования показывают, что терапия прогестинами должна быть продолжена в течение не менее 6 месяцев, чтобы точно оценить реакцию лечения [37].

[Bese T. et al., 2006](#), оценили отдаленный эффект лечения прогестероном простой гиперплазии эндометрия без атипии, а также влияние прогестерона на пролиферацию и апоптоз. Показано, что пролиферативный индекс был значительно выше в группе с гиперплазией эндометрия, чем в группе после лечения. Не было никаких значимых различий между группами после лечения и контрольной группой. Апоптотический индекс был самым высоким у пациенток с гиперплазией. Апоптотический индекс снижался после лечения прогестероном ($p = 0.002$). Самая низкая апоптотическая активность была обнаружена в контрольной группе. Следовательно, циклическое лечение прогестероном уменьшает пролиферативную и апоптотическую активность в ткани эндометрия с простой гиперплазией [36].

[Sukhikh G.T. et al., 2005](#), изучили экспрессию генов IGF-I, рецепторов IGF-I, эпителиального фактора роста, TGF- β 2, PCNA, TNF- α , рецепторов TNF 1 типа, Fas, FasL, IFN- γ , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и IL-12 в неизменном эндометрии и при ГПЭ. Гиперплазия эндометрия была связана с уменьшением продукции mRNA TNF- α ($p < 0.05$), PCNA ($p < 0.05$) и эпителиального фактора роста и увеличением продукции mRNA Fas ($p < 0.01$). Экспрессия генов рецепторов 1 типа TNF, IL-1 β и IL-12 уменьшалась только при железисто-кистозной гиперплазии ($p < 0.05$ для всех генов), экспрессия гена IGF-I уменьшалась только при аденоматозной гиперплазии эндометрия ($p < 0.05$). Терапия железисто-кистозной гиперплазии эндометрия Дюфастоном привела к нормализации экспрессии генов рецепторов Fas, PCNA и IGF-I, в то время как экспрессия генов IFN- γ и IL-6, которая была нормальной при ГПЭ, уменьшилась ($p < 0.05$). Кроме того, терапия Дюфастоном ведет к уменьшению продукции mRNA TNF- α ($p < 0.05$) и IL-4 ($p < 0.05$). Следовательно, гормональная терапия создала предпосылки для перехода гиперпластического эндометрия в нормальный пролиферативный эндометрий, так как и апоптоз, и пролиферативная активность были подавлены при ГПЭ [25].

В последнее десятилетие начали применять внутриматочные средства (ВМС), содержащие гормоны. К таким ВМС относится внутриматочная система, содержащая левоноргестрел (Мирена).

Внутриматочная система, содержащая левоноргестрел, впервые апробирована в Финляндии в 1990 г., стала доступной в больше чем 100 странах мира. После успешного внедрения внутриматочной

системы, содержащей левоноргестрел в Финляндии и скандинавских странах, она стала доступна в большинстве европейских стран, начиная с середины 1990-ых, а в Соединенных Штатах с 2001 [30]. Изначально, внутриматочная система с левоноргестрелом была предложена как метод длительной контрацепции [35].

Внутриматочная система с **левоноргестрелом** (Мирена) вводится в полость матки на 4—6-й день менструального цикла, оказывает [8]:

- локальное действие на эндометрий;
- системное действие на продукцию эстрадиола проявляется слабо.

После введения Мирены [8]:

- развивается атрофия эпителия;
- исчезает пролиферативная активность и децидуализация стромы;
- развивается высокая экспрессия ИФР-1 связывающего протеина;
- снижается биологическая активность ИФР-1.

[Vereide A.B. et al., 2005](#), изучали апоптоз и влияние гестагенов на механизм апоптоза при ГПЭ и сравнивали различия в апоптотическом каскаде при лечении высокими и низкими дозами гестагенов при различных режимах их приема. Исследованы соскобы эндометрия женщин, которым была введена внутриматочная система с левоноргестрелом и женщин, получавших медроксипрогестерон по 10 мг 10 дней во 2-ю фазу цикла. В соскобах исследованы изменения экспрессии bcl-2 и BAX после 3-х месячного лечения. Кроме того, исследована вторая группа пациентов с ГПЭ после лечения в течение 1 недели как ВМС с левоноргестрелом, так и медроксипрогестероном, чтобы определить ранние эффекты на экспрессию bcl-2 и BAX. Все пациентки, которым была введена ВМС с левоноргестрелом и приблизительно половина пациенток, которые получали медроксипрогестерон перорально, ответили на лечение. Снижение экспрессии bcl-2 было значительно больше у пациенток с ВМС, чем у пациенток, которые получили гестаген перорально. Уменьшение экспрессии BAX после лечения ВМС было меньше, чем уменьшение экспрессии bcl-2. Экспрессия bcl-2 после 3-х месячного лечения была также снижена. Экспрессия bcl-2 и BAX была увеличена при лечении гестагенами перорально. Результаты этого исследования указывают, что белки в каскаде апоптоза могут регулироваться терапией гестагенами при ГПЭ. А экспрессия этих белков зависит от формы назначения и/или типа гестагена [23].

[Vereide A.B. et al., 2006](#), сравнили терапевтический эффект лечения ГПЭ путем введения внутриматочной системы с левоноргестрелом и циклического 10-ти дневного перорального назначения медроксипрогестерона

ацетата (МПА), а также влияние лечения на рецепторный аппарат эндометрия (рецепторы прогестерона-А (РПА), рецепторы прогестерона-В (РПВ), альфа рецепторы эстрогенов (РЭ-α), бета рецепторы эстрогенов (РЭ-β). Авторы показали, что после 3-х месячного лечения у всех пациенток, которым была введена внутриматочная система с левоноргестрелом, и только у половины пациенток, получавших МПА, в соскобе эндометрия отсутствовали признаки гиперплазии. Экспрессия РПА, РПВ, РЭ-α, РЭ-β была значительно снижена в обеих группах на фоне лечения. Но снижение количества рецепторов было более выражено при введении внутриматочной системы с левоноргестрелом, чем при лечении МПА [26].

В исследовании [Wildemeersch D. et al., 2007](#), использовали внутриматочную систему с левоноргестрелом, выделяющую ежедневно 20 мкг левоноргестрела, для лечения женщин с гиперплазией эндометрия без атипии и атипической гиперплазией эндометрия. У всех женщин был положительный результат терапии – нормальный эндометрий без патологических изменений. Исключение составила одна пациентка, у которой перед введением внутриматочной системы с левоноргестрелом была диагностирована атипическая гиперплазия эндометрия, а на фоне лечения на протяжении 3-х лет при повторных гистологических исследованиях – гиперплазия эндометрия без атипии. Авторы показали, что при введении ВМС с левоноргестрелом значительно снижается экспрессия рецепторов прогестерона, снижается биоактивность эстрогенов. Таким образом, введение ВМС с левоноргестрелом может быть альтернативой другим путям введения прогестинов, а также гистерэктомии [33].

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК)

КОК подразделяются по дозе эстрогена на:

- высокодозированные - (ЕЕ 50мкг/сут.) - «Нон-Овлон», «Овидон»;
- низкодозированные - (ЕЕ не более 35мкг/сут.) - «Микрогинон», «Ригевидон», «Минизистон», «Фемоден», «Марвелон», «Регулон», «Силест», «Диане-35», «Жаннин», «Ярина», «Белара»;
- микродозированные - (ЕЕ 20-15 мкг/сут.) - «Мерсилон», «Новинет», «Логест», «Мирелль».

Современные КОК разделяются преимущественно по гестагенному компоненту, отличающимся большим разнообразием:

1. поколение: норэтинодрел, этинодиола ацетат;
2. поколение: норэтистерон, норгестрел, левоноргестрел («Нон-Овлон», «Овидон», «Микрогинон», «Ригевидон», «Минизистон», «Антеовин», «Триквиляр», «Три-регол», «Тризистон» и т.д.);

3. поколение:

- ∅ гестоден («Фемоден», «Логест», «Мирелль»);
- ∅ дезогестрел («Марвелон», «Мерсилон», «Новинет», «Регулон», «Три-Мерси»);
- ∅ норгестимат («Силест»);
- ∅ диеногест («Жаннин»);
- ∅ дроспиренон («Ярина»);
- ∅ ципротерон («Диане-35»);
- ∅ хлормадион («Белара»)

Норэтинодрел и этинодиола диацетат превращаются в организме в норэтистерон. Прогестероновая активность левоноргестрела и норгестрела в 10 раз выше по сравнению с норэтинодрелом и этинодиола диацетатом [5, 11, 13].

Прогестагены третьего поколения (гестоден, дезогестрел и норгестимат) по химической структуре близки к левоноргестрелу, имеют более выраженное селективное действие на рецепторы прогестерона, подавляют овуляцию в меньших дозах, чем прогестагены второго поколения (левоноргестрел, норэтистерон и норэтинодрел). В сравнении с левоноргестрелом, андрогенная активность прогестагенов третьего поколения значительно снижена и характеризуется более низкой частотой побочных реакций андрогенного типа. Они также не нарушают метаболизм липидов, не оказывают влияния на массу тела, не повышают риск развития сердечно-сосудистой патологии [5, 11, 13].

В зависимости от эстрогена и гестагена КОК разделяются на:

- Монофазные – на протяжении приема дозировка эстрагена и гестагена не меняется – «Нон-Овлон», «Овидон», «Микрогинон», «Ригевидон», «Минизистон», «Фемоден», «Марвелон», «Регулон», «Силест», «Диане-35», «Жаннин», «Ярина», «Белара», «Мерсилон», «Новинет», «Логест», «Мирелль»;
- Двухфазные – 2 вида таблеток с разным соотношением эстроген / гестаген (в одной упаковке) – «Антеовин»;
- Трехфазные – 3 вида таблеток с разным соотношением эстроген / гестаген (в одной упаковке) – «Триквиляр», «Три-регол», «Тризистон», «Три-Мерси».

Наиболее «сильные» прогестины входят в состав КОК второго и третьего поколения, такие как норгестимат, левоноргестрел, дезогестрел, гестоден.

Для лечения ГПЭ могут применяться высоко- и низкодозированные монофазные КОК [8].

Влияние всех гормональных контрацептивов осуществляется сочетанием прямого и непрямого воздействия на все звенья репродуктивной системы. Основное действие КОК заключается в блокаде овуляции, торможении синтеза ФСГ и ЛГ гипофизом (предотвращение созревания фолликула) и исключение овуляторного пика ЛГ. Синтетические прогестагены, входящие в состав КОК, взаимодействуют с прогестероновыми рецепторами эндометрия. В отличие от естественного прогестерона, синтетические прогестагены имеют более высокое сродство к рецепторам прогестерона в эндометрии. Это вызывает эффект отрицательной обратной связи, блокирует выброс гонадотропных гормонов и овуляцию. Синтетические прогестагены

имеют «остаточные» эффекты, что заключается во взаимодействии с рецепторами некоторых других стероидных гормонов (андрогены, глюкокортикоиды, минералокортикоиды) [5,11, 13].

Кроме того, под действием КОК в фазу пролиферации эндометрий подвергается быстрой регрессии, отмечается преждевременная секреторная трансформация желез и децидуоподобная трансформация, степень которой варьирует в зависимости от дозы прогестагенного компонента. При длительном приеме КОК нередко развивается временная атрофия желез эндометрия [5,11, 13].

При лечении ГПЭ КОК предпочтение отдается женщинам репродуктивного возраста с простой гиперплазией эндометрия при отсутствии противопоказаний и вредных привычек (в частности, курение).

Интерес представляет вариант пролонгированного режима приема КОК: непрерывный прием препарата от 63 дней и более [8].

Таблица 6

Схемы лечения КОК простой гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте

Препарат	Способ введения	Дозировка, схема терапии	Продолжительность терапии
Этинилэстрадиол/гестоден	внутрь	30 мкг/75 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла	6 мес.
Этинилэстрадиол/дезогестрел	внутрь	30 мкг/ 150 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла	6 мес.
Этинилэстрадиол/диеногест	внутрь	30 мкг/2 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла	6 мес.
Этинилэстрадиол/ципротерон	внутрь	35 мкг/2 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день менструального цикла	6 мес.

Агонисты гонадолиберина

В зависимости от гистологической формы гиперпластического процесса, в последнее десятилетие лечение ГПЭ проводилось или гестагенными препаратами или гистерэктомией. Простая гиперплазия (железистая или железисто-кистозная гиперплазия без атипии) обычно лечится консервативно гестагенами, а сложная гиперплазия (аденоматозная гиперплазия без атипии) и атипическая гиперплазия – из-за высокой вероятности перерождения в карциному – требуют гистерэктомии (за исключением ювенильных форм ГПЭ) [21].

Недавние исследования выявили существование высокоаффинных рецепторов к ГнРГ в клетках нормального и карциноматозного эндометрия, а также продемонстрировали присутствие мРНК ГнРГ в клеточных линиях карциномы эндометрия, что говорит о том, что эти клетки продуцируют ГнРГ *de novo*. Было высказано предположение, что ГнРГ может играть роль аутокринного регулятора способа пролиферации этих клеточных линий карциномы, а также, что агонисты ГнРГ могут вызывать десенситизацию или подавление синтеза рецепторов

к ГнРГ, оказывая прямой антипролиферативный эффект и, следовательно, предотвращая опухолевый рост [21].

На основании вышеизложенных предположений о том, что агонисты ГнРГ могут воздействовать на пролиферацию клеток эндометрия как непрямым путем – блокируя гормональное влияние и вызывая гипоэстрогению, так и прямым – влияя *in situ* на рецепторы к ГнРГ, Т. Agorastos, J. Bontis, A. Vakiani [21] решили изучить, насколько можно использовать агонисты ГнРГ в качестве нового средства лечения ГПЭ. Также, Т. Agorastos, J. Bontis, A. Vakiani изучали гистологические и ДНК-цитометрические параметры ядер эндометриальных клеток для выявления возможной корреляции между ними и для оценки пролиферативного статуса на фоне терапии.

В этом исследовании все женщины окончили 6-месячный курс лечения агонистами ГнРГ, и прошло как минимум 12 месяцев контрольного периода (за исключением двух пациенток с гистерэктомией в контрольном периоде из-за рецидива ГПЭ) [21].

Известно, что эстрогены играют ключевую роль в процессах гиперплазии и малигнизации эндометрия. Это надо учитывать в лечебной стратегии этих

состояний – минимизацию эстрогенного воздействия на эндометрий. Введение прогестинов является классическим вариантом терапии при ГПЭ в качестве монотерапии, при карциноме в качестве адьювантной гормонотерапии, из-за противодействия эстрогенному влиянию. Прогестерон оказывает антипролиферативное действие на митотическую активность эндометриальных клеток. Большинство случаев ГПЭ у женщин в пери- и постменопаузе лечат циклическим приемом прогестинов (в основном МПА), однако некоторые недавние отчеты показали побочные эффекты этих лекарств, особенно при приеме их длительное время женщинами с ожирением, сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Неблагоприятные эффекты производных 19-норстероидов, прогестинов с андрогенной активностью, заключаются в повышении плазменной концентрации инсулина, снижении сывороточных уровней ЛПВП, повышении ЛПНП, антиальдостероновой активности, прямом эффекте на тонус артериальной стенки, снижении продукции простаглицина, блокировании действия NO-синтазы и пр. [21]. Согласно Emons и Shally тромбоземболические осложнения могут возникать при длительном применении высоких доз прогестинов, и по этим причинам Национальный Институт Здравоохранения США уже давно предупреждает против повсеместного добавления прогестерона к экзогенному приему эстрогенов. Даназол *in vitro* обладает способностью блокировать рост клеточной линии рака эндометрия и подавлять ГПЭ через 1-3 мес. использования без рецидивирования при контрольном периоде до 9 мес. Однако, даназол не был предложен для лечения ГПЭ, вероятно в связи с его побочными эффектами.

Продемонстрировано также прямое влияние агонистов ГнРГ, возможно, оказываемое за счет высокоаффинных специфических рецепторов к ГнРГ. Emons et al. описали связывающие участки для агонистов ГнРГ в образцах рака эндометрия и связывающие участки для агонистов и антагонистов ГнРГ с прямым антипролиферативным действиям на клетках рака эндометрия человека. Авторы сделали заключение о том, что аналоги ГнРГ могут также блокировать пролиферацию клеток рака эндометрия *in vivo*. Levy et al. отметили блокирование роста клеточной линии Ishikawa *in vivo* под действием агониста ГнРГ.

В 1992 г. Kullander предположил, что терапия агонистами ГнРГ может также применяться при аденоматозной гиперплазии эндометрия у молодых женщин, не осуществивших репродуктивную функцию. Кроме того, очевидна необходимость контрольного периода обследования и гистологического мониторинга при консервативном лечении ГПЭ.

Большинство публикаций о лечебном применении агонистов ГнРГ при ГПЭ в настоящее время приходит из Италии и Испании, где в последние 4 года несколько рабочих групп изучают

консервативное лечение неатипической простой, сложной и так называемой формой низкого риска ГПЭ. Ткань эндометрия для исследования собирают при помощи гистероскопии, депо-формы агонистов используются в течение 4-6 мес. Все авторы пришли к заключению, что использование агонистов ГнРГ в таких случаях оказывает благоприятный эффект на консервативное ведение этих эстроген-зависимых нарушений. Но основным недостатком этих исследований является недостаточное время контрольного периода наблюдений после окончания лечения – только 1 мес. в одном исследовании, 3 мес. в трех, 6 мес. еще в трех исследованиях, 12 мес. только в одном исследовании. Т.о. обнадеживающие результаты этих исследований должны быть критически пересмотрены, и как минимум 7 из 8 исследований должны рассматриваться только как предварительные [21].

Т. Agorastos, J. Bontis, А. Vakiani считают, что из-за возможной множественной локализации или одновременного существования разных типов ГПЭ, оптимальным методом забора материала эндометрия является раздельное выскабливание полости матки и цервикального канала, хотя на этот счет существуют разные мнения, и гистероскопия является приемлемой альтернативной методикой забора материала для гистологического исследования.

По данным исследования Т. Agorastos, J. Bontis, А. Vakiani, чем дольше период наблюдения, тем более репрезентативна окончательная оценка эффективности консервативного лечения ГПЭ. Как показали Т. Agorastos, J. Bontis, А. Vakiani, из 42 пациенток только у 1 случился рецидив ГПЭ к концу лечения агонистами ГнРГ, у 2 – через 6 мес. контрольного периода, у 7 – более чем через 19,2 мес. Самый поздний срок рецидива – 16,5 мес. после прекращения лечения. Результаты такого длительного периода наблюдения очень отличаются от таковых при более коротком периоде. Кроме того, клинический период наблюдения за пациентками (без гистологической верификации, анализ данных менструального цикла, клинического и ультразвукового исследования), который продолжался в данном исследовании в среднем 2,5 года (максимально 45 мес.) также продемонстрировал возможность не прямой оценки состояния эндометрия у пациенток, ранее леченных агонистами ГнРГ. На основании этого, авторы решили не осуществлять последующих гистологических исследований эндометрия после среднего периода гистологического наблюдения 19,2 мес., поскольку дальнейшее клиническое наблюдение у всех 34 пациенток (за исключением 7 с рецидивом ГПЭ и 1 с нерегулярными кровотечениями, которым пришлось сделать гистерэктомию), в основном показывало состояние перименопаузы (76,5%) или нормального менструального цикла без дисфункциональных кровотечений (23,5%), что позволило им сделать заключение об отсутствии рецидива ГЭ у этих

пациенток [21].

Также интересен факт, что ни у одной пациентки с исходным диагнозом сложной ГПЭ не было рецидива во время контрольного периода, все случаи рецидивирования встречались в группе пациенток с исходным диагнозом простой гиперплазии. Кроме того, интересно, что во всех этих случаях исходно простая ГПЭ рецидивировала в форме сложной ГПЭ. Однако, факт того, что все рецидивы возникли в группе простой, а не сложной гиперплазии, может служить доказательством того, что агонисты ГнРГ по-разному влияют на простую и сложную ГПЭ [21].

Некоторые исследователи предположили, что может существовать два патогенетических пути канцерогенеза в эндометрии. Первый путь – развивающийся на фоне гиперэстрогении, имеет более благоприятный прогноз. Второй путь – обычно случается без клинических признаков гиперэстрогении и имеет более агрессивное течение. Никому из пациенток ранее не проводили терапию эстрогенами. Рассматривая ИМТ как косвенный индикатор гиперэстрогении, авторы обнаружили, что у женщин с исходным диагнозом сложной ГПЭ был достоверно более высокий ИМТ, чем у женщин с простой ГПЭ. Этот факт можно интерпретировать как непрямо указание на большую частоту ожирения и более высокий уровень эстрогенов в группе женщин со сложной гиперплазией по сравнению с группой с простой гиперплазией [21].

Антипролиферативный эффект агонистов ГнРГ в отношении эндометрия был подтвержден гистологически во время лечения и через 6 мес. после лечения. Из 42 пациенток с исходной ГПЭ первое раздельное диагностическое выскабливание матки и цервикального канала выявило атрофию у 70%, функциональный эндометрий у 27% и рецидивирование ГПЭ только у 1 пациентки. Однако, в первые 6 месяцев после прекращения терапии происходит возвращение эндометрия в функционирующее состояние и статистически достоверно. Во время дальнейшего контрольного времени значимых изменений этого состояния не наблюдается (за исключением случаев с рецидивированием ГПЭ), хотя, с увеличением возраста процент женщин, достигающих менопаузы (с атрофией эндометрия), тоже увеличивается. Значит, можно заключить, что, хотя возраст всех включенных в исследование пациенток был близок к перименопаузальному, помимо естественных процессов атрофии, значительное антипролиферативное действие все-таки оказывают именно агонисты ГнРГ [21].

Морфометрическое и ДНК-цитометрическое исследование эндометриальной ткани проводилось до, во время и после лечения агонистами ГнРГ. Данные исследования демонстрируют, что агонисты ГнРГ оказывают основной эффект в течение первых трех месяцев лечения, этот эффект усиливается при продлении лечения еще на 3 мес., но не в такой

степени. В течение контрольного периода наблюдения – 1,5 года после окончания лечения – ДНК-параметры ядер клеток эндометрия остаются неизменными в состоянии, характерном для времени непосредственного окончания терапии, тогда как морфометрические параметры ядер несколько возвращаются, но не достигают состояния до лечения [21].

Обзоры литературы очень редки относительно морфометрического исследования ядер клеток эндометрия при гиперплазии и карциноме. Объем ядер считается оптимальным параметром для отграничения атипической ГПЭ от высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия, а минимальный поперечный размер ядра в сочетании с плоидностью и степенью инвазии в миометрий используется как серьезный прогностический индикатор карциномы эндометрия. На основании результатов ядерной морфометрии нельзя сформулировать какое-либо прогностическое или диагностическое сочетание параметров. Вариации средних значений морфометрических параметров при простой и сложной ГПЭ оказываются незначительными до, в начале и после лечения. Эти колебания менее значимы, чем снижения средних значений параметров ДНК в течение первых трех месяцев лечения, но показывают достоверные изменения в течение первых 6 мес. после окончания лечения, в то время как параметры ДНК достоверно в этот период не меняются. Это может рассматриваться как признак того, что морфометрия ядер изолированно достаточно чувствительна для регистрации процессов дифференцировки, происходящих в ядерном геноме, как минимум для различения атрофического и функционального состояний эндометрия [21].

Наконец, на основании сходных патогенетических механизмов можно предположить возможность применения агонистов ГнРГ в качестве возможной гормональной (адьювантной) терапии не только предзлокачественных, но и злокачественных состояний эндометрия, как это уже применяется при других гормонозависимых злокачественных состояниях [21].

Механизм действия и фармакологические эффекты [11]

Агонисты ГнРГ конкурентно связываются с рецепторами к ГнРГ и транзиторно увеличивают секрецию ЛГ и ФСГ, но затем вызывают десенсибилизацию и уменьшение числа рецепторов, что приводит к снижению синтеза и секреции гонадотропинов, что приводит к прекращению стероидогенеза в яичниках в течение всего времени использования препарата. В результате выключения функции яичников на фоне снижения содержания всех фракций стероидных гормонов в организме формируется состояние «псевдоменопаузы». Слизистая оболочка тела матки закономерно

реагирует на значительное уменьшение эстрогенных влияний прекращением пролиферативных процессов. Состояние эндометрия на фоне применения агонистов гонадолиберина характеризуется атрофией либо резко выраженной гипоплазией с отсутствием

пролиферативной активности желез [8].

При пульсирующем режиме введения препараты ГнРГ имитируют действие эндогенного ГнРГ и стимулируют синтез ЛГ и ФСГ.

Таблица 7

Схемы лечения простой гиперплазии эндометрия в сочетании с миомой матки и/или аденомиозом, аденоматозной и атипичная гиперплазия эндометрия

Препарат	Способ введения	Дозировка, схема терапии	Продолжительность терапии
простая гиперплазия эндометрия в сочетании с миомой матки и/или аденомиозом			
Бусерелин, спрей	эндонозально	150 мг в каждую ноздрю 3 р/сут	6 мес.
Гозерелин	п/к	переднюю брюшную стенку 3,6 мг 1 р/28 сут	6 мес.
Лейпрорелин	в/м	3,75 мг 1 р/28 сут	6 мес.
Трипторелин	в/м	3,75 мг 1 р/28 сут	6 мес.
аденоматозная и атипичная гиперплазия эндометрия			
Бусерелин, спрей	эндонозально	150 мг в каждую ноздрю 3 р/сут со 2 дня менструального цикла	6 мес.
Гозерелин	п/к	в переднюю брюшную стенку 3,6 мг 1 р/28 сут	6 мес.
Лейпрорелин	в/м	3,75 мг 1 р/28 сут	6 мес.
Трипторелин	в/м	3,75 мг 1 р/28 сут	6 мес.

Побочные эффекты [11]

Гонадорелина ацетат в импульсном режиме: боль и поверхностные тромбозы в месте введения внутривенного насоса.

ГнРГ длительного действия: головная боль, нарушение сна, эмоциональная лабильность, депрессия, снижение либидо, приливы, сухость или атрофия влагалища, снижение минеральной плотности костной ткани и другие явления, идентичные постменопаузальным симптомам.

Противопоказания [11]

Гиперчувствительность к действующему веществу или компонентам препарата, беременность и лактация, овариальные кисты (при лечении гонадорелином гипоталамической формы аменореи в импульсном режиме).

Sukhikh G.T. et al., 2005, показали, что аденоматозная гиперплазия эндометрия связана с уменьшением продукции mRNA PCNA ($p < 0.05$) и IGF-I ($p < 0.05$) и увеличением продукции mRNA Fas ($p < 0.01$), а терапия аденоматозной гиперплазии эндометрия Золадексом приводит к нормализации экспрессии генов рецепторов Fas, PCNA и IGF-I и уменьшению продукции mRNA TGF- β 2 ($p < 0.05$) и IL-1 β ($p < 0.01$) [25].

Антигонадотропные препараты

К этой группе препаратов относят Гестринон и Даназол.

Антигонадотропные средства используются для лечения эстрогензависимых гинекологических

заболеваний. Препараты имеют некоторые различия; в целом гестринон вызывает менее выраженные побочные эффекты и не уступает даназолу по эффективности [11].

Механизм действия и фармакологические эффекты [11]

Оба препарата блокируют максимальный выброс ЛГ и ФСГ гипофизом при сохранении базальной секреции, вызывают хроническую ановуляцию, конкурентно ингибируют рецепторы андрогенные и прогестероновые (оба ЛС), и эстрогенные (только даназол).

Оба ЛС снижают синтез тестостерона, вытесняют его из связи с белком и повышают уровень свободного тестостерона [11].

Вероятно, ЛС напрямую ингибируют стероидогенез в яичниках и оказывают андрогенное, антипрогестагенное и антиэстрогенное действие [11].

В результате подавляется пролиферация, и развивается атрофия эндометрия.

Побочные эффекты [11]

Побочные эффекты гестринона по сравнению с даназолом менее выражены. Возможны:

- кровянистые выделения из матки (первые недели лечения);
- угри, себорея, пигментация кожи, гирсутизм, изменение тембра голоса;
- нарушение либидо, приливы, уменьшение размера молочных желез, вагиниты,

- раздражительность, депрессия;
- головная боль, желудочно-кишечные расстройства, судороги, увеличение массы тела, повышение уровня печеночных ферментов;
- повышение риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца;
- тромбоэмболические нарушения.

Противопоказания [11]

Гиперчувствительность к препаратам и их компонентам; острая сердечная недостаточность; тяжелые нарушения функции почек и печени; андрогензависимые опухоли; порфирия; кровотечения из половых путей неясной этиологии; беременность, лактация.

Гестринон является норстероидом "третьего поколения", обладающим как антигестагенным, так и антиэстрогенным, антигонадотропным и антиандрогенным действием [5]:

- блокада взаимосвязей между эндогенным прогестероном и прогестерон-связывающими рецепторами (антипрогестероновый эффект) в тканях (воздействует преимущественно через рецепторы к прогестерону);
- на периферическом уровне подавляет рост фолликулов и приводит к угнетению синтеза эстрогенов;
- нарушает взаимодействие в системе андрогены – рецепторы, т.е. является агонистом андроген-связывающих рецепторов;
- подавляет пиковые выбросы

фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (антигонадотропное действие), но их базальная секреция на протяжении менструального цикла не изменяется.

В результате блокируется стимуляция эндометрия, происходит его атрофия и развивается псевдоменопауза.

Даназол - производное 17- α -этинил тестостерона с преимущественным антигонадотропным действием [5]:

- блокирует пиковые выбросы фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, при этом сохраняется базальный уровень их секреции;
- снижает эстрогенную насыщенность;
- подавляет компенсаторное увеличение гонадотропинов в ответ на пониженную эстрогенную насыщенность;
- взаимодействует с ферментами, участвующими в процессах стероидогенеза в половых железах и коре надпочечников;
- взаимодействует с рецепторами андрогенов (агонист), глюкокортикоидов, прогестерона (агонист/антагонист), эстрогенов (агонист);
- уменьшает продукцию печенью глобулина, связывающего половые стероиды;

В результате в эндометрии подавляется пролиферативную и секреторную активность эндометриальных желез и развивается искусственная псевдоменопауза.

Таблица 8

Схемы лечения аденоматозной и атипической гиперплазии эндометрия

Препарат	Способ введения	Дозировка, схема терапии	Продолжительность терапии
Гестринон	внутрь	2,5 мг 2 р/нед со 2—4-го дня менструального цикла, непрерывно	6 мес.
Даназол	внутрь	400—600 мг 1 р/сут со 2—4-го дня менструального цикла, непрерывно	6 мес.

Заключение

Выбор тактики ведения больных определяется в зависимости от наличия или отсутствия клеточной атипии и в зависимости от наличия либо отсутствия нарушений архитектоники эндометрия. Несмотря на большой арсенал гормональных препаратов для лечения ГПЭ, не следует забывать об обязательном гистологическом контроле за состоянием эндометрия в процессе лечения, либо необходимости оперативного лечения у некоторых групп пациенток (абляция эндометрия, гистерэктомия).

Литература

1. Бохман, Я.В. *Руководство по онкогинекологии* / Я.В. Бохман. – Л.: Медицина, 1989. – 464 с.
2. Вихляева, Е.М. *Клинико-прикладное значение исследования гормональной рецепции при стойкой гиперпластической трансформации эндометрия* / Е.М. Вихляева, Р.Н. Щедрина // *Акушерство и гинекология*. – 1988. – №11. – С. 26-30.

3. Гуменюк, Е.Г. Клинико-морфологические параллели при лечении больных с ДМК в менопаузе / Е.Г. Гуменюк // *Акушерство и гинекология*. – 1999. – №1. – С. 38-41.
4. Дедов, И.И. Гиперплазия эндометрия: патогенез, диагностика, клиника, лечение: методическое пособие для врачей / И.И. Дедов, Е.Н. Андреева. – М., 2001. – С. 3-28.
5. Клинические лекции по акушерству и гинекологии / Под редакцией А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковской. – М.: Медицина, 2000. – С. 215-230.
6. Лебедев, В.А. Клинико-патогенетические варианты полипов эндометрия и современный подход к их лечению / В.А. Лебедев. – М., 1988. – С. 167-172.
7. Побединский, Н.М. К вопросу о диагностике и лечении гиперпластических процессов эндометрия в менопаузе / Н.М. Побединский, И.Д. Хохлова, Е.А. Кудрина // *Проблемы пери- и постменопаузального периода: матермалы симпозиума*. – М., 1996. – С. 43-44.
8. Подлозкова, Н.М. Гиперпластические процессы эндометрия / Н.М. Подлозкова, И.В. Кузнецова. – Москва, 2007. – 31 с.
9. Прилепская, В.Н. Гормональная внутриматочная левоноргестрел-релизинг-система «Мирена» / В.Н. Прилепская, Л.И. Острейкова // *Гинекология*. – 2006. – Т.8, №2. – С. 38-43.
10. Прилепская, В.Н. Гормональная внутриматочная релизинг-система «Мирена» / В.Н. Прилепская, А.В. Тагиева // *Русский медицинский журнал*. – 2006. – Т.14, №1. – С. 13-17.
11. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии / Под общей редакцией В.И. Кулакова, В.Н. Серова. – М.: Литтерра, 2007. – С. 450-457.
12. Рецепторы эпидермального фактора роста и половых стероидных гормонов при аденоматозе эндометрия / Н.Е. Кушлинский [и др.] // *Вестник онкол. науч. центра им. Н.Н. Блохина*. – 1998. – №2. – С. 35-39.
13. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под редакцией В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2007. – С.793-798.
14. Руководство по эндокринной гинекологии / Под редакцией Е.М. Вихляевой. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – С. 447– 462.
15. Савельева, Г.М. Предрак эндометрия / Г.М. Савельева, В.Н. Серов. – М.: Медицина, 1980. – 168 с.
16. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. – С. 263-276.
17. Современные аспекты диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия в перименопаузе / И.Д. Хохлова [и др.] // *Совр. вопр. медицины*. – Рязань, 1998. – Т.2. – С. 109-112.
18. Современные подходы к патогенезу, диагностике и лечению предрака эндометрия / О.В. Макаров, Е.Г. Исаева, В.Н. Косецкий и др. // *Акушерство и гинекология*. – 1993. – №1. – С. 8-12.
19. Тактика ведения больных с полипами эндометрия в пре- и постменопаузе в амбулаторных условиях / Т.А. Кузнецова [и др.] // *Проблемы пери- и постменопаузального периода: материалы симпозиума*. – М., 1996. – С. 25 – 26.
20. Апоптоз как возможный ранний результат лечения гиперплазии эндометрия прогестинами / С.А. Amezua [et al.] // *Gyn. Oncology*. – 2000. – Vol. 79. – P. 169-176.
21. Agorastos, T. Лечение гиперплазии эндометрия агонистами ГнРГ: данные гистологические, клинические и ДНК-цитометрические / Т. Agorastos, J. Bontis, A. Vakiani // *Gynecologic Oncology*. – 1997. – Vol. 65. – P. 102-114.
22. Bcl-2 expression is correlated with a low apoptotic index and associated with progesterone receptor immunoreactivity in endometrial carcinomas / M. Saegusa [et al.] // *J. Pathol.* – 1996. – Vol. 180, №3. – P. 275-82.
23. Bcl-2, BAX, and apoptosis in endometrial hyperplasia after high dose gestagen therapy: a comparison of responses in patients treated with intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone / A.B. Vereide [et al.] // *Gynecol Oncol.* – 2005. – Vol. 97, №3. – P. – 740-50.
24. Bergeron, C. Immunohistochemical detection of steroid receptors in normal and pathologic human endometrium / C. Bergeron // *Ann-Pathol.* – 1992. – Vol. 12, № 1. – P. 3-11.
25. Disorders in cytokine gene expression in endometrial hyperplasia and effect of hormone therapy / G.T. Sukhikh [et al.] // *Bull Exp Biol Med.* – 2005. – Vol. 139, № 2. – P. – 235-7.
26. Effect of levonorgestrel IUD and oral medroxyprogesterone acetate on glandular and stromal progesterone receptors (PRA and PRB),

- and estrogen receptors (ER-alpha and ER-beta) in human endometrial hyperplasia / A.B. Vereide [et al.] // [Gynecol Oncol.](#) – 2006. – Vol. 101, № 2.– P. – 214-23.
27. Endometrial hyperplasia and endometrial cancer / T.W. Burke [et al.] // *Obstet-Gynecol-Clin-North-Am.* – 1996. – Vol. 23, № 2. – P. 411-56.
 28. Endometrial hyperplasia: a prospective randomized study of histopathology, tissue steroid receptors and plasma steroids after abrasio.with or without high dose gestagen treatment / B. Lindahl [et al.] // *Anticancer-Res.* – 1990. – Vol. 10, № 3. – P. 725-30.
 29. Gwo, L.N. Atypical hyperplasia and complex hyperplasia of endometrium in women of reproductive age / L.N. Gwo // *Chung Hua Fu Chin.* – 1993. – Vol. 28, № 12. – P. – 725-7.
 30. [Inki, P.](#) Long-term use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system / P. Inki // [Contraception.](#)– 2007. – Vol. 75, № 6.– P. – 161-6.
 31. Lang, G. Imraunohistochemical receptor findings in the endometrium and therapeutic consequences in endogenous and exogenous functional disorders and cancer / G. Lang, M. Lang, G. Dallenbach-Hellweg // *Geburtshilfe-Frauenheilkd.* – 1989. – Vol. 49, № 12. – P. 1044-9.
 32. Lindahl, B. Steroid receptor concentrations as a prognostic factor in atypical endometrial hyperplasia / B. Lindahl, R. Willen // *Anticancer-Res.* – 1998. – Vol. 18, № 58. – P. 3793-5.
 33. Management of patients with non-atypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system: long-term follow-up / D. Wildemeersch [et al.] // [Maturitas.](#) – 2007. – Vol. 57, № 2.– P. – 210-3.
 34. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women / K. Ushijima [et al.] // [J Clin Oncol.](#) – 2007. – Vol. 25, № 19. – P. – 2798-803.
 35. [Sitruk-Ware, R.](#) The levonorgestrel intrauterine system for use in peri- and postmenopausal women / R. Sitruk-Ware // [Contraception.](#)– 2007. – Vol. 75, № 6.– P. – 155-60.
 36. The effect of long-term use of progesterone therapy on proliferation and apoptosis in simple endometrial hyperplasia without atypia / T. Bese [et al.] // [Int J Gynecol Cancer.](#) – 2006. – Vol. 16, № 2.– P. – 809-13.
 37. [Wheeler, D.T.](#) Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins / D.T. Wheeler, R.E. Bristow, R.J. Kurman // [Am J Surg Pathol.](#) – 2007. – Vol. 31, № 7. – P. – 988-98.