

ТЕРАПЕВТИЧНІ ОПЦІЇ МЕНЕДЖМЕНТУ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЮ. СУЧАСНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВНІ НАПРЯМИ ЛІКУВАННЯ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.60.86-90>

Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ ІПАГ, зав. відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-5498-4143

Т.І. КВАША

к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-7936-2538

Н.Ф. ЗАХАРЕНКО

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

Н.В. КОСЕЙ

д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-3085-3285

В.С. СОЛЬСЬКИЙ

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

І.В. ШМУЛЯН

лікар – акушер-гінеколог, клініка «Верум», м. Київ
ORCID: 0000-0002-0393-6264

Контакти:

Кваша Тамара Ігорівна
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення ендокринної гінекології
04050, Київ, П. Майбороди, 8
Тел.: +38 (044) 483 80 87
Email: ipag.gyn@femina-health.org

ВСТУП

Гіперплазія ендометрію (ГЕ) – це патологічний стан, який характеризується проліферацією залоз ендометрію зі збільшенням співвідношення залоз до стромы порівняно з нормальним проліферативним ендометрієм. Нормальний проліферативний ендометрій містить залози, які розташовані рівномірно у стромі, співвідношення залоз до стромы дорівнює 1:1 [1]. Захворюваність на ГЕ зростає з віком і становить 133 випадки на 100 тис. пацієнто-років; ГЕ рідко трапляється в жінок віком до 30 років, досягаючи свого піку у віці 50–54 роки [2].

Статистичних даних щодо захворюваності на ГЕ в Україні немає [1].

ГЕ є попередником розвитку одного з найпоширеніших гінекологічних злоякісних новоутворень у західному світі – раку ендометрію (РЕ) [3, 4]. У Великій Британії у 2012 р. було зареєстровано 8617 нових випадків РЕ [5]. Згідно з даними бюлетеня Національного канцер-реєстру України №21 за 2018–2019 рр., рак тіла матки характеризується незначним зростанням показників захворюваності та смертності [6]. У загальній структурі захворюваності на злоякісні новоутворення жіночого населення України РЕ посідає третє місце (9,6%), у структурі смертності – сьоме місце (5,8%) [1, 6]. Рівень захворюваності на РЕ становить 36,1 на 100 тис., а рівень летальності – 8,4 на 100 тис. жіночого населення [6]. У віковій структурі захворюваності РЕ посідає третє місце (8,7%) серед жінок віком 30–54 роки, друге місце (12,1%) – серед хворих віком 55–74 роки [1, 6], а у віковій структурі смертності – п'яте місце (6,9%) серед жінок віком 55–74 роки. Пікових значень показник захворюваності на РЕ досягає у віці 60–64 роки, смертності – у віці 70–74 роки [7]. Дослідження стану лікувально-діагностичного процесу хворих на РЕ у 2019 р. встановило, що 4,0% випадків виявляють на IV стадії хвороби. Впродовж року від часу встановлення діагнозу РЕ помирає кожна десята пацієнтка [1, 6]. Саме тому діагностика та лікування ГЕ мають особливе значення.

ФАКТОРИ РИЗИКУ

Необхідно звертати увагу на чинники ризику розвитку ГЕ і за можливості вживати заходів

щодо їх усунення – це, наприклад, корекція способу життя, зниження маси тіла, відмова від куріння. Окрім того, ризики, пов'язані з ГЕ з атипією або без неї, такі самі, як і при РЕ, та провокуються впливом на ендометрій вільних естрогенів із ендогенних та екзогенних джерел [15].

Умовно фактори ризику можна поділити на такі [3, 4]:

- гендерно-вікові (літній вік або досягнення менопаузи, відсутність пологів в анамнезі чи безпліддя, раннє менархе, пізня менопауза, ановуляція, менопаузальний перехід, синдром полікістозних яєчників) [10, 11];
- ятрогенні (медикаментозна стимуляція яєчників монотерапією естрогенами при інтактній матці, застосування тамоксифену) [12];
- пухлини яєчника, які продукують естрогени (гранулозозклітинні пухлини), супутні захворювання і чинники (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, підвищений індекс маси тіла та ожиріння з надмірним перетворенням андрогенів на естрогени в жировій тканині, синдром Лінча, синдром Коудена) [3, 5, 13].

Варто зазначити, що близько 3–5% випадків раку тіла матки є спадковими, більшість із них зумовлена синдромом Лінча, також відомим як «спадковий неполіпозний колоректальний рак», і синдромом Коудена [1, 4, 16].

Синдром Лінча – це високопенетрантний аутосомно-домінантний спадковий рак, спричинений дефектами в генах репарації невідповідності ДНК, включаючи гени MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 та EPCAM. Синдром Лінча є причиною більшості випадків спадкового раку тіла матки та колоректального раку і другою за частотою причиною спадкового РЕ (після синдрому спадкового раку молочної залози та яєчників). Наявність синдрому Лінча підвищує пожиттєвий ризик розвитку раку товстої кишки (52–82%), РЕ (25–60%) та раку яєчників (4–24%) [14]. Поширеність синдрому Лінча серед населення становить приблизно від 1:600 до 1:3000 осіб. Інші новоутворення, пов'язані із синдромом Лінча, включають рак шлунка, рак тонкої кишки, гепатобіліарний рак, рак нирок і сечоводу, а також потенційно деякі типи раку молочної залози, певні пухлини головного мозку та пухлини сальних залоз шкіри [1, 4, 16].

Синдром Коудена – це аутосомно-домінантний стан, спричинений патогенними варіантами гена фосфатази та тензину (PTEN), який бере участь у контролі клітинного циклу. Він є відносно рідкісним, із поширеністю в популяції 1 на 200 тис. Синдром Коудена є одним із гамартоматозних синдромів, при якому існує високий ризик розвитку раку молочної залози протягом усього життя (25–50%), РЕ (5–10%), колоректального раку (9%) та раку щитоподібної залози. У хворих зазвичай спостерігається макроцефалія. Патогномонічні ураження шкіри, включаючи папіломатозні папули на обличчі та слизових оболонках, майже завжди наявні у віці до 30 років [14, 15].

КЛАСИФІКАЦІЯ

Дослідження в галузі генетики відкрили новий погляд на розуміння патогенезу GE та дозволили модифікувати і прийняти у 2014 р. дворангову або бінарну класифікацію GE: без атипії та з атипією [7–9].

GE без атипії рідко прогресує до PE і не характеризується такими генетичними мутаціями, як варіант з атипією [7, 17]. Ризик прогресування GE до PE протягом 20 років становить 5% [18]. Атипова GE найчастіше прогресує до PE I типу, оскільки вони мають схожий профіль генетичних змін та моноклонального росту [2, 5, 7]. Фактично у 60% пацієнок з атиповою гіперплазією вже є інвазивний PE або він виникне в майбутньому [4, 17].

ЛІКУВАННЯ

Діагностика, лікування та динамічне спостереження за пацієнтками із GE, особливо з атипією, набувають особливо значення для зниження ймовірості розвитку інвазивного раку тіла матки серед жінок репродуктивного та постменопаузального періоду. Враховуючи те, що один із проявів GE, навіть без атипії – це аномальні маткові кровотечі, вибір адекватного методу лікування є надзвичайно важливим як з огляду профілактики GE, що може прогресувати до PE, так і для збереження якості життя жінок [19].

При GE з атипією методом вибору в лікуванні є тотальна гістеректомія з двобічною сальпінго-оофоректомією, оскільки ризик того, що у пацієнтки вже розвинувся або розвинеться PE, становить понад 60% [1, 4, 24].

Однак кількість жінок, які бажають зберегти свою фертильність при атиповій GE, зростає [25], тому такі пацієнтки потребують консервативного лікування [3, 26]. При цьому важливе значення має усунення факторів ризику, зокрема при надмірній вазі необхідно мотивувати пацієнтку знизити масу тіла шляхом корекції дієти, підвищення фізичної активності або за допомогою бариатричної хірургії [20–23].

Останнім часом як ефективний варіант лікування пацієнок із GE з атипією проявили себе інгібітори ароматази. Так, у нещодавно проведеному рандомізованому контрольованому дослідженні летрозол виявив ефективність, порівнянну з мегестролу ацетатом, а також сприятливий профіль побічних ефектів. Ці препарати можна використовувати в жінок у пре- та постменопаузі, однак варто зважати на побічні ефекти у вигляді проявів системної гіпоестрогенії, якот порушення резорбції кісткової тканини, трофічні та вазомоторні розлади [34].

Проте на сьогодні методом вибору консервативного лікування залишається застосування пероральних прогестагенів і внутрішньоматкової системи, що вивільняє левоноргестрел (ЛНГ-ВМС), під час лікування жінок із атиповою GE у пре- і постменопаузі [7, 26–28]. У двох мета-аналізах, що охопили загалом 8 рандомізованих контрольованих досліджень, було зареєстровано показники регресу захворювання для GE з атипією від 67 до 72% при лікуванні пероральними прогестинами та від 81 до 94% при застосуванні ЛНГ-ВМС [29, 30]. Як альтернативу ЛНГ-ВМС також можна розглядати ін'єкційний медроксипрогестерон, при застосуванні якого показник регресу через 6 місяців досягає 92% [31, 32]. Ефективність і сприятливий профіль побічних ефектів ЛНГ-ВМС роблять її методом терапевтичного вибору для хворих на GE з атипією [4, 31].

Хоча на сьогодні золотим стандартом консервативної терапії GE залишається застосування прогестинів, слід зауважити, що не всі пацієнтки можуть їх використовувати довгий час через можливі побічні ефекти, як-от запаморочення, головний біль, втома, блювання, діарея та інші [35, 36], а в разі неможливості усунення факторів ризику тривале застосування прогестагенів є необхідним. Окрім цього, у низці випадків (від 12 до 53%) на тлі терапії прогестинами спостерігалася резистентність прогестеронових рецепторів (ПР) [35].

Невдача лікування прогестинами може залежати від різних чинників, таких як вік пацієнтки, стан здоров'я, інші захворювання та ступінь або тип гіперплазії [4, 36]. Резистентність може бути зумовлена недостатнім чи низьким рівнем ПР, особливо ПР типу В, перед лікуванням або зміною функції регуляції ПР, ко-активаторів і ко-супресорів. Іншими молекулярними механізмами стійкості до прогестину є порушення регуляції трансформувального фактора росту типу α та рецепторів епідермального фактора росту в залозистих клітинах ендометрію, експресія лігандів Fas/FasL та білка сурвівіна, а також резистентність до інсуліну. Саме тому пацієнткам, які перебувають на терапії прогестинами, рекомендуються планові огляди та біопсія [36, 37].

З огляду на вищезазначене, важливим є пошук нових методів менеджменту GE та допоміжних препаратів, які будуть потенціювати ефективність основного лікування, а також можливостей зниження ризиків резистентності ПР і потенціювання дії прогестинів. Показано, що рівень рецепторів стероїдних гормонів і, зокрема, рівень ПР може бути змінений під впливом ендогенних та екзогенних регуляторних факторів [38]. Одним із них є інтерферони, які, зважаючи на добре відомі властивості, а саме здатність активувати імунний захист, забезпечують широкий спектр дії на клітину, включаючи стимулювання синтезу низки ферментів, нуклеїнових кислот і рецепторів стероїдних гормонів [37].

Особливість інтерферонів – вплив на рецепторний статус проліферативного процесу і, відповідно, на ефективність проведення гормонотерапії, що і стало основою для дослідження речовини криданімоду, який при застосуванні спричиняє утворення в організмі високих титрів ендогенних інтерферонів, ідентифікованих як ранні інтерферон- α та інтерферон- β [37].

Криданімод (натрію оксидигідроакридинілацетат) – нова невелика молекула, що, як було показано під час попередніх досліджень, збільшує експресію ПР в ендометрії [37]. Припускають, що в поєднанні з терапією прогестинами він збільшить експресію ПР і в такий спосіб покращить ефективність лікування [39, 40].

У 2017 р. було проведено дослідження за участю пацієнток із метастатичним PE I типу [41]. Усі хворі не могли проходити хірургічне лікування, хіміо- та променеви терапію через протипоказання. Зразки пухлинної тканини від пацієнток були оцінені на рівень ПР. Усі жінки отримували внутрішньом'язові ін'єкції натрію криданімоду в дозі 500 мг два рази на тиждень у комбінації з пероральним медроксипрогестерону ацетатом у дозі 500 мг/добу. Результати дослідження попередньо продемонстрували хорошу ефективність препарату. Найбільш ефективною виявилася схема з попереднім застосуванням короткого курсу криданімоду та подальшим призначенням медроксипрогестерону ацетату [42].

Інші дослідження доводять, що криданімод може бути застосований у комплексному лікуванні хворих із GE з метою стимуляції експресії ПР. Після проведення короткого курсу лікування (7 ін'єкцій криданімоду по 250 мг 1 раз на три дні) слід очікувати підвищення ефективності застосування гормональних препаратів за рахунок збільшення ступеня експресії рецепторів прогестерону. Проведення повторних коротких курсів терапії криданімомом упродовж 6–12 місяців із подальшим застосуванням препаратів прогестинного ряду дозволяє підвищити ефективність лікування хворих GE [45].

Наразі в Сполучених Штатах за схвалення Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (Food and Drug Administration, FDA) проходить II фаза клінічного дослідження ефективності зазначеного препарату. Це відкрите багаточентрове дослідження фази II з однією групою, сфокусоване на ефективності криданімоду натрію в поєднанні з терапією прогестинами в популяції пацієнток із рецидивним або стійким ПР-негативним PE [43].

У дослідженні 2017 р. за участю 70 пацієнток із рецидивними поліпами ендометрію виявлено, що інфікування вірусами становило 17%. Терапія дидрогестероном у поєднанні з індуктором інтерферону продемонструвала свою ефективність щодо корекції локальних імунних порушень в ендометрії, нормалізації проліферативних процесів та елімінації інфекційних агентів у порожнині матки [44].

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень дають підстави розглядати можливість застосування криданімоду в комплексній терапії GE, особливо на тлі вірусного інфікування. Як показали дослідження, криданімод знижує ризик резистентності до терапії прогестагенами при GE, дає можливість отримати кращий результат після консервативного лікування та зменшити кількість рецидивів. Отже, отримані дані щодо застосування зазначеного препарату для зниження резистентності ПР в комплексі з гестагенами при лікуванні патології ендометрію дозволяють розглядати молекулу криданімоду як перспективний напрям терапії.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Татарчук, Т.Ф. Гіперплазія ендометрію: сучасні підходи до діагностики та лікування / Т.Ф. Татарчук, Ю.О. Дубоссарська, З.М. Дубоссарська [та ін.] // Репродуктивна ендокринологія. – 2021. – №2 (58). – С. 18–27.
2. Tatarchuk, T.F., Dubossarska, Y.O., Dubossarska, Z.M., et al. "Endometrial hyperplasia: modern approaches to diagnosis and treatment." *Reproductive endocrinology* 2.58 (2021): 18–27. DOI: 10.18370/2309-4117.2021.58.18-27
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion № 631. Endometrial Intraepithelial Neoplasia. Reaffirmed 2019.
4. Renaud, M.-C., Le, T. "SOGC Clinical Practice Guidelines No. 291. Epidemiology and Investigations for Suspected Endometrial Cancer." *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 40.9 (2018): e703–e711. DOI: 10.1016/j.jogc.2018.07.005
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. "ACOG Committee Opinion No. 793. Hereditary cancer syndromes and risk assessment." *Obstet Gynecol* 134 (2019): e143–9.
6. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Management of Endometrial Hyperplasia (2016).
7. Бюлетень Національного канцер-реєстру № 21. Рак в Україні, 2018–2019. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. – Київ, 2020. Bulletin of the National Cancer Registry No. 21.
8. Zaino, R., Carinelli, S.G., Ellenson, L.H., et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th edition ed. Lyon, France. WHO Press (2014).
9. Society of Gynecologic Oncology of Canada, Committee and the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Guideline № 390. Classification and Management of Endometrial Hyperplasia (2019).
10. Emons, G., Beckmann, M.W., Schmidt, D., et al. "New WHO classification of endometrial hyperplasias." *Geburtshilfe Frauenheilkd* 75 (2015): 135–6.
11. Antypkin, Y.G. Маткові кровотечі та якість життя жінки. Резолюція експертної ради / Ю.Г. Антипкін, Ю.П. Вдовиченко, А. Граціоттін [та ін.] // Репродуктивна ендокринологія. – 2019. – №3 (47). – С. 8–12.
12. Antypkin, Y.G., Vdovychenko, Y.P., Graziottin, A., et al. "Uterine bleeding and quality of life of a woman. Resolution of the expert council." *Reproductive Endocrinology* 3.47 (2019): 8–12. DOI: 10.18370/2309-4117.2018.47.13-1
13. Furness, S., Roberts, H., Marjoribanks, J., et al. "Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia." *Cochrane Database Syst Rev* 8 (2012): CD000402.
14. Beavis, A.L., Cheema, S., Holschneider, C.H., et al. "Almost half of women with endometrial cancer or hyperplasia do not know that obesity affects their cancer risk." *Gynecol Oncol Rep* 13 (2015): 71–5.
15. Smith, R.A., von Eschenbach, A.C., Wender, R., et al. "American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: Update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers." *CA Cancer J Clin* 51 (2001).
16. Setiawan, V.W., Yang, H.P., Pike, M.C., et al. "Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors?" *J Clin Oncol* 31 (2013): 2607.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. "ACOG Committee Opinion No. 793. Hereditary cancer syndromes and risk assessment." *Obstet Gynecol* 134 (2019): e143–9.
18. Setiawan, V.W., Yang, H.P., Pike, M.C., et al. "Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors?" *J Clin Oncol* 31 (2013): 2607.
19. Reed, S.D., Urban, R.R. "Classification and diagnosis of endometrial hyperplasia." Available from: <https://www.uptodate.com/contents/classification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia>.
20. Renaud, M.-C., Le, T. "SOGC Clinical Practice Guidelines No. 291. Epidemiology and Investigations for Suspected Endometrial Cancer." *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 40.9 (2018): e703–e711. DOI: 10.1016/j.jogc.2018.07.005
21. Argenta, P.A., Kassing, M., Truskinovsky, A.M., et al. "Bariatric surgery and endometrial pathology in asymptomatic morbidly obese women: a prospective, pilot study." *BJOG* 120 (2013): 795–800.
22. Modest, S.C., Hallowell, P.T., Slack-Davis, J.K., et al. "Women at extreme risk for obesity-related carcinogenesis: Baseline endometrial pathology and impact of bariatric surgery on weight, metabolic profiles and quality of life." *Gynecol Oncol* 138 (2015): 238–45.
23. Jernigan, A.M., Maurer, K.A., Cooper, K., et al. "Referring survivors of endometrial cancer and complex atypical hyperplasia to bariatric specialists: a prospective cohort study." *Am J Obstet Gynecol* 213 (2015): 350.e1–10.
24. Reed, S.D., Urban, R.R. "Classification and diagnosis of endometrial hyperplasia." Available from: <https://www.uptodate.com/contents/classification-and-diagnosis-of-endometrial-hyperplasia>.
25. Gallos, I.D., Alazzam, M., Clark, T.J., et al. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top № 67. Management of Endometrial Hyperplasia (2016). Available from: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top/guidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf.
26. Gallos, I.D., Yap, J., Rajkhowa, M., et al. "Regression, relapse, and live birth rates with fertility sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and meta-analysis." *Am J Obstet Gynecol* 207 (2012): 266.e1–12.
27. Orbo, A., Ames, M., Vereide, A.B., et al. "Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens." *BJOG* 123 (2016): 1512–9.
28. Gonthier, C., Piel, B., Touboul, C., et al. "Cancer incidence in patients with atypical endometrial hyperplasia managed by primary hysterectomy or fertility sparing treatment." *Anticancer Res* 35 (2015): 6799–804.
29. Armstrong, A.J., Hurd, W.W., Elguero, S., et al. "Diagnosis and management of endometrial hyperplasia." *J Minim Invasive Gynecol* 19 (2012): 562–71.
30. Gunderson, C.C., Fader, A.N., Carson, K.A., Bristow, R.E. "Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review." *Gynecol Oncol* 125 (2012): 477–82.

АМПУЛИ ПО 2 МЛ

ОВЕРІН®


2 мл (1 ампл.) розчину містять криданімоду натрієвої солі 250 мг

ЛІКИ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ УКРАЇНИ!



НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИЙ ІНДУКТОР ІНТЕРФЕРОНУ З ШИРОКИМ СПЕКТРОМ БІОЛОГІЧНОЇ ДІЇ

1 ін'єкція (250 мг) еквівалентна введенню 6–9 млн МО рекомбінаторного інтерферону альфа

 <p>Активіація синтезу гранулоцитів із стовбурових клітин кісткового мозку</p>	 <p>Активіація натуральних кілерів</p>	 <p>Активіація макрофагів Інтерферон</p>	 <p>Активіація Т-лімфоцитів Інтерферон</p>
--	---	--	---

ОВЕРІН®

2 мл (1 ампл.) розчину містять криданімоду натрієвої солі 250 мг

- ▶ **ВИКЛИКАЄ** швидке утворення високих титрів ендogenous інтерферону альфа
- ▶ **СТИМУЛЮЄ** активність поліморфноядерних лейкоцитів
- ▶ **АКТИВУЄ** стовбурові клітини кісткового мозку, Т-лімфоцити та макрофаги
- ▶ **НОРМАЛІЗУЄ** баланс між субпопуляціями Т-хелперів і Т-супресорів
- ▶ **АКТИВУЄ** природні клітини-кілери
- ▶ **ЗБІЛЬШУЄ** експресію рецепторів прогестерону в ендометрії
- ▶ **ВИСОКА** біологічна активність
- ▶ **ВІДСУТНІСТЬ** негативного впливу на функції серцево-судинної, нервової, дихальної, кровотворної та інших систем організму
- ▶ **ВІДСУТНІСТЬ** тератогенного та канцерогенного ефекту

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. РП № UNI 5657 /01/01 від 15.12.2016 р. За ліцензією Геолік Фарм Маркетинг Груп - GFMG. Інформацію надано скорочено. Перед призначенням необхідно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування препарату. Виробник. ПрАТ. "Лекхім-Харків", Україна, 61115, м. Харків. вул. Северина Потоцького, 36.



ПУХЛИНИ ТА ПЕРЕДПУХЛИННА ПАТОЛОГІЯ

30. Orbo, A., Vereide, A., Arnes, M., et al. "Levonorgestrel-impregnated intrauterine device as treatment for endometrial hyperplasia: a national multicentre randomised trial." *BJOG* 121 (2014): 477–86.
31. Gallos, I.D., Krishan, P., Shehmar, M., et al. "LNG-IUS versus oral progestogen treatment for endometrial hyperplasia: a long-term comparative cohort study." *Hum Reprod* 28 (2013): 2966–71.
32. Ushijima, K., Yahata, H., Yoshikawa, H., et al. "Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women." *J Clin Oncol* 25 (2017): 2798–803.
33. Emarh, M. "Cyclic versus continuous medroxyprogesterone acetate for treatment of endometrial hyperplasia without atypia: a 2-year observational study." *Arch Gynecol Obstet* 292 (2015): 1339–43.
34. Vishal Chandra, Jong Joo Kim, Doris Mangiaracina Benbrook, et al. "Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia." *J Gynecol Oncol* 27.1 (2016): e8. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e8
35. Pennant, M.E., Mehta, R., Moody, P., et al. "Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer." *BJOG* 124 (2017): 404–11.
36. Vishal Chandra, Jong Joo Kim, Doris Mangiaracina Benbrook, et al. "Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia." *J Gynecol Oncol* 27.1 (2016): e8. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e8
37. Carlson, M.J., De Geest, K., Wang, X., et al. "Cridaninod and progestin therapy in hormone-resistant endometrial cancer." *Journal of Clinical Oncology* 31.15 (2013). Available from: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.5597].
38. Gunderson, C.C., Fader, A.N., Carson, K.A., Bristow, R.E. "Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review." *Gynecol Oncol* 2012; 125: 477–82.
39. Timotheadou, E. "Emerging targeted agents in endometrial cancer treatment." *OA Cancer* 1.1 (2013): 9.
40. Lee, Y.C., Lheureux, S., Mirza, M.R., Oza, A.M. "Targeted Therapy in Management of Endometrial Cancer." In: *Management of Endometrial Cancer*. Springer, Cham (2020).
41. Mutch, D. "The New FIGO Staging System for Cancers of the Vulva, Cervix, Endometrium, and Sarcomas." *Gynecologic Oncology* 115 (2009): 325–8. DOI: 10.1016/j.ygyno.2009.10.050
42. Jerzaka, K.J., Duskab, L., MacKay, H.J. "Endocrine therapy in endometrial cancer: An old dog with new tricks." *Gynecologic Oncology* 153.1 (2019): 175–83.
43. Genkin, D., Surkov, K. Method of treatment of primary hormone resistant endometrial cancer. United States Patent Publication, March 31, 2017.
44. Татарчук, Т.Ф. Поліп ендометрія: нові стратегії ефективного лікування / Т.Ф. Татарчук, Д.Г. Герман // *Репродуктивна ендокринологія*. – 2017. – № 4 (36). – С. 14–22.
- Tatarchuk, T.F., Herman, D.G. "Endometrial polyp: new strategies for effective treatment." *Reproductive Endocrinology* 4.36 (2017): 14–22. DOI: 10.18370/2309-4117.2017.36.14-22
45. Котельников, С.Н. Открытое сравнительное исследование изменения морфологического и рецепторного статуса опухолевой ткани при проведении курса неoadъювантной терапии с использованием препаратов неовир и провера у больных первичным раком тела матки / Котельников С. Н., Пелевин М. А., Волкова А. Т., Цырлина Е. В. // *Вопросы онкологии*. – 2001. – № 2 (47). – С. 13–19.
- Kotelnikov S.N., Pelevin M.A., Volkova A.T., Tsyrlina E.V. "Open comparative study of changes in morphological and receptor status of tumor tissue during a course of neoadjuvant therapy with neovir and provera in patients with primary cancer of the body of the uterus." *Problems of Oncology*, 2.47 (2001): 13–19. □

ТЕРАПЕВТИЧНІ ОПЦІІ МЕНЕДЖМЕНТУ ГІПЕРПЛАЗІЇ ЕНДОМЕТРІЮ. СУЧАСНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВНІ НАПРЯМИ ЛІКУВАННЯ

Огляд літератури

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», зав. відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
Т.І. Кваша, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
Н.Ф. Захаренко, д. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», голова Вченої ради клініки «Інститут планування сім'ї», м. Київ
Н.В. Косей, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
В.С. Сольський, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
І.В. Шмулян, лікар — акушер-гінеколог, клініка «Верум», м. Київ

Гіперплазія ендометрію (ГЕ) — патологічний стан, який характеризується проліферацією залоз ендометрію зі збільшенням співвідношення залоз до стромы порівняно з нормальним проліферативним ендометрієм. ГЕ є попередником розвитку одного з найпоширеніших гінекологічних злоякісних новоутворень — раку ендометрію. Розрізняють ГЕ без атиpii та з атиpiiю. При ГЕ з атиpiiєю методом вибору в лікуванні є тотальна гістеректомія з двобічною сальпінго-оофоректомією. При цьому важливе значення має усунення факторів ризику — слід знизити масу тіла при надмірній вазі шляхом корекції дієти, підвищити фізичну активність. Останнім часом як ефективний варіант лікування пацієнток із ГЕ з атиpiiєю також показали себе інгібітори ароматази. Методом вибору консервативного лікування жінок у пре- і постменопаузі з атиpiiєю ГЕ залишається застосування пероральних прогестагенів і внутрішньоматкової системи, що вивільняє левоноргестрел. Однак не всі пацієнтки можуть тривало використовувати прогестини через можливі побічні ефекти. Неудача лікування прогестинами може залежати від різних чинників, як-от вік пацієнтки, стан здоров'я, інші захворювання та ступінь або тип гіперплазії. З огляду на це важливим є пошук нових методів менеджменту ГЕ та допоміжних препаратів, які будуть потенціювати ефективність основного лікування, а також можливість зниження ризиків резистентності рецепторів прогестерону і потенціювання дії прогестинів. Криданімод — нова невелика молекула, що, як було показано під час досліджень, збільшує експресію рецепторів прогестерону в ендометрії. Припускають, що в поєднанні з терапією прогестинами він збільшує експресію рецепторів прогестерону і в такий спосіб покращує ефективність лікування. Результати проведених досліджень дають підстави розглядати можливість застосування криданімода в комплексній терапії при ГЕ, особливо на тлі вірусного інфікування. Криданімод знижує ризик резистентності до терапії прогестагенами при ГЕ, дозволяє отримати кращий результат після консервативного лікування та зменшити кількість рецидивів.

Ключові слова: гіперплазія ендометрію з атиpiiєю, рак ендометрію, прогестеронові рецептори, консервативне лікування, криданімод, прогестини.

THE THERAPEUTIC OPTIONS OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA MANAGEMENT. CURRENT RECOMMENDATIONS AND PROSPECTIVE DIRECTIONS OF TREATMENT

Literature review

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, head of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukanova IPOG of the NAMS of Ukraine", head of Department of Reproductive Health of State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", Kyiv
T.I. Kvasha, PhD, senior researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Kyiv
N.F. Zakharenko, MD, senior researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Chairman of the Academic Council, Institute for Planning Family Clinic, Kyiv
N.V. Kosei, MD, professor, chief researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukanova IPOG of the NAMS of Ukraine", head of Department of Reproductive Health, SSI "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine, Kyiv
V.S. Sol'skiy, PhD, senior researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Kyiv
I.V. Shmulyan, obstetrician-gynecologist, Clinic "Verum", Kyiv

Endometrial hyperplasia (EH) is a pathological condition characterized by proliferation of the endometrial glands with an increase in the glands/stroma ratio compared to normal proliferative endometrium. EH is a precursor to the development of one of the most common gynecological malignancies — endometrial cancer. There are EH without atypia and with atypia. Total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy is the method of choice in the treatment of atypical EH. It is important to eliminate risk factors — overweight patients should lose weight by adjusting diet, increase physical activity. Recently, aromatase inhibitors have also proven to be an effective treatment option for EH with atypia. Oral progestogens and the levonorgestrel-releasing intrauterine device are methods of choice for conservative treatment of premenopausal and postmenopausal women with atypical EH.

However, not all patients can use progestins for a long time due to possible side effects. Failure of progestin treatment may depend on various factors, such as the patient's age, health status, other conditions, and the degree or type of hyperplasia. So it is important to look for new methods of EH management and adjuvant drugs that will potentiate the effectiveness of basic treatment, as well as opportunities to reduce the risks of progesterone receptor resistance and potentiation of progestins. Cridaninod is a new small molecule that has been shown in studies to increase the progesterone receptors expression in the endometrium. It has been suggested that in combination with progestin therapy it increases the progesterone receptors expression and thus improves the effectiveness of treatment. Research results allows to consider the possibility of using cridaninod in complex EH therapy, especially against the background of viral infection. Cridaninod reduces the risk of resistance to progestogen therapy in EH, provides the best result after conservative treatment and reduces the number of relapses.

Keywords: endometrial hyperplasia with atypia, endometrial cancer, progesterone receptors, conservative treatment, cridaninod, progestins.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ОПЦИИ МЕНЕДЖМЕНТА ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ. СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ

Обзор литературы

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», зав. отделом репродуктивного здоровья ГНУ «Центр инновационных медицинских технологий НАН Украины», г. Киев
Т.И. Кваша, к. мед. н., старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев
Н.Ф. Захаренко, д. мед. н., старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», председатель Ученого совета клиники «Институт планирования семьи», г. Киев
Н.В. Косей, д. мед. н., профессор, главный научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», заведующая отделом репродуктивного здоровья ГНУ «Центр инновационных медицинских технологий НАН Украины», г. Киев
В.С. Сольский, к. мед. н., старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев
И.В. Шмулян, врач — акушер-гинеколог, клиника «Верум», г. Киев

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) — патологическое состояние, характеризующееся пролиферацией желез эндометрия с увеличением соотношения желез к строме по сравнению с нормальным пролиферативным эндометрием. ГЭ является предшествующим развитием одного из самых распространенных гинекологических злокачественных новообразований — рака эндометрия. Различают ГЭ без атипии и с атипией. При ГЭ с атипией методом выбора в лечении является тотальная гистерэктомия с двусторонней сальпінго-оофоректомией. При этом важное значение имеет устранение факторов риска — следует снизить массу тела при избыточном весе путем коррекции диеты, повысить физическую активность. В последнее время как эффективный вариант лечения пациенток с ГЭ с атипией также показали себя ингибиторы ароматазы. Методом выбора консервативного лечения женщин в пре- и постменопаузе с атипичной ГЭ остается применение пероральных прогестагенов и внутриматочной системы, высвобождающей левоноргестрел. Однако не все пациентки могут длительно использовать прогестини из-за возможных побочных эффектов. Неудача лечения прогестинами может зависеть от различных факторов, таких как возраст пациентки, состояние здоровья, другие заболевания и степень или тип гиперплазии. С учетом этого важным является поиск новых методов менеджмента ГЭ и вспомогательных препаратов, которые будут усиливать эффективность основного лечения, а также возможностей снижения рисков резистентности прогестероновых рецепторов и потенцирования действия прогестинов. Криданімод — новая небольшая молекула, которая, как было показано в ходе исследований, увеличивает экспрессию рецепторов прогестерона в эндометрии. Предполагают, что в сочетании с терапией прогестинами он увеличивает экспрессию прогестероновых рецепторов и таким образом повышает эффективность лечения. Результаты проведенных исследований дают основания рассматривать возможность применения криданімода в комплексной терапии при ГЭ, особенно на фоне вирусного инфицирования. Криданімод снижает риск резистентности к терапии прогестагенами при ГЭ, позволяет получить лучший результат после консервативного лечения и уменьшить количество рецидивов.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия с атипией, рак эндометрия, прогестероновые рецепторы, консервативное лечение, криданімод, прогестини.