

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.4\(55\).2022.7](https://doi.org/10.34287/MMT.4(55).2022.7)**Шаповал Ю. С.***Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»  
Запоріжжя, Україна***Shapoval Yu. S.***State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»  
Zaporizhzhia, Ukraine*

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ГОРМОНАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ПОЄДНАНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ЕНДОМЕТРІЯ ТА ДОБРОЯКІСНИМИ НОВОУТВОРЕННЯМИ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ

### Effectiveness of hormonal treatment in patients with combined endometrial pathology and benign formations of mammary glands

#### Резюме

Питання, пов'язані з лікуванням ГПЕ, як і раніше, дуже актуальні, що зумовлено високою частотою рецидивів даного захворювання. Сьогодні в арсеналі сучасної медицини є різноманітні підходи до лікування ГПЕ. Проте, розвиток доброякісних новоутворень молочних залоз на тлі ГПЕ обмежує можливості консервативного лікування. Одним із найпоширеніших методів лікування ГПЕ залишається проведення гормональної терапії.

**Мета дослідження.** Оптимізувати лікування пацієнток з різними видами гіперпластичних процесів ендометрія у поєднанні з доброякісними захворюваннями молочних залоз.

**Матеріали та методи.** Проведено проспективне дослідження 90 жінок віком від 18 до 47 років. Основну групу склали хворі, у яких діагностували ГПЕ та доброякісні захворювання молочних залоз. До групи порівняння увійшли пацієнтки, у яких діагностували ГПЕ без супутньої патології молочних залоз. Для лікування гіперплазії ендометрію без атипії використовували медроксипрогестерон, для лікування атипичної гіперплазії ендометрію використовували медроксипрогестерон у комбінації з аналогом гонадотропін-рилізінг-гормону. Для лікування пацієнток з поєднаною патологією застосовували комерційний препарат Даназол або медроксипрогестерон у поєднанні з Коберліном.

**Результати.** Запровадження різних схем лікування пацієнток з ГПЕ та доброякісними

#### Abstract

Issues related to the treatment of HPE are still very relevant, which is due to the high frequency of relapses of this disease. Today, in the arsenal of modern medicine, there are various approaches to the treatment of HPE. However, the development of benign neoplasms of the mammary glands against the background of HPE limits the possibilities of conservative treatment. Hormonal therapy remains one of the most common methods of treating HPE.

**Purpose of the study.** To optimize the treatment of patients with various types of hyperplastic processes of the endometrium in combination with benign diseases of the mammary glands.

**Materials and methods.** A prospective study of 90 women aged 18 to 47 was conducted. The main group consisted of patients who were diagnosed with HPE and benign diseases of the mammary glands. The comparison group included patients who were diagnosed with HPE without accompanying pathology of the mammary glands. For the treatment of endometrial hyperplasia without atypia, medroxyprogesterone was used, for the treatment of atypical endometrial hyperplasia, medroxyprogesterone was used in combination with a gonadotropin-releasing hormone analog. For the treatment of patients with combined pathology, the commercial drug Danazol or medroxyprogesterone in combination with Koberlin was used.

**Results.** The implementation of various treatment regimens for patients with HPE and benign breast neoplasms showed that the more

новоутвореннями молочних залоз показало, що ефективнішою схемою лікування була та, яка передбачала застосування Даназолу. У цієї групи пацієнток вже після шестимісячного застосування препарату нормалізувалися показники рівня естрадіолу та прогестерону у плазмі крові.

**Висновки.** Дослідження рівнів естрогенів, прогестинів і гонадотропних гормонів показало, що у пацієнток групи порівняння кращою схемою лікування є поєднане застосування медроксипрогестерону та аналогів гонадотропін-рилізінг-гормону порівняно із монозастосуванням тільки медроксипрогестерону. У пацієнток з поєднаною патологією ГПЕ і мастопатією кращою схемою лікування є застосування Даназолу.

**Ключові слова:** гіперплазія ендометрія, мастопатія, естроген, прогестерон, фолікулостимулюючий гормон, лютеїнізуючий гормон.

Достатньо поширеною патологією жіночої репродуктивної системи є гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ), які за поширеністю посідають одне з перших місць у структурі гінекологічної патології, оскільки на їх частку припадає 15–40% захворювань репродуктивної системи жінок [1, 2]. Порушення проліферації ендометріальних залоз при ГПЕ є результатом безперервної естрогенної стимуляції ендометріальної тканини з відносною недостатністю врівноважуючих ефектів прогестерону [3].

На тлі тенденції збільшення ризиків рецидиву ГПЕ все актуальнішою проблемою набуває розвиток доброякісних захворювань молочних залоз. Найпоширенішим захворюванням молочних залоз є мастопатія, яка зустрічається у 30–80% жінок репродуктивного віку. На зрозумілими залишаються механізми розвитку доброякісних новоутворень молочних залоз на фоні ГПЕ та методи їх профілактики та лікування [4].

Розвиток ГПЕ та доброякісних новоутворень молочних залоз обмежує можливості консервативного лікування гіперпластичних процесів матки і новоутворень молочних залоз у жінок репродуктивного віку, що значною мірою пов'язано з гормональними та метаболічними змінами в організмі жінок [5, 6]. Знання лікарями, насамперед гінекологами, принципів лікування ГПЕ у поєднанні з доброякісними захворюваннями молочних залоз є запорукою попередження малігнізації цих новоутворень.

Оскільки ГПЕ можуть прогресувати та часто малігнізуватися в карциному ендометрія, то запровадження нових схем лікування цієї патології має клінічне значення, і є реверсією гіперплазії до нормального ендометрія [7]. Консервативне лікування може запобігти розвитку аденокарциноми. Сьогодні основним варіантом лікування ГПЕ без або з атипією є циклічний прогестин або гістеректомія відповідно [8].

*effective treatment regimen was the one involving the use of Danazol. In this group of patients, the levels of estradiol and progesterone in the blood plasma normalized already after six months of using the drug.*

**Conclusion.** The study of the levels of estrogens, progestins and gonadotropic hormones showed that in the patients of the comparison group, the best treatment scheme is the combined use of medroxyprogesterone and gonadotropin-releasing hormone analogues compared to the monouse of only medroxyprogesterone. In patients with the combined pathology of HPE and mastopathy, the best treatment scheme is the use of Danazol.

**Keywords:** endometrial hyperplasia, mastopathy, estrogen, progesterone, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone.

Однак клінічні випробування гормональної терапії і остаточні стандартні методи лікування для лікування ГПЕ не встановлені. Особливо це стосується жінок із поєднаною патологією гіперплазії ендометрію і доброякісними новоутвореннями молочних залоз.

#### МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Оптимізувати лікування пацієнток з різними видами гіперпластичних процесів у ендометрії та при поєднанні з доброякісними захворюваннями молочних залоз.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено проспективне дослідження 90 жінок віком від 18 до 47 років. Основну групу склали хворі, у яких діагностували ГПЕ та доброякісні захворювання молочних залоз. До групи порівняння увійшли пацієнтки, у яких діагностували ГПЕ без супутньої патології молочних залоз. Контрольну групу склали 30 здорових жінок.

Всім пацієнткам з ГПЕ групи порівняння проведено лікування згідно з наказом № 869 від 5.05.2021 р. про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Гіперплазія ендометрія". Пацієнтам з ГПЕ без атипії призначали ін'єкції медроксипрогестерону. У жінок з атиповою ГПЕ поряд з прогестагенами призначали аналоги гонадотропін-рилізінг-гормону (препарат з діючою речовиною триптореліном).

За схемою лікування пацієнтів основної групи поділили на 2 підгрупи. Пацієнток першої підгрупи (n = 16 хворих) лікували комерційним препаратом Деназолом (17 а-прегна-2,4-діен-20-іно (2,3-) ізоксазол-17-ол), який пригнічує

виділення гіпофізарних гонадотропних гормонів (ЛГ та ФСГ). Хворим другої підгрупи ( $n = 14$  пацієнток) призначали медроксипрогестерон та препарат Достинекс (діюча речовина – каберголін).

Критерії виключення: припинення прийому ліків у разі відсутності гормонального ефекту до 16 тижнів; прогресування захворювання на 8, 16 і 24 тижні або відсутність ремісії на 32 тижні; важкі побічні ефекти (прогресуючі або стійкі). Моніторинг за станом пацієнтів проводився до 12 місяців після припинення лікування.

Ефективність проведеної терапії оцінювали за визначенням гормонів репродуктивної панелі (фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрогену і прогестерону). Рівні гіпофізарних (ФСГ, ЛГ) та оваріальних (естрогену, прогестерону) гормонів визначали за допомогою тест-наборів для імуноферментного аналізу за методикою ELISA [9].

Статистичне оброблення результатів здійснювали з використанням програми «Statistica for Windows» версії 13.0, Stat Soft Inc (США). Статистично достовірну різницю між показниками в дослідних групах для відносних чисел при нормальному розподілі визначали за допомогою критерію Стьюдента. За умов нерівномірного розподілу показників у дослідних групах використовували U-критерій Манна-Уїтні. Статистично достовірну різницю між показниками, що порівнювали, вважали при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Сьогодні не існує єдиної думки щодо терапевтичного підходу до корекції ГПЕ, особливо при його поєднанні з доброякісними новоутворення-

ми молочних залоз. Нами запропоновані різні схеми лікування як ізольованої форми ГПЕ без атипії та з атипією, так і при ГПЕ з новоутвореннями молочних залоз.

Результати проведених досліджень показали, що після шестимісячного застосування зазначених схем лікування у плазмі крові пацієнток групи порівняння спостерігалися все ще підвищені рівні естрадіолу (рис. 1). На 12-й місяць після початку лікування у пацієнток групи порівняння, яких лікували тільки медроксипрогестероном рівень естрогену був вище контрольного показника, тоді як комплексне введення медроксипрогестерону та аналога гонадотропін-рилізінг-гормону призводило до нормалізації рівня естрогену в крові (рис. 1). Медроксипрогестерон сприяє інгібуванню секреції гонадотропінів гіпофізом, що сприятиме пригніченню вироблення естрадіолу, проте такий ефект, імовірно, спостерігається при довготривалому застосуванні цього препарату [10]. Введення аналога гонадотропін-рилізінг-гормону поряд з медроксипрогестероном, очевидно, проявляє синергетичну дію на останній, тому відбувається нормалізація рівня жіночих гормонів швидше [11].

Аналіз рівня прогестерону в крові показав, що вже після шестимісячного лікування його рівень наближався до норми у жінок групи порівняння з різними видами ГПЕ, яких лікували медроксипрогестероном (ГПЕ без атипії) або медроксипрогестероном і аналогом гонадотропін-рилізінг-гормону (атипові ГПЕ) (рис.2). На 12-й місяць після початку лікування рівень прогестерону залишався на рівні контролю у групах пацієнток з різними видами ГПЕ незалежно від схеми лікування (рис. 2).

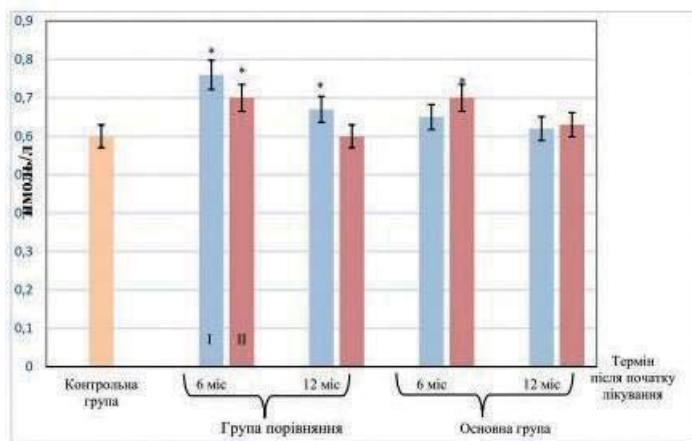


Рис. 1. Рівень естрадіолу в плазмі крові жінок з гіперплазією ендометрію після застосування різних схем лікування

**Примітка:** (тут і надалі): I – пацієнти з ГПЕ без атипії, яких лікували медроксипрогестероном; II – пацієнти з атиповими ГПЕ, яких лікували медроксипрогестероном і аналогом гонадотропін-рилізінг-гормону; III – пацієнти з ГПЕ і мастопатією, яких лікували Даназолом; IV – пацієнти з ГПЕ і мастопатією, яких лікували медроксипрогестероном і Каберголіном; \* – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи,  $p < 0,05$

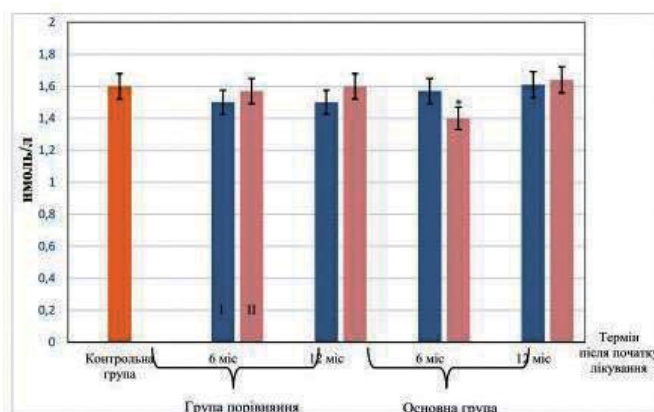


Рис. 2. Рівень прогестерону в плазмі крові жінок з гіперплазією ендометрію після застосування різних схем лікування

Пацієнтів основної групи також поділили на дві експериментальні підгрупи. Для лікування пацієнок першої підгрупи застосовували комерційний препарат Даназол, пацієнок другої підгрупи лікували медроксипрогестероном у поєднанні з Коберліном.

Аналіз результатів дослідження рівня статевих жіночих гормонів показав, що ефективнішою схемою лікування була та, яка передбачала застосування Даназолу. У цієї групи пацієнок вже після шестимісячного застосування препарату нормалізувалися показники рівня естрадіолу та прогестерону у плазмі крові. Застосування медроксипрогестерону в поєднанні з Коберліном показало, що після шестимісячного застосування комплексу цих препаратів рівень естрадіолу був вище, а рівень прогестерону був нижче показників здорових жінок.

Нормалізація досліджуваних гормонів спостерігалася на 12-й місяць після початку лікування при обох схемах лікування (рис. 1, рис. 2).

Оскільки досліджувані препарати, запропонованих схем лікування, можуть прямо або опосередковано впливати на секрецію гонадотропних гормонів, то на наступному етапі нами визначено рівень ФСГ та ЛГ у плазмі крові.

Результати проведених досліджень показали, що у групі порівняння обидві схеми лікування не призводили до нормалізації як ФСГ, так і ЛГ після шестимісячного їх застосування. Проте, на 12-й місяць після початку лікування медроксипрогестероном досліджувані показники наближалися до показників контролю (рис.3, рис. 4).

Напрямок змін гонадотропних гормонів за умов застосування медроксипрогестерону та аналога гонадотропін-релізинг-гормону узгоджуються з літературними даними, які вказують на те, що на початкових етапах введення в організм аналогів гонадотропін-релізинг-гормону можуть підвищуватися рівні ФСГ і ЛГ [11, 12]. Продовження терапії знижує рівень ЛГ та ФСГ до концентрацій, які спричиняють зниженню рівнів стероїдів. Тому, комплексне застосування цих препаратів є ефективним після їх застосу-

вання протягом 6 місяців і більше.

Застосування Даназолу для лікування поєднаної патології ГПЕ та мастопатії показало ефективність його застосування вже на 6-й місяць після початку лікування. Так, у цих пацієнок спостерігалася наближення до показників контролю як рівня ФСГ, так рівня ЛГ. На 12-й місяць після початку лікування рецидиву не спостерігалася, оскільки досліджувані показники залишалися на рівні значень контролю (рис.3, рис. 4).

Менш ефективною схемою лікування виявилася схема, яка передбачала застосування медроксипрогестерону з Коберліном, оскільки після шестимісячного застосування такої схеми лікування рівень ФСГ та ЛГ був вище показників контролю (рис.3, рис.4). Нормалізація цих показників спостерігалася на 12-й місяць після початку лікування.

Ефективність впливу Даназолу, ймовірно, пов'язана з механізмом його дії. Відомо, що Даназол є інгібітором продукції гонадотропних гормонів [13]. Цей препарат викликає зворотне пригнічення продукції ФСГ і ЛГ гіпофізом у жінок. Препарат не проявляє естрогенну та гестагенну активність та має слабку андрогенну активність із супутнім анаболічним ефектом. У зв'язку з цим Даназол через пригнічення синтезу ФСГ і ЛГ впливає на нормалізацію рівнів жіночих статевих гормонів [14]. На фізіологічному рівні Даназол пригнічує проліферацію та викликає атрофію тканин ендометрію. При цьому зменшується втрата менструальної крові. Досліджуваний препарат інгібує овуляцію та зменшує рівень  $17\beta$ -естрадіолу у плазмі крові. Інгібування проліферації ендометрію може бути наслідком зменшення рівня естрадіолу і/або прямого впливу Даназолу на естрогенові рецептори ендометрію [15]. Встановлений факт вказує на те, що в умовах пухлинної трансформації клітин ендометрію та молочних залоз невід'ємною частиною грамотного підходу до попередження та лікування цих патологій є керування та моніторинг проліферативної активності.

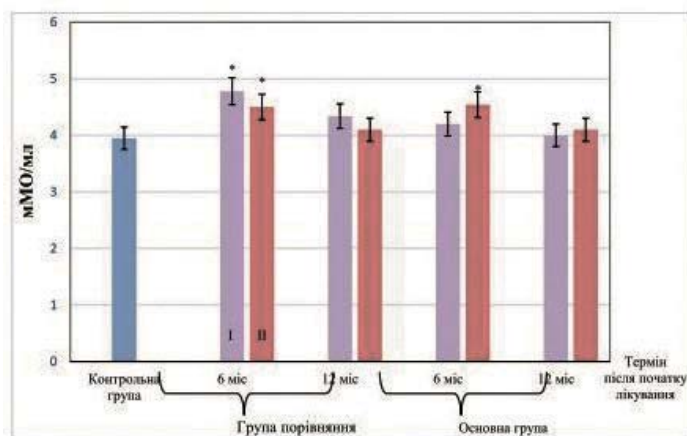


Рис. 3. Рівень фолікулостимулюючого гормону в плазмі крові жінок з гіперплазією ендометрію після застосування різних схем лікування

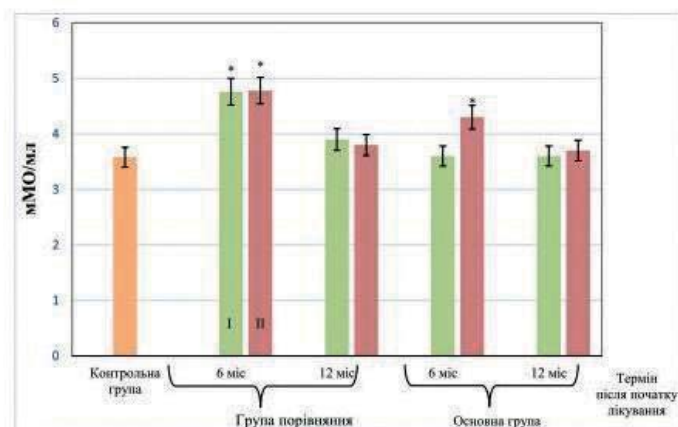


Рис. 4. Рівень лютеїнізуючого гормону в плазмі крові жінок з гіперплазією ендометрію після застосування різних схем лікування

## ВИСНОВКИ

Дослідження рівнів естрогенів, прогестинів і гонадотропних гормонів показало, що у пацієнок групи порівняння кращою схемою лікування є поєднане застосування медроксипрогестерону та аналогів гонадотропін-релізінг-гормону порівняно із монозастосуванням тільки медроксипрогестерону. У пацієнок з поєднаною пато-

логією ГПЕ і мастопатією кращою схемою лікування є застосування Даназолу.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати спонукають до подальшого вивчення та попередження механізмів, що викликають незбалансовану естрогенну стимуляцію при розвитку ГПЕ та доброякісних новоутворень молочних залоз.

## REFERENCES

1. Devis-Jauregui L, Eritja N, Davis ML, Matias-Guiu X, Llobet-Navàs D. Autophagy in the physiological endometrium and cancer. *Autophagy*. 2021; 17 (5): 1077–95. doi: 10.1080/15548627.2020.1752548.
2. Boychuk A.V. Endometrioz: suchasni haydlaynyta praktychnyy dosvid likuvannya. *Zdorov'ya Ukrainy*. 2020; № 5: 13–14.
3. Vovk I.B., Zadorozhna T.D., Chubey H.V., Kondratyuk V.K., Parnyts'ka O.I., Zakharenko N.F. Stan endometriya u zhinok iz henital'nym endometriozom. *Zdorov'e zhenschyny*. 2010; № 5 (51): 160–162.
4. Salas A, Vázquez P, Bello AR, Báez D, Almeida TA. Dual agonist-antagonist effect of ulipristal acetate in human endometrium and myometrium. *Expert Rev Mol Diagn*. 2021; 21 (8): 851–857. doi: 10.1080/14737159.2021.1941878.
5. Marquardt RM, Kim TH, Shin JH, Jeong JW. Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: what goes wrong in endometriosis? *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (15): 3822. doi: 10.3390/ijms20153822.
6. Gompel A. Progesterone and endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;

69: 95–107. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.05.003.

7. Bruchim I, Sarfstein R, Werner H. The IGF hormonal network in endometrial cancer: functions, regulation, and targeting approaches. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014; 5: 76. doi: 10.3389/fendo.2014.00076.

8. Boguszewski CL, dos Santos CM, Sakamoto KS, Marini LC, de Souza AM, Azevedo M. A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary*. 2012; 15 (1): 44–9. doi: 10.1007/s11102-011-0339-7.

9. Ayele H, Perner M, McKinnon LR, Birse K, Farr Zuend C, Burgener A. An updated review on the effects of depot medroxyprogesterone acetate on the mucosal biology of the female genital tract. *Am J Reprod Immunol*. 2021; 86 (3): e13455. doi: 10.1111/aji.13455.

10. Wang Y, Kuang Y, Chen Q, Cai R. Gonadotropin-releasing hormone antagonist versus progestin for the prevention of premature luteinising hormone surges in poor responders undergoing in vitro fertilisation treatment: study

protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2018; 19 (1): 455. doi: 10.1186/s13063-018-2850-x.

11. Demir Karakilic I, Karabacak O, Karabacak N, Guler I, Korucuoglu U. Gonadotropin-releasing hormone analog combined with depot medroxyprogesterone acetate in the management of endometrial hyperplasia a prospective randomized clinical study. *J Reprod Med*. 2016; 61 (7–8): 361–367.

12. Al-Badr AA. Danazol. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2022; 47: 149–326. doi: 10.1016/bs.podrm.2021.10.005.

13. Chang YT, Teng YN, Lin KI, Wang CCN, Morris-Natschke SL, Lee KH, Hung CC. Danazol mediates collateral sensitivity via STAT3/Myc related pathway in multidrug-resistant cancer cells. *Sci Rep*. 2019; 9 (1): 11628. doi: 10.1038/s41598-019-48169-2.

14. Godin R, Marcoux V. Vaginally administered danazol: an overlooked option in the treatment of rectovaginal endometriosis? *J Obstet Gynaecol Can*. 2015; 37 (12): 1098–103. doi: 10.1016/s1701-2163(16)30075-5.

*Стаття надійшла до редакції 10.11.2022*