Российский вестник акушера-гинеколога
2021, Т. 21, №5, с. 102-108
https://doi.org/10.17116/rosakush202121051102

Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist
2021, vol. 21, №5, pp. 102-108
https://doi.org/10.17116/rosakush202121051102

Возможности консервативного лечения пациенток с сочетанной пролиферативной патологией матки

© Е.В. ТИХОМИРОВА, В.Е. БАЛАН, Е.В. КРУЧИНИНА, Т.В. ЛОВЫГИНА, О.В. КАПИТАНОВА, Ю.П. ТИТЧЕНКО

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Минздрава Московской области, Москва, Россия

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность применения агониста гонадотропин-рилизинг-гормона для лечения больных, имеющих клинические, гистологические и ультразвуковые критерии сочетанной пролиферативной патологии матки: миомы, аденомиоза и гиперплазии эндометрия.
Материал и методы. В исследование включены 95 пациенток позднего репродуктивного периода в возрасте от 35 до 45 лет с сочетанной доброкачественной пролиферативной патологией матки. Для оценки эффективности и безопасности терапии пациенткам основной группы (*n*=50) был назначен агонист ГнРГ (бусерелина ацетат 3,75 мг) в течение 6 мес, остальным пациенткам группы сравнения (*n*=45) проводилось динамическое наблюдение и при необходимости применялась симптоматическая терапия. Диагностические исследования выполнялись на этапе постановки диагноза, в процессе лечения через 3 и 6 мес.
Результаты. По данным гинекологического осмотра и ультразвукового исследования органов малого таза, более 70% больных имели увеличенные размеры матки, неоднородность, утолщение миометрия с узловыми включениями. Во время контрольных визитов оценивались клинические симптомы: интенсивность маточного кровотечения, выраженность болевого синдрома, общее самочувствие. Положительная ультразвуковая динамика получена у 52 (54,7%) больных. При сравнительной характеристике показателей обеих обследованных групп установлено, что лучшие объективные данные получены при 6-месячном применении бусерелина ацетата 3,75 мг (98%), отмечена хорошая переносимость и высокая комплаентность. В группе сравнения (*n*=45) был достигнут хороший контроль за болевыми симптомами у 86,6% больных, что связано с применением нестероидных противовоспалительных препаратов, объективного улучшения состояния матки в этой группе не наблюдалось при наличии всех признаков прогрессирования болезни у 44,4% пациенток.
Заключение. У женщин с сочетанной пролиферативной патологией матки целесообразно применять длительные схемы гормональной терапии. Приоритет в лечении таких больных нужно отдать применению агонистов ГнРГ в течение 6 мес. в качестве терапии первой линии. Ультразвуковое исследование может являться хорошим методом объективизации оценки эффекта такого лечения.

Ключевые слова: *миома матки, аденомиоз, гиперплазия эндометрия, гистероскопия, агонисты ГнРГ.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Тихомирова Е.В. — https://orcid.org/0000-0002-2977-323X
Балан В.Е. — https://orcid.org/0000-0002-2364-6838
Кручинина Е.В. — https://orcid.org/0000-0002-3628-0863
Ловыгина Т.В. — https://orcid.org/0000-0001-9804-8675
Капитанова О.В. — https://orcid.org/0000-0003-1630-8141
Титченко Ю.П. — https://orcid.org/0000-0003-4109-0471
Автор, ответственный за переписку: Кручинина Е.В. — e-mail: kruchinina.elena@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Тихомирова Е.В., Балан В.Е., Кручинина Е.В., Ловыгина Т.В., Капитанова О.В., Титченко Ю.П Возможности консервативного лечения пациенток с сочетанной пролиферативной патологией матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2021;21(5):102—108. https://doi.org/10.17116/rosakush202121051102

Conservative treatment options in patients with combined proliferative uterine disorders

© E.V. TIKHOMIROVA, V.E. BALAN, E.V. KRUCHININA, T.V. LOVYGINA, O.V. KAPITANOVA, YU.P. TITCHENKO

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

Objective. To evaluate the efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in patients with clinical, histological and ultrasound criteria of combined proliferative uterine disorders: myoma, adenomyosis and endometrial hyperplasia.
Materials and methods. The study included 95 late fertile patients aged 35 to 45 years with combined benign proliferative uterine disorders. To assess the therapy efficacy and safety, the patients in the main group (*n*=50) were prescribed a GnRH agonist (buserelin acetate 3.75 mg) for 6 months and the other patients in the comparison group (*n*=45) were followed up and supportive therapy was used as needed. Diagnostic tests were performed at the diagnostic work-up and then in 3 and 6 months during treatment.
Results. According to gynecological and ultrasound examination of the pelvic organs, more than 70% of patients had an enlarged uterus, heterogeneity and thickening of the myometrium with nodular masses. During the follow-up visits, clinical symptoms were evaluated: intensity of uterine bleeding, pain severity, and general well-being. According to ultrasound examination, improvement was obtained in 52 (54.7%) of patients. When comparing the parameters of both study groups, the best objective data were

demonstrated with the 6-month administration of buserelin acetate 3.75 mg (98%). The therapy was well tolerated and associated with high compliance.
In the comparison group (*n*=45), good pain control was achieved in 86.6% of patients due to the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs; no objective improvement of uterine condition was reported in this group, and all signs of disease progression were observed in 44.4% of patients in this group.
Conclusion. In patents with combined proliferative uterine disorders, it is reasonable to use long-term regimens of hormonal therapy. Priority in the treatment of such patients should be given to the GnRH agonists use for six months as first-line therapy. Ultrasound examination can be helpful to make objective conclusion on the treatment efficacy.

Keywords: *uterine myoma, adenomyosis, endometrial hyperplasia, hysteroscopy, GnRH agonists.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Tikhomirova E.V. — https://orcid.org/0000-0002-2977-323X
Balan V.E. — https://orcid.org/0000-0002-2364-6838
Kruchinina E.V. — https://orcid.org/0000-0002-3628-0863
Lovygina T.V. — https://orcid.org/0000-0001-9804-8675
Kapitanova O.V. — https://orcid.org/0000-0003-1630-8141
Titchenko Yu.P. — https://orcid.org/0000-0003-4109-0471
Corresponding author: Kruchinina E.V. — e-mail: kruchinina.elena@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Tikhomirova EV, Balan VE, Kruchinina EV, Lovygina TV, Kapitanova OV, Titchenko YuP. Conservative treatment options in patients with combined proliferative uterine disorders. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist = Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2021;21(5):102–108. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/rosakush202121051102

Введение

Доброкачественные сочетанные гормонально-зависимые гиперпластические заболевания матки представляют собой актуальную медико-социальную проблему, обусловленную неуклонным ростом такой заболеваемости. К данной группе заболеваний относят гиперплазию эндометрия, миому матки и аденомиоз [1]. Миома матки и аденомиоз являются наиболее распространенными гинекологическими заболеваниями. Число наблюдений миомы матки среди женщин старше 35 лет достигает 25—40%, а аденомиоз диагностируется у 17—50% женщин детородного возраста. Гиперпластические процессы в эндометрии также являются распространенной гинекологической патологией, число случаев которой достигает 25—30% и существенно увеличивается к периоду гормональных перестроек в перименопаузальном возрасте [1].

Возникновение сочетанной доброкачественной гиперпластической патологии обусловлено общностью этиопатогенетических характеристик этих заболеваний, что диктует необходимость выработки одних и тех же терапевтических подходов. Увеличение частоты данной патологии органов женской репродуктивной системы обусловливает поиск новых эффективных алгоритмов ранней диагностики аденомиоза, гиперплазии эндометрия и миомы матки, так как именно сочетанная пролиферативная патология требует ранней терапии и индивидуального подхода к пациентке. У женщин с сочетанной доброкачественной пролиферативной патологией матки наблюдаются различные клинические проявления, такие как меноррагия, прогрессирующая дисменорея, которые серьезно влияют на качество их жизни.

До сих пор гистерэктомия является единственным определенным методом лечения. Тем не менее гистерэктомия не подходит молодым женщинам, которые хотят сохранить репродуктивную функцию. Терапия агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) является консервативным методом лечения пациенток с сочетанной доброкачественной пролиферативной патологией матки, что позволяет сохранить репродуктивную функцию у данных больных, отказаться от выполнения радикальных операций и улучшить результаты репродуктивных технологий [2—7].

Механизм действия агонистов ГнРГ связан с восстановлением нарушенных взаимосвязей в гипоталамо-гипофизарной системе, которые возникают у больных с миомой и аденомиозом. Помимо гипофиза рецепторы к ГнРГ обнаружены в ряде тканей, в том числе в яичниках, эндометрии и клетках злокачественных опухолей яичников и молочных желез.

Неадекватное и позднее лечение и бессистемный выбор гормональных препаратов без учета особенностей таких больных часто приводят к гормонорезистентности в процессе терапии и в конечном счете к радикальной операции. Отсутствие точных данных об эпидемиологической значимости проблемы, единых клинико-диагностических критериев и тактики лечения усложняет действия врача и часто приводит к пассивной тактике — «наблюдению в динамике» и симптоматическому лечению. Другая тактическая крайность при ведении этих больных — поспешная операция, исключающая попытку медикаментозного лечения. Это связано с обычными симптомами при этой патологии: гиперполименореей и интенсивными тазовыми болями. Однако такая тактика также не является оптимальной, так как проведение пролонгированной гормональной терапии имеет высокую эффективность [7—9].

Литературные данные указывают, что гестагены, применяемые в лечении больных с эндометриозом, демонстрируют меньшую эффективность при терапии пациенток с миомой матки. Антипрогестагены (селективные модуляторы прогестероновых рецепторов) рекомендованы только при миоме матки, а антигонадотропные препараты (производные тестостерона), напротив, применяются только при эндометриозе [4—6, 8—9]. Что же касается комбинированных оральных контрацептивов (КОК), то они не относятся к препаратам первой линии для лечения пациенток с данными заболеваниями. Только агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) эффективны при лечении больных с миомой, эндометриозом и гиперплазией эндоме-

Таблица 1. **Препараты, применяющиеся при лечении больных с сочетанной доброкачественной пролиферативной патологией матки**

Table 1. **Drugs used in patients with combined benign proliferative uterine disorders**

Заболевание	Лечение				
	аГнРГ	диеногест	КОК	улипристала ацетат	ЛНГ—ВМС
Эндометриоз	+	+	—		+
Гиперплазия эндометрия	+		—		+
Лейомиома матки	+		—	+	

Примечание. ЛНГ—ВМС — левоноргестрел — внутриматочная система.

трия одновременно, что объясняется их механизмом действия **(табл. 1)** [4—8].

Аналоги агонистов ГнРГ воздействуют на экстрацеллюлярный матрикс миомы, который играет важную роль в ее росте и регрессии. Кроме того, агонисты ГнРГ способствуют снижению экспрессии эпидермального и инсулиноподобного факторов роста, оказывая тем самым антипролиферативный эффект (в отношении миомы, эндометриоза и гиперплазии эндометрия).

Патогенетические механизмы воздействия агонистов ГнРГ заключаются также в проапоптотическом действии в отношении очагов внутреннего и наружного эндометриоза, в подавлении микроскопических регенерационных зачатков миомы в миометрии, что в итоге приводит к снижению уровня рецидивов заболевания. Этому способствует возникающее на фоне лечения агонистами ГнРГ состояние гипоэстрогении, снижение выработки ГнРГ, уменьшение локального ангиогенеза путем воздействия на фактор роста эндотелия сосудов и на основной фактор роста фибробластов, влияние агонистов ГнРГ на кровоток в сосудах малого таза, уменьшение воспалительного ответа [4, 7, 9].

Сложности в выборе терапии всегда связаны с отсутствием единого диагноза, включающего всю сочетанную пролиферативную патологию матки, так как согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), принятой в России, есть три отдельных диагноза: аденомиоз — эндометриоз матки (N80.0); миома матки (D25.01) и гиперплазия эндометрия (N84.0; N85.0; N85.1) [2, 10—13]. В этой связи выбор лечения должен основываться на клинических протоколах и медико-экономических стандартах, выработанных для каждой отдельной нозологии.

При этом каждый врач знает, что ответы на терапию при двух-трех заболеваниях матки будут значительно ниже, что подразумевает подбор индивидуальных схем лечения, часто в зависимости от преобладания клинических симптомов.

Таким образом, несмотря на то, что для женщин с сочетанной пролиферативной патологией матки имеются общие характеристики: поздний репродуктивный или пременопаузальный возраст; генетические предпосылки эндокринопатий; внутриматочные хирургические вмешательства; повышенный или ацикличный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и/или пролактина (ПРЛ); изменения в рецепторной активности тканей-мишеней, неблагоприятное воздействие факторов внешней среды (курение, стресс, депрессия) и нейромедиаторная нестабильность, влияющая на регуляторную функцию ЦНС [3, 14], единой тактики лечения не выработано.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности применения агониста гонадотропин-рилизинг-гормона для лечения больных, имеющих клинические, гистологические и ультразвуковые критерии сочетанной пролиферативной патологии матки: миомы, аденомиоза и гиперплазии эндометрия.

Материал и методы

В поликлиническом отделении ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» проведено наблюдательное исследование, в которое включены 95 пациенток позднего репродуктивного периода в возрасте от 35 до 45 лет с сочетанной пролиферативной патологией матки, установленной по данным ультразвукового исследования, офисной гистероскопии и аспирационной биопсии эндометрия. При этом были использованы общепринятые ультразвуковые критерии **(табл. 2)**, рекомендуемые для скрининга заболеваний матки [1—3, 10, 11, 15—18].

По данным гистологического исследования у всех пациенток были признаки простой гиперплазии эндометрия.

Все пациентки были разделены на две группы: 1-я группа — основная — 50 женщин и 2-я — группа сравнения — 45 пациенток.

Для оценки эффективности и безопасности терапии пациенткам основной группы был назначен агонист ГнРГ (бусерелина ацетат 3,75 мг «Бусерелин-Депо») на 6 мес по схеме: 1-я инъекция на 2—5-й день менструального цикла внутримышечно, затем последующие инъекции каждый 28-й день цикла.

Группа сравнения (n=45) находилась под динамическим наблюдением без гормонального лечения, но с применением симптоматической терапии при необходимости: транексамовой кислоты в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Все диагностические процедуры выполнялись на первичном этапе постановки диагноза, а также в процессе лечения дважды с интервалом каждые 3 мес (характеристика больных представлена в **табл. 3, 4**).

Итоговые результаты были подведены по результатам 6-месячного контроля, так как этот период был оптимален для оценки эффективности и безопасности терапии. Во время контрольных визитов акцентировали внимание на динамических изменениях клинических симптомов, таких как интенсивность маточного кровотечения, выраженность болевого синдрома, общее самочувствие, которые соотносились с данными гинекологического осмотра и ультразвуковыми характеристиками. Для сравнительного анализа полученные данные вносились в таблицы, в которых отмечались переносимость лечения, данные лабораторного исследования и субъективное отношение пациентки к терапии. Статистическая обработка данных проводилась с учетом коэффициента t-критерия Стьюдента.

Таблица 2. **Ультразвуковые критерии сочетанной доброкачественной пролиферативной патологии матки**
Table 2. **Ultrasound criteria for combined benign proliferative uterine disorders**

Аденомиоз, диффузная форма, 4 стадии распространения в зависимости от глубины прорастания в миометрий		
1-я стадия	До 1 см ($^1/_3$ толщины миометрия)	
2-я стадия	До середины толщины миометрия ($^1/_2$ толщины миометрия)	
3-я стадия	До серозы (вся толщина миометрия)	
4-я стадия	Прорастание гетеротопиями всей толщины миометрия, включая серозную оболочку с вовлечением брюшины малого таза и смежных органов	
	Гиперплазия эндометрия	
5—7 мм	Ранняя пролиферативная фаза	
До 14—16 мм	Секреторная фаза	
	Лейомиома матки, классификация FIGO	Тип узла
Субмукозная	Узел на ножке полностью в полости матки	0
	<50% узла расположено интрамурально	1
	⩾50% узла расположено интрамурально	2
Другие	100% интрамурально, но контактирует с эндометрием	3
	Интрамуральный узел	4
	Субсерозный ⩾50% интрамуральный	5
	Субсерозный <50% интрамуральный	6
	Субсерозный на ножке	7
	Другие (например, шеечный узел, интралигаментарный)	8

Таблица 3. **Анамнестические данные и основные жалобы больных с сочетанной патологией матки (*n*=95)**
Table 3. **Past medical history and chief complaints of patients with combined uterine disorders (*n*=95)**

Показатель	1-я группа, бусерелин-депо 3,75 мг — 6 мес *n*=50 (53%)	2-я группа, симптоматическое лечение *n*=45 (47%)
Средний возраст, годы	37,2±3,1	35,1 ± 2,6
Бесплодие, абс. (%)	9 (9,5)	8 (8,4)
Аборты или другие внутриматочные вмешательства, абс. (%)	42 (44,2)	36 (37,8)
Есть роды в анамнезе (число пациенток), абс. (%)	41 (43,2)	37 (38,9)
Нарушение менструального цикла по типу гиперполименореи, абс. (%)	46 (48,4)	38 (40,1)
Слабость, быстрая утомляемость (анемия I—II степени тяжести), абс. (%)	31 (32,6)	29 (30,5)
Наличие сопутствующих эндокринопатий (число пациенток), абс. (%)	9 (9,5)	13 (13,7)
Болевой синдром, абс. (%)	39 (41,1)	35 (36,8)

Таблица 4. **Ультразвуковые диагностические критерии у больных с сочетанной патологией матки (*n*=95), абс. (%)**
Table 4. **Ultrasound diagnostic criteria in patients with combined uterine disorders (*n*=95), *n* (%)**

Характеристика	1-я группа, бусерелин-депо — 6 мес.	2-я группа, наблюдение, симптоматическое лечение
	n=50 (53)	*n*=45 (47)
Матка не увеличена	13 (3,2)	15 (15,8)
Увеличена — 6—7 нед	36 (37,9)	25 (26,3)
Увеличена — 10—12 нед	9 (9,5)	7 (7,4)
Бугристый контур матки	23 (24,2)	12 (12,6)
Ровный контур матки	35 (36,8%)	30 (31,6%)
Несколько узловых образований в миометрии	14 (14,7)	11 (11,6)
Единичный узел:	36 (37,9)	34 (35,8)
максимальный размер от 1,5 до 2,5 см	7 (7,4)	6 (6,3)
максимальный размер до 1,5	37 (38,9)	36 (37,9)
Миометрий неравномерно утолщен и диффузно неоднороден	50 (52,6)	45 (47,4)
Толщина эндометрия не соответствует фазе цикла	22 (23,2)	4 (9,5)
Эхоструктура эндометрия неоднородная	36 (37,9)	38 (40,1)
Есть признаки наружного эндометриоза	5 (5,3)	2 (2,1)

Результаты

Средний возраст больных составил 36,3±3,6 года. По данным гинекологического осмотра и ультразвукового исследования (УЗИ), более 70% больных имели увеличенные размеры матки, неоднородность, утолщение миометрия с узловыми включениями **(см. табл. 2)**.

Результаты терапии оценивались по контролю за основными симптомами болезни и данным УЗИ. В случаях положительного эффекта лекарственной терапии матка уменьшалась в размерах в среднем на 1—1,5 см (максимально на 4 см) и ее форма становилась грушевидной. В миометрии интенсивность гетерогенных включений снижалась, структура миометрия становилась более гомогенной. Измеряемый и вычисленный объем доминирующего узла по сравнению с исходным в большинстве наблюдений не изменялся, лишь у 11 (11,6%) женщин были отмечены значимые уменьшения объема доминирующих узлов. В целом положительная ультразвуковая динамика зафиксирована у 52 (54,7%) больных (всего было 95 пациенток).

В результате лечения у пациенток основной группы были достигнуты следующие положительные характеристики: снижение объема кровопотери во время менструации и изменение менструального цикла — у всех 50 (100%) больных; уменьшение или исчезновение болевого синдрома — у 49 (98%) пациенток; субъективное улучшение самочувствия — у 50 (100%) пациенток. Положительная динамика по данным УЗИ — у 49 (98%) пациенток. Результаты лечения представлены в **табл. 5**.

С учетом сравнительной характеристики групп лучшие объективные данные были получены при 6-месячном применении бусерелина ацетата в дозе 3,75 мг (бусерелин-депо). В этой группе, по данным ультразвукового исследования, матка уменьшилась в размерах, определялось линейное М-эхо, и уменьшились размеры узловых образований у 98% пациенток. Переносимость лечения была удовлетворительной, и отказа от терапии не зафиксировано. Субъективно улучшение самочувствия отметили 100% женщин в связи с уменьшением или исчезновением болевого синдрома и стойким снижением объема кровопотери. В группе сравнения, где проводилось лишь симптоматическое лечение из-за противопоказаний или отказа женщин от гормональной терапии, было достигнуто только лишь уменьшение болевых симптомов у 86,6% больных, что связано с применением НПВП. Субъективно улучшение самочувствия отметили 88,8% женщин, что было связано с отсутствием или снижением болевых ощущений и стойким снижением объема кровопотери во время менструации **(см. табл. 5)**. Положительная динамика по данным УЗИ достигнута всего лишь у 6,6% женщин по сравнению с основной группой (98%).

К сожалению, объективного улучшения состояния матки в этой группе не наблюдалось при наличии прогрессирования всех признаков болезни у 44,4% пациенток.

Обсуждение

В настоящее время применение нескольких диагностических характеристик и классификаций аденомиоза, миомы матки и гиперплазии эндометрия привело к большой статистической разнице при оценке сочетанной заболеваемости матки. Так, ультразвуковые признаки внутреннего эндометриоза наблюдаются у 10—60% женщин репродуктивного возраста, из них одна треть имеет дополнительно узловые образования в миометрии, что требует дифференциальной диагностики между лейомиомой и узловой формой аденомиоза [11]. По данным работ И.С. Сидоровой и соавт. [19], использующих морфологические характеристики диагноза, сочетание миомы матки с аденомиозом в клинике оперативной гинекологии встречается в 49% наблюдений. При этом дооперационные методы диагностики демонстрировали двойную патологию у 60% больных [20], а гипердиагностика сочетанных заболеваний матки была связана с параллельно развивающейся патологией эндометрия. Общие патогенетические механизмы развития гормонально-зависимых пролиферативных заболеваний связаны с ответом органов-мишеней на нарушения регуляции стероидных гормонов; дискоординацию функциональной активности эстрогенов, прогестерона и андрогенов [14]. Доказанными факторами риска развития пролиферативных заболеваний являются: относительная гиперэстрогения, связанная с изменением метаболизма стероидов, углеводного и жирового обмена, которые являются или генетически обусловленными, или возникшими под влиянием длительного неблагоприятного воздействия факторов внешней среды [12]. Особую роль отводят факторам воспаления, нарушениям в иммунной системе и травматизации базального слоя эндометрия.

При этом ни одна из существующих гипотез не дает полного понимания биологических основ развития сочетанной пролиферативной патологии матки. Выполненные работы носят дискуссионный характер, без концептуальной основательности, что приводит к авторским трактовкам как диагностических терминов, так и вариантов лечения, часто принципиально различных [21]. Возможно, поэтому в настоящее время ни одна из предложенных стратегий лечения эндометриоза не привела к полному излечению и не позволила избежать рецидивов заболевания.

***Таблица 5*. Динамика симптомов и ультразвуковых характеристик через 6 мес. лечения у пациенток обследованных групп, абс. (%)**

***Table 5*. Symptoms and ultrasound characteristics trends after 6 months of treatment in patients of the studied groups, *n* (%)**

Характеристика	1-я группа, бусерелин-депо — 6 мес, *n*=50	2-я группа, наблюдение, симптоматическое лечение, *n*=45	*p*
Достигнуто стойкое снижение кровопотери во время менструации	50 (100)	12 (26,6)	<0,05
Уменьшение или исчезновение болевого синдрома	49 (98)	39 (86,6)	>0,05
Субъективное улучшение самочувствия	50 (100)	40 (88,8)	>0,05
Положительная динамика по данным УЗИ	49 (98)	3 (6,6)	<0,05
Отсутствие динамики по данным УЗИ	0	22 (48,8)	<0,05
Отрицательная динамика по данным УЗИ	1 (2)	20 (44,4)	<0,05

Вследствие множественных полисистемных нарушений, лежащих в основе патогенеза болезни, лечение сочетанной патологии матки составляет довольно трудную задачу, практически всегда требуя индивидуального подбора терапии под многократным динамическим контролем, хотя четких ультразвуковых критериев медикаментозного эффекта до сих пор нет. Наиболее частыми и объективными изменениями при сочетанной патологии матки можно считать контурные аномалии границ разных тканей. В нашей работе мы показали хорошую переносимость и высокую эффективность агонистов ГнРГ у женщин репродуктивного возраста. Мы выбрали основные ультразвуковые признаки лечебного эффекта, такие как: гомогенность миометрия; четкие контуры миоматозного узла с усилением его эхогенности; уменьшение М-эха, его равномерность, четкость границы мио- и эндометрия. Эти признаки всегда коррелировали с данными снижения локального кровотока в измененных участках и, самое главное, с клиническим эффектом. В случаях отсутствия эффекта от лечения картина гетерогенного миометрия оставалась без динамики, границы оставались размытыми, размеры и эхогенность узлов или не изменялись, или узлы увеличивались. Таким образом, ультразвуковые характеристики позволяют контролировать динамические изменения, происходящие на фоне подобранной терапии, с учетом гормональной зависимости нескольких пролиферативных заболеваний матки [22].

Однако в группе сравнения отмечался неожиданно высокий уровень субъективной оценки больных, удовлетворенность лечением в группе симптоматической терапии при отсутствии ультразвуковых критериев улучшения состояния матки. Возможно, это связано с тем, что для больных с сочетанной патологией матки основными симптомами, ухудшающими качество жизни, являются обильные, длительные менструации с большой кровопотерей и цикличный болевой синдром. Как показывает практика, хороший, но кратковременный контроль за маточным кровотечением [21] можно обеспечить препаратом транексамовой кислоты, хорошо подавляющей фибринолиз. Однако в этом случае причина кровотечений не устраняется, а временный эффект откладывает патогенетическую терапию и приводит к прогрессированию болезни. Такую же опасность скрывает хороший эффект контроля за болевыми симптомами, достигнутый с помощью НПВП (диклофенак, индометацин, ибупрофен и др.) при присоединении еще и их опасных побочных влияний на кровь и слизистую оболочку желудка. Поэтому симптоматическую терапию можно применять крайне редко и кратковременно [13].

Заключение

У женщин с сочетанной пролиферативной патологией матки целесообразно применять длительные схемы гормональной терапии, подобранной индивидуально. Приоритетными препаратами как терапией первой линии при лечении таких больных являются агонисты ГнРГ с продолжительностью применения 6 мес. В качестве поддерживающей терапии следует рассматривать препараты, содержащие диеногест, назначаемые в «продленных режимах», а при гиперплазии эндометрия в сочетании с внутриматочной левоноргестрел-выделяющей системой, которые показали свою высокую эффективность и хорошую переносимость в ранее проведенных исследованиях [4]. Лечебные цели достигаются при проведении терапии не менее 6 мес, при этом у женщин молодого и среднего репродуктивного возраста лучше отдать предпочтение сочетанию эстрадиола валерата и диеногеста (Клайра), а для более старшего поколения больных использовать один диеногест. Ультразвуковое исследование может являться хорошим методом объективизации оценки эффекта такого лечения.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Балан В.Е., Тихомирова Е.В.

Сбор и обработка материала — Тихомирова Е.В., Кручинина Е.В., Титченко Ю.П., Капитанова О.В.

Статистическая обработка — Кручинина Е.В., Титченко Ю.П., Ловыгина Т.В.

Написание текста — Балан В.Е., Тихомирова Е.В., Кручинина Е.В., Капитанова О.В.

Редактирование — Кручинина Е.В., Титченко Ю.П., Ловыгина Т.В.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Participation of authors:

Concept and design of the study — Balan V.E Tikhomirova E.V.

Data collection and processing — Tikhomirova E.V. Kruchinina E.V. Titchenko Yu.P., Kapitanova O.V.

Statistical processing of the data — Kruchinina E.V. Titchenko Yu.P. Lovygina T.V.

Text writing — Balan V.E., Tikhomirova E.V., Kruchinina E.V., Kapitanova O.V.

Editing — Kruchinina E.V., Titchenko Yu.P., Lovygina T.V.

Authors declare lack of the conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. International Classification of Diseases 10th Revision, World Health Organization; 2010. Accessed June 1, 2018. https://www.cdc.gov/nchs/icd/icd10cm.htm
2. WHO Classification of Tumours of female reproductive Organs 4th ed. Lyon: WHO Press. 2014.
3. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143:3:393-408. https://doi.org/10.1002/ijgo.12666
4. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. *Преимущество бусерелина в терапии миомы матки*. Сборник статей №2 «Опыт применения бусерелина в гинекологической практике». М.: Фарм-Синтез. 2003; 4-14, 24-29.
Tikhomirov AL, Lubnin DM. *The advantage of buserelin in the treatment of uterine fibroids*. Collection of articles No. 2 «Experience of using buserelin in gynecological practice». M.: Farm-Sintez; 2003; 4-14, 24-29. (In Russ.).
5. Антоненко М.В., Сапрыкина О.А. Использование агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов в терапии эндометрио-

за. Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и гинекология*. 2012;1:34-35.
Antonenko MV, Saprykina OA. The use of gonadotropic releasing hormone agonists in the treatment of endometriosis. Effective pharmacotherapy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012;1:34-35. (In Russ.).

6. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Патогенетическое обоснование применения агонистов ГнРГ в терапии сочетанной гинекологической патологии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2006;5:1:82-87.
Tikhomirov AL, Lubnin DM. Pathogenetic rationale for the use of GnRH agonists in the treatment of concomitant gynecological pathology. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2006;5:1:82-87. (In Russ.).
7. Каминский В.В., Прокопович Е.В. Клинический опыт применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов в лечении лейомиомы матки с сопутствующей гинекологической патологией. *Здоровье женщины*. 2018;10:22-25.
Kaminskii VV, Prokopovich EV. Clinical experience with the use of gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of uterine leiomyoma with concomitant gynecological pathology. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2018;10:22-25. (In Russ.).
https://doi.org/10.15574/HW.2018.136.22
8. Taniguchi F, Higaki H, Azuma Y, Deura I, Iwabe T, Harada T, Terakawa N. Gonadotropin-releasing hormone analogues reduce the proliferation of endometrial stromal cells but not endometriotic cells. *Gynecol Obstet Invest*. 2013;75:1:9-15.
9. Varma R, Soneja H, Bhatia K, Ganesan R, Rollason T, Clark TJ, Gupta JK. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterinesystem (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia-along-term follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;139:169-175.
10. *Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия)*. Клинические рекомендации по ведению больных. Под ред. Адамян Л.В. М. 2015.
Combined benign tumors and hyperplastic processes of the uterus (myoma, adenomyosis, endometrial hyperplasia). Clinical guidelines for the management of patients. Ed. Adamyan L.V. M. 2015. (In Russ.).
11. *Эндометриозы*. Руководство для врачей. Под ред. Адамян Л.В., Кулакова В.И., Андреевой Е.Н. М.: Медицина; 2006.
Endometriosis. A Guide for Physicians. Ed. Adamyan L.V., Kulakova V.I., Andreeva E.H. M.: Medicine; 2006. (In Russ.).
12. *Миома матки*. Клинические рекомендации. Российское общество акушеров и гинекологов. М. 2020.
Myoma of the uterus. Clinical guidelines. Rossiiskoe obshchestvo akusherov i ginekologov. M. 2020. (In Russ.).
13. *Гиперплазия эндометрия*. Клинические рекомендации. Российское общество акушеров и гинекологов. М. 2021.
Endometrial hyperplasia. Clinical guidelines. Rossiiskoe obshchestvo akusherov i ginekologov. M. 2021. (In Russ.).
14. Смирнова М.Ю., Джемлиханова Л.Х., Клещев М.А., Костючек И.Н., Ниаури Д.А., Кветной И.М. Иммуногистохимические особенности экспрессии сигнальных молекул в миометрии и эндометрии больных с сочетанными гиперпластическими процессами. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация*. 2011;4-1:11-18.
Smirnova MYu, Dzhemlikhanova LKh, Kleshchev MA, Kostyuchek IN, Niauri DA, Kvetnoi IM. Immunohistochemical features of the expression of signaling molecules in the myometrium and endometrium of patients with combined hyperplastic processes. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Meditsina. Farmatsiya*. 2011;4-1:11-18. (In Russ.).
15. Озерская И.А. *Эхография в гинекологии*. М.: Видар; 2020; 564.
Ozerskaya I.A. *Echography in gynecology*. M.: Vidar; 2020; 564. (In Russ.).
16. Management of Endometrial Hyperplasia. Green-top Guideline No. XX (Joint with the British Society for Gynaecological Endoscopy), April 2015.
https://www.rcog.org.uk/
17. HKCOG GUIDELINES NUMBER 16 (September 2015) Guidelines on Clinical Management of Endometrial Hyperplasia.
https://ru.scribd.com/document/402962993/Guidelines-on-Clinical-Management-of-Endometrial-Hyperplasia
18. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding: Malcolm G. Munro, Hilary O.D. Crithcley, Ian S. Fraser, for the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;113:1:1-2.
https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2011.01.001
19. Сидорова И.С., Шешукова Н.А., Федотова А.С. Современный взгляд на проблему гиперпластических процессов в эндометрии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2008;8:5:19-22.
Sidorova IS, Sheshukova NA, Fedotova AS. A modern view on the problem of hyperplastic processes in the endometrium. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2008;8:5:19-22. (In Russ.).
20. Agorastos T, Bontis J, Vakiani A. Treatment of endometrial hyperplasias with gonadotropin-releasing hormone agonists: pathological, clinical, morphometric, and DNA-cytometric data. *Gynec Oncol*. 1997;65:102-114.
21. Хасханова Л.Х., Пиддубный М.И., Ордиянц И.М., Пласкина Н.Д., Погасов А.Г., Золичев Г.Е. Силенко С.Г. Применение бусерелина в лечении сочетанной патологии органов репродуктивной системы. *Вестник РУДН*. 2002;1:225-227.
Khaskhanova LKh, Piddubnyi MI, Ordiyants IM, Plaskina ND, Pogasov AG, Zolichev GE, Silenko SG. The use of buserelin in the treatment of combined pathology of the organs of the reproductive system. *Vestnik RUDN*. 2002;1:225-227. (In Russ.).
22. Бабурин Д.В., Унанян А.Л., Сидорова И.С., Кудрина Е.А., Ищенко А.И. Гиперпластические процессы эндометрия у женщин пременопаузального возраста: вопросы патогенеза и тактики лечения. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2017;4:4:203-207.
Baburin DV, Unanyan AL, Sidorova IS, Kudrina EA, Ishchenko AI. Endometrial hyperplastic processes in premenopausal women: questions of pathogenesis and treatment tactics. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2017;4:4:203-207. (In Russ.).
https://doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-4-201-207

Поступила 05.08.2021
Received 05.08.2021
Принята к печати 20.08.2021
Accepted 20.08.2021