

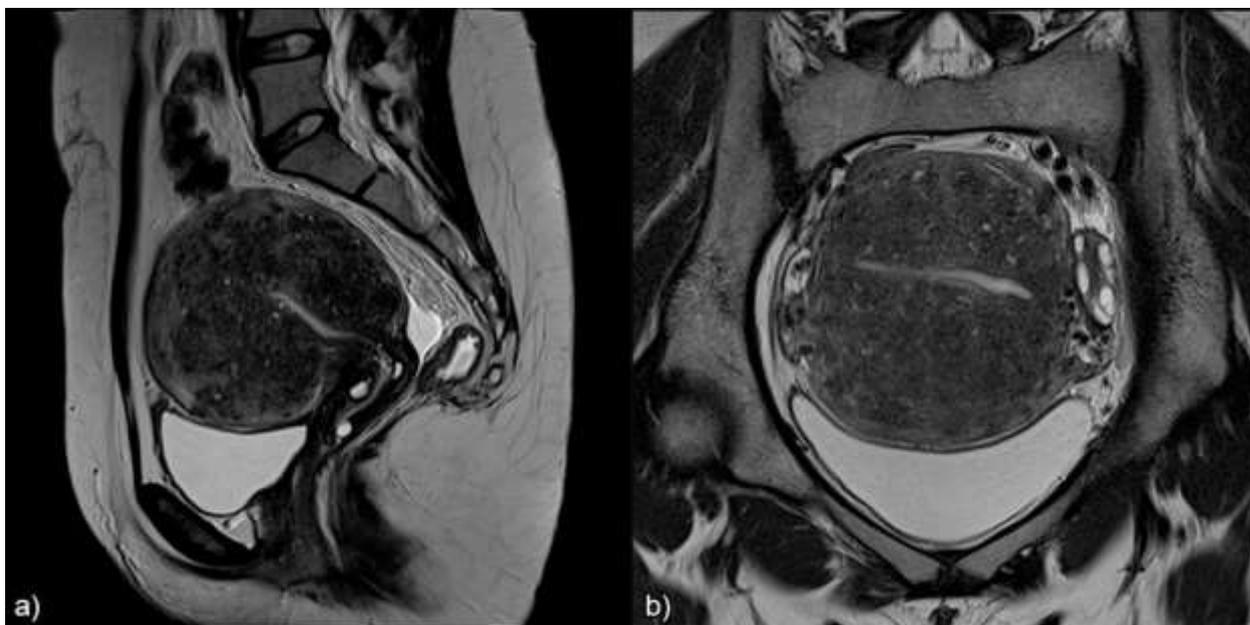
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

**ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»**

А.С. Подгорная, Т.С. Дивакова, А.Ю. Захарко, О.В. Мурашко,
Л.П. Коршунова, А.В. Узлова

**ЭНДОМЕТРИОЗ МАТКИ:
КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ
ПОСОБИЕ**

для слушателей переподготовки по специальности «Акушерство и гинекология», для слушателей повышения квалификации из числа врачей-акушеров-гинекологов, врачей общей практики, врачей-терапевтов, врачей-эндокринологов



Гомель, 2020

УДК 618.145-071-08(075.8)

Авторы:

А.С. Подгорная, кандидат медицинских наук, врач-акушер-гинеколог (заведующий отделением) ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»;

Т.С. Дивакова, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФПКиПК УО «Витебский государственный ордена дружбы народов медицинский университет»;

А.Ю. Захарко, кандидат медицинских наук, врач-акушер-гинеколог ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»;

О.В. Мурашко, кандидат медицинских наук, врач-акушер-гинеколог ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»;

Л.П. Коршунова, врач-акушер-гинеколог ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»;

А.В. Узлова, врач-акушер-гинеколог ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»

Рецензенты:

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом ФПКиП УО «Гомельский государственный медицинский университет», (протокол № 13 от 12.11.2020);

Л.А. Мартинчик, врач-акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, заведующий отделением гинекологии УЗ «Гомельская городская клиническая больница №3»;

А.С. Подгорная, Эндометриоз матки клиника, диагностика, лечение / А.С. Подгорная, Т.С. Дивакова, А.Ю. Захарко, О.В. Мурашко, Л.П. Коршунова, А.В. Узлова – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2020.– 29с.

Пособие включает обобщенные данные о клинике, диагностике и методах лечения при гиперпролактинемии. Сформулированы показания к медикаментозному, оперативному и лучевому лечению при синдроме гиперпролактинемии. Предложен алгоритм ведения беременности при пролактиномах. Пособие предназначено для врачей общей практики, врачей-терапевтов, врачей-эндокринологов, акушеров-акушеров-гинекологов поликлиник и стационаров.

Рекомендовано к изданию на заседании Ученого совета ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» протокол № 14 от 23 ноября 2020

УДК 618.145-071-08(075.8)

Содержание

Список условных сокращений	4
Введение	5
Этиология и патогенез	5
Классификация	6
Диагностика	7
Клиника	13
Аномальные маточные кровотечения	13
Болевой синдром	17
Лечение	18
Литература	27

Список условных сокращений

аГнРГ	–	агонисты гонадотропин-рилизинг гормона
АМК	–	аномальные маточные кровотечения
ГРАЭ	–	гистерорезектоскопическая абляция эндометрия
КОК	–	комбинированные оральные контрацептивы
ЛНГ-	–	левоноргестрелсодержащая внутриматочная система
ВМС		
МРТ	–	магнитно-резонансная томография
СМРП	–	селективные модуляторы рецепторов прогестерона
УЗИ	–	ультразвуковое исследование

По определению ВОЗ эндометриоз - дисгормональный, иммунозависимый и генетически обусловленный патологический процесс, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, морфологически и функционально схожей с эндометрием.

Эндометриоз поражает 5-12% женской популяции. В структуре генитального эндометриоза особое место отводится эндометриозу матки (аденомиозу), частота встречаемости которого достигает 70-90% среди всех случаев заболевания. Около 20% случаев аденомиоза приходится на женщин в возрасте до 40 лет, остальные 80% диагностируют в позднем репродуктивном возрасте [1, 2, 7].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Существует множество гипотез, пытающихся объяснить патогенез аденомиоза. Болезнь может проявиться повреждением какой-либо одной зоны, либо комбинированным повреждением, включающим как поражение внутреннего миометрия (субэндометриальной зоны), среднего и наружного миометрия, смежного с серозной оболочкой матки. Эти изменения могут носить очаговый и диффузный характер [3, 4, 12]. Различные проявления заболевания могут отражать различные патогенетические механизмы:

1 – поражение внутреннего миометрия может происходить из-за «вторжения» эндометрия в субэндометриальную зону;

2 – поражение наружного миометрия может быть связано с наличием остатков Мюллерова протока и плюрипотентных клеток, превращающихся в локализованные участки аденомиоза.

Субэндометриальная зона - слой миометрия, прилежащий к эндометрию величиной до 5 мм (возрастные изменения до 8 мм). Согласно распространенной теории развитие заболевания происходит во время менструации на фоне процессов регенерации и реэпителизации эндометрия. В

этот момент может произойти внедрение клеток эндометрия в переходную зону, имеющую структурные и функциональные различия по сравнению с остальным миометрием. Этот процесс может быть активизирован при дискоординированных сокращениях переходной зоны. Увеличение субэндометриальной зоны более 12 мм по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) является характерным признаком эндометриоза матки. У пациента с аденомиозом может быть реализовано несколько механизмов его развития.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра существует рубрика, классифицирующая аденомиоз — N 80.0 эндометриоз матки [10].

Современные классификационные системы основаны на двух категориях: данных патогистологического исследования и системах визуализации (УЗИ, МРТ).

В зависимости от степени распространения внутреннего эндометриоза по данным гистологического заключения выделяют следующие **стадии процесса** [11]:

стадия I – патологический процесс ограничен подслизистой оболочкой тела матки;

стадия II – патологический процесс переходит на мышечные слои;

стадия III – распространение патологического процесса на всю толщу мышечной оболочки матки до ее серозного покрова;

стадия IV – вовлечение в патологический процесс, помимо матки, париетальной брюшины малого таза и соседних органов.

Формы заболевания: диффузная, очаговая, узловая.

Рисунок – 1. Формы эндометриоза матки



ДИАГНОСТИКА

1. Клиническая картина;
2. Инструментальные методы: ультразвуковое исследование (УЗИ), МРТ, гистероскопия;
3. Гистологическое исследование

Визуализация предусматривает использование ультразвукового исследования и МРТ.

Ультразвуковое исследование является наиболее доступным и неинвазивным методом исследования. При этом велика вероятность гипо- и гипердиагностики эндометриоза матки, так как играет роль класс ультразвукового аппарата, опыт исследователя и выраженность патологического процесса [1, 5, 14]. В систематическом обзоре и метаанализе, проведенном в Национальном институте исследований в области здравоохранения Великобритании (National Institute for Health Research), суммарная оценка чувствительности ультразвукового исследования составила 82,5%, а суммарная оценка специфичности — 84,6% [15]. Точность ультразвуковой диагностики аденомиоза возрастает с увеличением степени распространенности данного патологического процесса (таблица 1).

Таблица 1. – Ультразвуковые признаки аденомиоза

Стадия	Ультразвуковые признаки аденомиоза
1	Образование небольших анэхогенных трубчатых структур, идущих от эндометрия к миометрию, появление в области базального слоя гипо- и анэхогенных включений круглой или овальной формы около 1-2 мм, зазубренность и изрезанность базального слоя эндометрия появление в субэндометриальной зоне участков повышенной эхогенности до 3 мм. Толщина стенки матки при аденомиозе 1 степени близка к норме
2	Увеличение толщины стенок матки больше нормы, асимметричное утолщение стенок матки на 0,4 и более см, появление в зоне повышенной эхогенности округлых анэхогенных образований и жидкостных полостей 2-5 мм. Толщина матки увеличена у половины пациентов.
3	Увеличение матки в основном в передне-заднем размере, преимущественное увеличение одной из стенок матки, появление в области патологического образования множественных средней и низкой эхогенности близко расположенных полос, ориентированных перпендикулярно области сканирования. Толщина стенок матки увеличена у всех пациенток (рисунок 2,3).
4	Все вышеперечисленные признаки + распространение за пределы матки

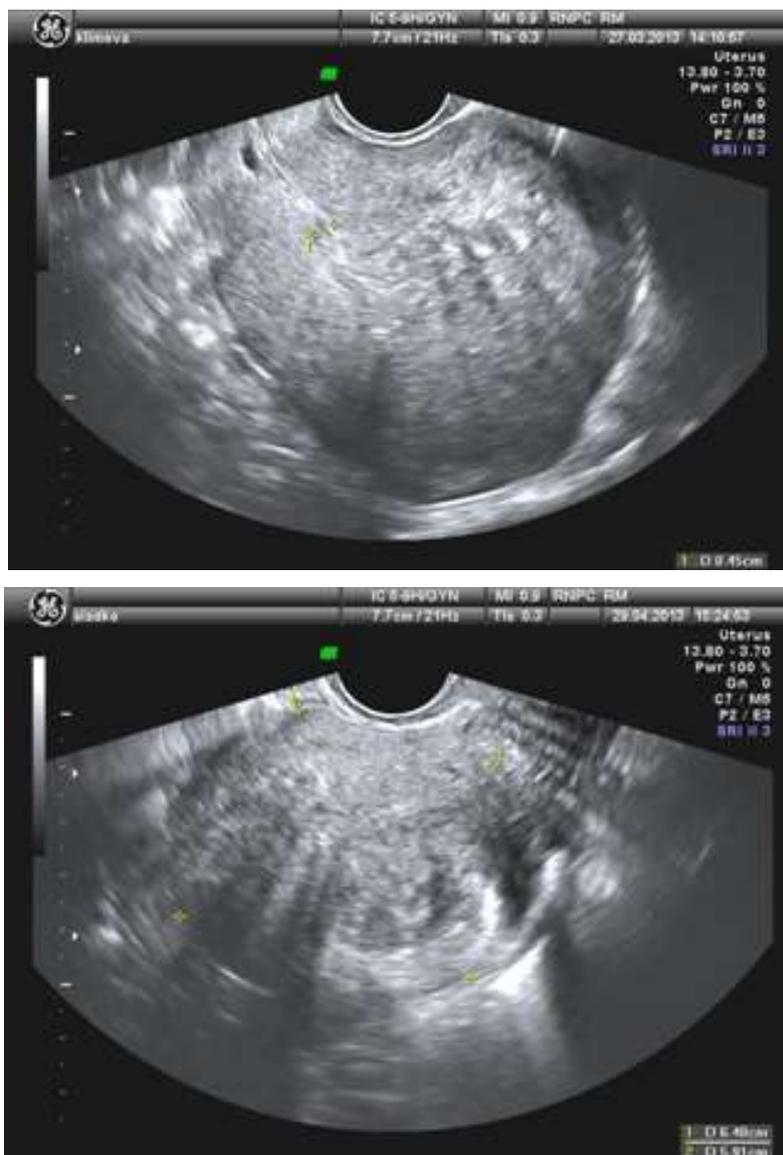


Рисунок 2, 3. —Эхогенные зоны повышенной эхогенности (эхогенные очаги, узлы, полосы) с анэхогенными образованиями до 2–5 мм, гипо- и анэхогенными структурами 1–2 мм в базальном слое и субэндометриальной зоне

На современном этапе наибольшее признание в диагностике аденомиоза получила МРТ, диагностическая ценность которой превышает 90% [15].

Расширение возможностей МРТ с высокой пространственной и контрастной разрешающей способностью позволило изучить зональную анатомию матки. Выявлена область во внутреннем слое миометрия с отчетливой плотностью сигнала на T2-взвешенных изображениях, получившая множество определений: «промежуточная зона», «архимиометрий», «внутренний миометрий», «переходная зона», «субэндометриальный

миометрий». Эта промежуточная, или переходная, зона представляет собой базальный слой миометрия, состоящий из продольно расположенных гладкомышечных волокон, толщина которого у женщин репродуктивного возраста не превышает 8 мм.

Гомогенное утолщение «переходной зоны» является стандартным показателем в диагностике аденомиоза. Прогностическими признаками гистологически подтвержденного аденомиоза являются: толщина «переходной зоны» 12 мм с геморрагическими включениями, имеющими высокую интенсивность МР-сигнала; локальное утолщение «переходной зоны» или появление на T2-взвешенном изображении узелков миометрия с низкой интенсивностью сигнала [14]. В своем исследовании С. Reinhold (1999) и соавт. [15] пришли к выводу, что аденомиоз может быть с высокой степенью точности диагностирован при толщине переходной зоны 12 мм и более. Толщина переходной зоны 8 мм и менее обычно исключает эндометриоз матки (таблица 2).

Таблица 2. – Степени распространения аденомиоза при МРТ

Степень	Характеристика процесса
1	Переходная зона неравномерно утолщена на 0,5–0,6 см и более; наличие трубчатых структур, тянущихся к миометрию; «зазубренность» переходной зоны; наличие мелких, гетерогенных кистозных включений в переходной зоне, а также выявление в миометрии аналогичных эндометриоидной ткани мелких, неравномерно расположенных очагов, мелких кист или зон неоднородной структуры без четких контуров.
2	Увеличение передне-заднего размера матки; асимметричное утолщение одной из стенок матки более чем на 0,5 см; утолщение переходной зоны за счет пенетрации базального слоя эндометрия; усиление степени неоднородности переходно-соединительной зоны за счет увеличения количества и размеров гетерогенных и

	кистозных включений; рост количества и размеров гетерогенных образований миометрия с формированием кистозных полостей более 0,2 см.
3	Тело матки еще больше увеличивается; эндометрий пенетрирует практически всю толщу миометрия, усиливается гетерогенность структуры в зоне эндометриодных гетеротопий миометрия с очагами и участками неоднородного сигнала, с формированием множественных мелких кистозных включений и полостей с геморрагическим компонентом или признаками обызвествления сгустков крови.
4	Выраженный спаечный процесс, за счет вовлечения в патологический процесс париетальной брюшины малого таза и соседних органов. При этом контуры матки неровные и бугристые за счет ее деформации эндометриодными гетеротопиями, представленными очагами различной интенсивности МР-сигнала.



Расширение «переходной зоны» миометрия с нечетким контуром (стрелка)

Рисунок 4. — Сагитальное T2-взвешенное изображение малого таза

Kishi Y с соавт. было выделено 4 типа аденомиоза в зависимости от данных МРТ:

1. Подтип I (внутренний) аденомиоз развивается в непосредственной связи с субэндометриальной зоной и является классическим типом и может быть объяснен прямой инвазией эндометрия в миометрий. Предшествующие хирургические вмешательства и роды являются предрасполагающими факторами в развитии заболевания. Однако, по данным авторов, ряд пациенток не имели внутриматочных вмешательств и родов.

2. Подтип II (наружный) аденомиоз локализовался в наружном слое миометрия и часто встречался у пациенток с наружным перитонеальным эндометриозом, ректовагинальным эндометриозом и предположительно является результатом прямого и непрямого воспалительного воздействия со стороны тазового эндометриоза. Наличие такой локализации трудно объяснить с точки зрения эндометриальной инвазии, при этом переходная зона сохранялась неповрежденной без aberrаций, а здоровые мышечные структуры присутствовали между аденомиозом и соединительной зоной.

3. Подтип III (интрамуральная) группа аденомиоза была составлена из тех пациентов, у которых МР-аденомиоз протекал изолированно, без какой-либо связи с функциональной зоной или серозной оболочкой.

4. Больные, которые ранее не имели четких критериев классификации (т.е. локализация очага МРТ была нечеткой и неопределенной), были отнесены к подтипу IV (неопределенный) аденомиоз [16, 17].

Гистероскопия является методом прямой визуализации полостной патологии и облегчает проведение прямой биопсии. Гистероскопия может выполняться в амбулаторных условиях с/или без анестезии или в операционной под местной или общей анестезией. Характерными признаками аденомиоза являются: деформация полости матки, неровность, шероховатость стенок, рельеф, ригидность при дилатировании перфузионной средой.



Рисунок 5. – Гистероскопическая картина аденомиоза

КЛИНИКА

1. Бессимптомное течение.
2. Аномальные маточные кровотечения (АМК) различного типа.
3. Боли (дисменорея, диспареуния, хроническая тазовая боль).
4. Бесплодие.

АНОМАЛЬНЫЕ МАТОЧНЫЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ

Номенклатурная система параметров нормального менструального цикла и типов АМК (FIGO – АМК 1, 2011) (таблица 3) [2, 3, 4].

Таблица 3. – Характеристики менструального цикла

Характеристика	Терминология	Описание
Объем кровопотери (норма 5-80 мл)	Тяжелые менструальные кровотечения	Чрезмерная менструальная кровопотеря, влияющая на физическое состояние женщины, эмоциональные, социальные и материальные условия жизни. Может быть самостоятельной или сочетаться с другими симптомами
Регулярность (норма – вариабельность)	Нерегулярные менструальные кровотечения	Кровотечения разного диапазона длительности, включающего интервалы без кровотечения более 20 дней в течение

цикла $\pm < 9$ дней)		одного 90—дневного периода.
	Отсутствие менструальных кровотечений (аменорея)	Отсутствие кровотечения в течение 90-дневного периода
Частота (норма 24-38 дней)	Редкие менструальные кровотечения	Интервал между кровотечениями >38 дней (1 или 2 кровотечения за 90 дней)
	Частые менструальные кровотечения	Интервал между кровотечениями < 24 дней (более 4 кровотечений за 90 дней)
Длительность (норма – 3-8 дней)	Длительные менструальные кровотечения	Длительность менструального кровотечения превышает 8 дней
	Укороченные кровотечения	Менструальное кровотечение длится менее 3 дней
Нерегулярные менструальные кровотечения	Межменструальные	Нерегулярные эпизоды кровотечения, часто легкие и короткие, возникающие между периодами нормального менструального кровотечения
	Посткоитальные	Кровотечение после полового акта
	Пременструальные и постменструальные кровянистые выделения.	Кровотечения, которые могут быть регулярными и возникать в течение одного или более дней до или после менструального кровотечения
Кровотечение вне репродуктивного возраста	Постменопаузальное	Кровотечение, возникающее позже, чем через год после менопаузы
	Преждевременное до начала менструации	Кровотечение до 9 лет
Острое или хроническое АМК	Острое	Кровотечение у небеременной женщины репродуктивного возраста, объем которого требует немедленного вмешательства с целью предотвращения дальнейшей потери крови
	Хроническое	Кровотечение аномальной продолжительности, объема и/или частоты в течение большей части последних 6 месяцев

В 2011 г. экспертная группа FIGO предложила достаточно простую классификационную систему PALM-COEIN, выделяющую две основные группы АМК, связанные и не связанные с органической патологией матки (рисунок 6) [6]. Первая группа (PALM) включает четыре категории нарушений, определяемых при использовании визуальных методов диагностики: полип, аденомиоз, лейомиома и малигнизация/гиперплазия, вторая группа (COEIN) также включает четыре категории нарушений, обусловленных коагулопатией, овуляторной дисфункцией, эндометриальными изменениями функционального характера или ятрогенными, а также категорию, включающую пока не классифицированные нарушения [9].



Рисунок 6. - Классификационная система PALM-COEIN

Система была одобрена Исполнительным комитетом организации как «Классификационная система FIGO причин аномальных маточных кровотечений у небеременных женщин репродуктивного возраста (PALM-COEIN)».

Полный комплекс обследований конкретной пациентки поможет выявить одну или несколько потенциальных причин АМК или факторов, которые вносят дополнительный вклад в их развитие. Данная система была разработана

таким образом, чтобы включать все выявленные категории в характеристику причин АМК у конкретной женщины.

На практике, если у пациентки, например, выявлены нарушение овуляции и лейомиома (например, субмукозная) и нет никаких других нарушений, она может быть отнесена к следующей категории: АМК P₀ A₀ L₁(SM) M₀ – C₀ O₁ E₀ I₀ N₀. Варианты классификации представлены на рисунке 7.

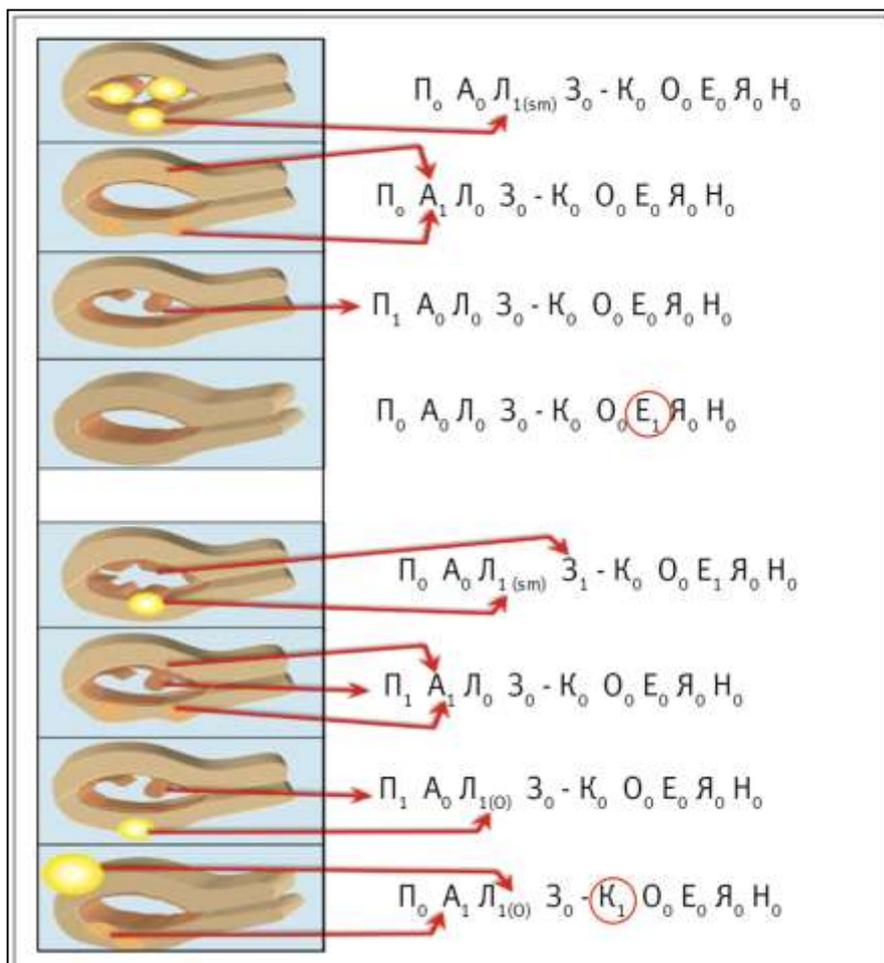


Рисунок 7. – Варианты классификации по системе PALM-COEIN

Тяжелое менструальное кровотечение является наиболее распространенной жалобой при АМК. Для объективизации обильности маточных кровотечений разработаны визуальные аналоговые шкалы. Пациентам в течение 2-х циклов предлагают заполнять таблицу, где по

горизонтали проставлены дни цикла, а по вертикали аналоги промокания санитарного материала. В клетки вносится количество используемого материала в день и далее количество суммируется и выражается в баллах: 1, 5 и 20 баллов для прокладок (в зависимости от степени промокания) и 1, 5 и 10 баллов для тампонов [12].

Прокладка	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
Сгустки крови								
Тампон	1	2	3	4	5	6	7	8
								
								
								
Сгустки крови								

Рисунок 8. — Визуальная система оценки кровопотери (С. А. Janssen, 1995)

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

Ведущей жалобой при аденомиозе наряду с обильными менструациями является болевой синдром, поскольку существует четкая координация висцеральных функций органов малого таза и висцеральные ноцирецепторы активно реагируют на растяжение, ишемию, воспаление. Выраженная дисменорея вследствие гиперактивности переходной зоны миометрия, характерна для аденомиоза и для гиперплазии, особенно осложненной обильными маточными кровотечениями. Интенсивность и «тяжесть» боли можно оценить по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Этот метод субъективной оценки боли заключается в том, что пациента просят отметить на неградуированной линии длиной 10 см точку, которая соответствует степени выраженности боли. Левая граница линии соответствует определению «боли

нет», правая - «худшая боль, какую можно себе представить». С обратной стороны линейки нанесены сантиметровые деления, по которым судят о полученных значениях. [12].

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение аденомиоза предусматривает лекарственную терапию, хирургические методы лечения (абляция эндометрия, миометрэктомия, миолиз, эмболизация маточных артерий, гистерэктомия), а также технологию MRgFUS [8,13,18,19].

Основные группы препаратов, применяемых для медикаментозной терапии аденомиоза (таблица 4):

1. Прогестины
2. Левоноргестрелсодержащая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС)
3. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ)
4. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК)
5. Даназол
6. Селективные модуляторы рецепторов прогестерона (СМРП)
7. Ингибиторы ароматазы.

Таблица 4. – Показания к применению препаратов согласно инструкции

Лечение	КОК	аГнРГ	Диеногест	Улипристала ацетат	ЛНГ-ВМС	Мифепристон
Эндометриоз	-	+	+	-	-	-
Гиперплазия эндометрия	-	+	-	-	-	-
Миома матки	-	+	-	+	-	+
Женское бесплодие	-	+	-	-	-	-

Прогестины

Действие прогестинов связано с децидуализацией и последующей атрофией эндометриальной ткани. Существуют лишь ограниченные доказательства в пользу использования прогестерона при аденомиозе, ассоциированного с болью, и рандомизированные клинические исследования, посвященные качеству жизни, которые показали высокую частоту отмены препарата [22]. Ретроспективное исследование показало, что выраженное облегчение от ассоциированной с аденомиозом меноррагии и боли может быть получено при использовании норэтиндрона ацетата [22]. В проспективном клиническом исследовании сравнивалась эффективность перорального диеногеста (82 мг/сут перорально) по сравнению с инъекциями трипторелина ацетата (3,75 мг/4 недели подкожно) для лечения пременопаузальной меноррагии и тазовой боли у женщин с аденомиозом. Значительное уменьшение тазовой боли после 16 недель лечения было получено в обеих группах, демонстрируя эквивалентность диеногеста по отношению к ацетату трипторелина. Ацетат трипторелина был более эффективен в купировании меноррагии и уменьшении объема матки. Недостатком прогестинотерапии является снижение либидо примерно у одной пятой женщин, и ациклические кровотечения.

ЛНГ-ВМС

ЛНГ-ВМС высвобождает 20 мг левоноргестрела в день и является эффективным средством лечения аденомиоза. Использование ЛНГ-ВМС связано с децидуализацией эндометрия и уменьшением кровотечения, а также, как считается, действует непосредственно на аденомиотические отложения, подавляя рецепторы эстрогена. Это уменьшает размер очагов, улучшает сократительную способность матки для снижения кровопотери и улучшает дисменорею, уменьшая выработку простагландина в эндометрии и вызывая аменорею [11, 13]. Доказано, что преимущества ЛНГ-ВМС, особенно его влияние на дисменорею, эффективны против аденомиоза во многих

клинических испытаниях. ЛНГ-ВМС, у пациентов с клиническим диагнозом аденомиоза, был эффективен для уменьшения объема матки, улучшения васкуляризации и ослаблением симптомов. Эффективность действия ЛНГ-ВМС на объем матки может начать снижаться через два года после введения [13]. Sheng et al. оценивали эффективность ЛНГ-ВМС после применения в течение 36 месяцев у 94 женщин с дисменореей средней и тяжелой степени, связанной с аденомиозом. Уровень боли, измеренный с использованием визуальной аналоговой шкалы, снизился со среднего базового показателя $77,9 \pm 14,7$ до $11,8 \pm 11,8$, при этом 25% пациентов сообщили об аменорее. Объем матки значительно снизился, как и уровни СА-125. Общий уровень удовлетворенности пациентов лечением составил 72,5%. Эффективность ЛНГ-ВМС для уменьшения объема матки и снижения толщины «переходной» зоны в случаях аденомиоза является спорной. Наиболее распространенными побочными эффектами использования ЛНГ-ВМС были длительные мажущие выделения из влагалища, экспульсия спирали.

аГнРГ

аГнРГ работают, временно «выключая» яичники. Гипогонадические побочные эффекты: вазомоторный синдром, атрофия гениталий, нестабильность настроения, негативное влияние на плотность костной ткани и сердечно-сосудистую систему, что можно устранить с помощью add back терапии [18]. аГнРГ эффективны против боли, связанной с аденомиозом, и, способствуют увеличению числа беременностей и родов. Однако длительная терапия агонистами ГнРГ нецелесообразна из-за побочных эффектов, связанных с гипоэстрогенным состоянием, наиболее серьезным из которых является потеря костной массы. Следовательно, терапия аГнРГ в сочетании с add back терапией должна использоваться только у женщин, не реагирующих на другие лекарства.

КОК

КОК используются при аденомиозе с целью снижения менструальной кровопотери и дисменореи, инициируя псевдогестагенный статус, приводящий

к псевдодецидуализации и атрофии эндометрия. Монофазные низкодозированные КОК продемонстрировали безопасность, хорошую эффективность, высокую приемлемость с невысокой ценой. Пролонгированное использование позволяет у 2\3 женщин с симптомным аденомиозом добиться успеха в лечении маточных кровотечений и боли. Назначение препаратов сопряжено с риском венозной тромбоэмболии.

Даназол

Обладает сильными антигонадотропными свойствами и широко используется для лечения аденомиоза и АМК [21]. Даназол может воздействовать непосредственно на эндометриальную ткань *in vitro*, подавляя синтез ДНК и вызывая апоптоз. Опыт применения системной даназол-терапии у пациентов с аденомиозом ограничен, что связано с неблагоприятным профилем воздействия препарата, который включает увеличение веса, мышечные спазмы, уменьшение размера груди, акне, гирсутизм, жирную кожу, снижение уровня липопротеинов высокой плотности, повышение уровня ферментов печени, приливы, изменения настроения, депрессию и снижение тембра голоса. После системного лечения даназолом количество рецепторов эстрогена уменьшается, что может способствовать уменьшению размера матки и симптомов заболевания. [19].

СМРП

СМРП определяются как новый класс лигандов рецепторов прогестерона, которые проявляют как агонистическую, так и антагонистическую активность прогестерона. В отсутствие прогестерона СМРП действуют как слабые прогестины. В присутствии прогестерона они могут также проявлять слабые антипрогестагенные свойства в некоторых тканях, особенно в эндометрии. Это свойство обосновывает их использование при лечении миом и эндометриоза [22]. Только два препарата в настоящее время одобрены для гинекологического использования. Мифепристон одобрен для прерывания беременности, раскрытия шейки матки и прерывания беременности во втором триместре беременности. Улипристала ацетат одобрен для предоперационного лечения

миомы матки. Небольшое количество клинических исследований продемонстрировало, что СМРП имеют потенциал в лечении аденомиоза. Показано, что мифепристон в дозе 50 мг в день уменьшает боль и вызывает регресс эндометриозных имплантатов. Также имеются сведения, что азоксиприл и ацетат телалпристона снимают боль, связанную с аденомиозом. Тем не менее, СМРП требуют дальнейших исследований для оценки их долгосрочных эффектов и их клинического использования у пациентов с аденомиозом.

Ингибиторы ароматазы

Ароматаза является ключевым ферментом в синтезе эстрогенов из андрогенов, включая превращение андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол соответственно [6]. Прием летрозола в дозе 2,5 мг в сутки способствует уменьшению объема матки и улучшению симптомов аденомиоза. Побочные эффекты использования ингибиторов ароматаз: головные боли, приливы, изменения настроения, мышечные боли и прорывные кровотечения. Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) в своих последних рекомендациях рекомендует использовать ингибиторы ароматаз только у женщин, у которых все альтернативные хирургические и медицинские методы лечения не дали результатов [7].

Принимая во внимание ограничения и побочные эффекты лекарственной терапии, актуальным является вопрос комбинированного использования лекарственной терапии с инвазивными и неинвазивными процедурами. Использование высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU) способствует уменьшению объема матки, сочетание HIFU с ЛНГ-ВМС или аГнРГ способствует уменьшению очагов аденомиоза на 45-55%. Возможно сочетанное применение HIFU, аГнРГ (6 месяцев) и ЛНГ-ВМС после агонистов, что способствует уменьшению размеров матки на 45%, а аденомиотического очага на 85 % [20].

По нашим данным эффективность комбинированного использования гистерорезектоскопической абляции (ГРАЭ) эндометрия с последующим после

завершения процедуры введением в полость матки ЛНГ-ВМС для лечения пациентов с АМК при аденомиозе и его сочетании с лейомиомой матки, гиперплазией и полипами эндометрия. Согласно нашим данным эффективность по устранению кровотечений, болевого синдрома и анемии через 1 год и в отдаленные сроки (1–5,3 лет) при применении ЛНГ-ВМС составила 87,1% и 80,6% соответственно, при ГРАЭ с последующим введением ЛНГ-ВМС – 100% и 97 %, при ГРАЭ – 82,8% и 72,4%, что отражает наилучший результат при комбинированном методе лечения ($p < 0,05$) [7].

Алгоритм лечения пациентов с АМК при эндометриозе матки, ассоциированном с пролиферативными процессами матки

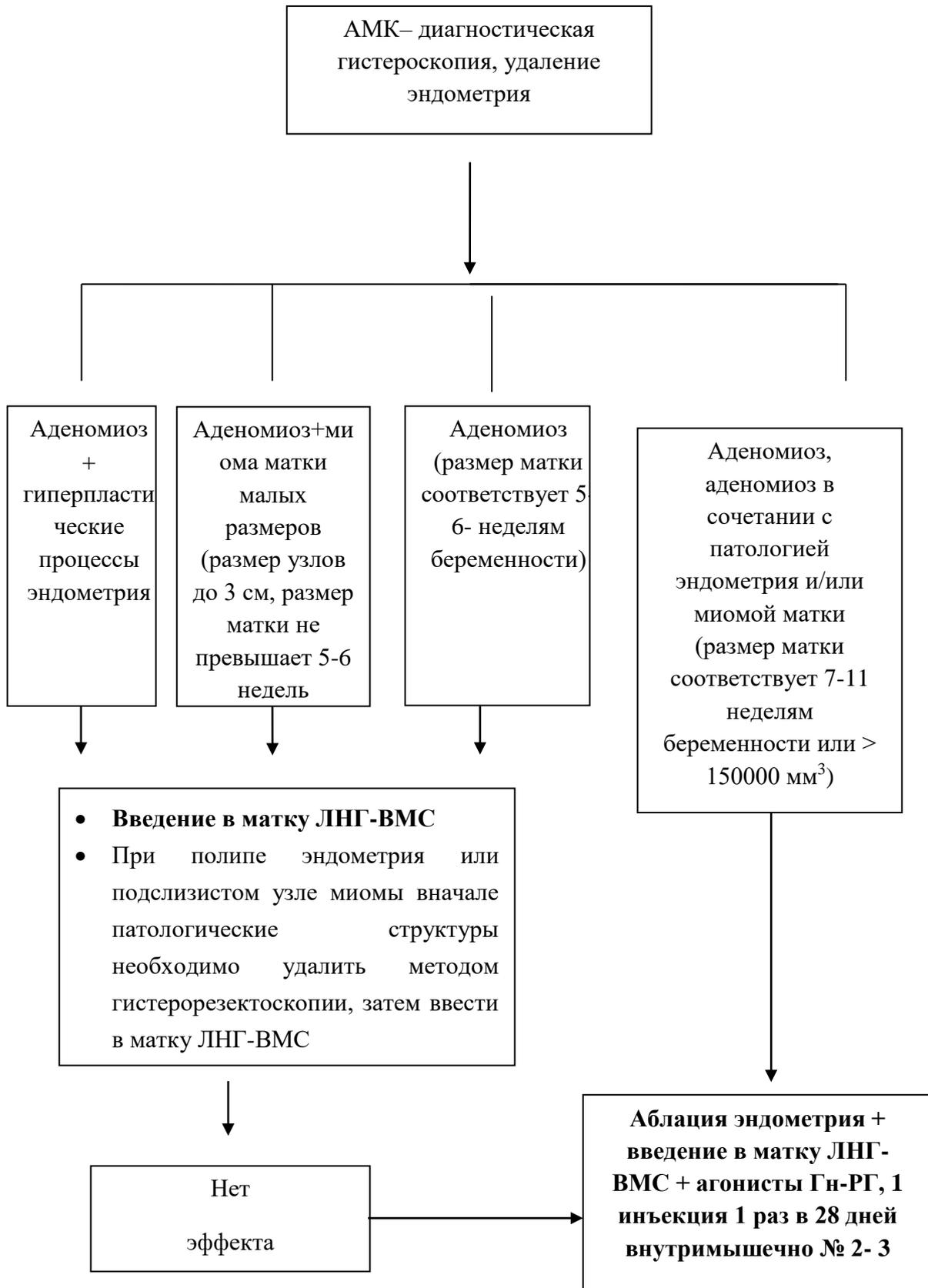


Таблица 5. – Лекарственная терапия аденомиоза

Препараты	За	Против
КОК	Показание – контрацепция. Снижение менструальной кровопотери.	Не показаны для лечения эндометриоза/аденомиоза и миомы матки.
ЛНГ-ВМС	<p>Имеется опыт и есть исследования применения ЛНГ-ВМС при аденомиозе/эндометриозе, миоме матки.</p> <p>Длительное нахождение в полости матки – 60 месяцев.</p> <p>ЛНГ-ВМС снижает кровопотерю и восстанавливает уровень гемоглобина при миоме матки, не оказывая воздействия на динамику роста миоматозных узлов</p>	<p>Показания ЛНГ-ВМС: контрацепция, идиопатическая меноррагия, защита эндометрия от гиперплазии во время заместительной терапии эстрогенами. Не показана для лечения эндометриоза/аденомиоза и миомы матки. Нерегулярные кровотечения/«мажущие» выделения в начале лечения.</p> <p>ЛНГ-ВМС имеет относительные противопоказания при субмукозной миоме матки, вследствие возможной экспульсии и не эффективного лечения маточных кровотечений</p>
Улипристала ацетат	<p>Остановка кровотечений в короткие сроки.</p> <p>Нет потери минеральной плотности кости.</p> <p>Возможность проведения нескольких курсов терапии.</p>	<p>Только 1 показание: предоперационная терапия умеренных и тяжелых симптомов миомы матки у взрослых женщин репродуктивного возраста старше 18 лет, продолжительностью не более 3 мес.</p> <p>Сохранение уровня эстрадиола на уровне средней</p>

		<p>фолликулярной фазы 60-100 пг/мл (превышает уровень «терапевтического окна» для лечения эндометриоза).</p> <p>Специфические «нефизиологические» изменения эндометрия (РАЕС), которые наблюдаются в большинстве случаев при терапии УПА.</p>
Диеногест	<p>Хорошая переносимость.</p> <p>Отсутствие клинически значимых побочных эффектов.</p> <p>Возможность длительного применения (не зарегистрирована).</p> <p>Эффективность в купировании эндометриоз-ассоциированной боли к концу 24 недели сопоставима с аГнРГ.</p>	<p>Показание: в качестве монотерапии синтетический гормон назначают для лечения эндометриоза. В комбинации с эстрогенами средство может быть использовано для контрацепции. Прорывные кровотечения (как и на фоне других прогестинов) особенно в течение первых трех месяцев в большей степени характерны для аденомиоза 1 субтипа.</p> <p>Гестагены могут индуцировать пролиферацию в узлах миомы</p> <p>Усиление анемии при аденомиозе вследствие АМК</p>
аГнРГ	<p>Показание: эндометриоз, лейомиома матки. Быстрое достижение эффекта в купировании клинических проявлений (тазовая боль, АМК, диспареуния, дисхезия, дизурия).</p>	<p>Невозможность пролонгированной терапии из-за побочных эффектов (только 6 месяцев)</p>
Ингибиторы ароматазы	<p>Уменьшение размеров матки и симптомов заболевания при аденомиозе.</p>	<p>Нет показаний к лечению эндометриоза.</p> <p>Побочные эффекты - головные боли, приливы, изменения</p>

		настроения, мышечные боли и прорывные кровотечения. Уровень эстрадиола значительно снижается
--	--	---

ЛИТЕРАТУРА

1. Т.Д. Гуриев, С.А. Леваков, Н.А. Шешукоева, Е.И. Боровикова Сочетанные доброкачественные гиперпролиферативные заболевания матки <https://cyberleninka.ru/article/n/sochetannye-dobrokachestvennye-giperproliferativnyye-zabolevaniya-matki/viewer>
2. Адамян, Л.В. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки. Клинические рекомендации по ведению больных / Л. В. Адамян. – М.: – 2015. – 92 с.
3. NCCOG GUIDELINES NUMBER 16 (September 2015) Guidelines on Clinical Management of Endometrial Hyperplasia.
4. Management of Endometrial Hyperplasia. Green-top Guideline No. XX (Joint with the British Society for Gynaecological Endoscopy) April 2015.
5. Андреева, Ю.Ю. Опухоли тела и шейки матки. Морфологическая диагностика и генетика / Ю. Ю. Андреева, Г. А. Франк. - М.: Практическая медицина, 2015. - 304 с.
6. Проллиферативные заболевания матки: анамнестические и клинимо-морфологические параллели К.м.н. С.В. ШРАМКО¹, д.м.н., проф. Л.Г. БАЖЕНОВА¹, к.м.н. О.И. БОНДАРЕВ^{2,3}, к.м.н. В.В. ЛИХАЧЕВА. Российский вестник акушера-гинеколога 4, 2017
7. Подгорная А.С. «Гистерорезектоскопия и внутриматочная левоноргестрелсодержащая система в лечении меноррагий при эндометриозе матки» диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

8. <http://extempore.info/component/content/article/9-journal/877-klassifikatsiya-figo-palm-coein.html?Itemid=141>
9. https://con-med.ru/magazines/gynecology/gynecology-04-2018/anomalnye_matochnye_krovotecheniya_stavim_diagnoz_i_vybiraem_lechenie/
10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем : десятый пересмотр : в 3 т. / Всемир. орг. здравоохранения. – М. : Медицина, 1995. – 3 т.
11. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации для ведения больных / под ред. Л. В. Адамян. – М., 2013. – 65 с.
12. Huskisson, E.C. Application of visual-analogue scales to the measurement of functional capacity / E.C. Huskisson, J. Jones, P. J. Scott // *Rheumatology*. – Vol. 15 (3). – P. 185–187.
13. Kunz, J. Kunz J Levonorgestrel releasing intrauterine spiral-contraception and therapeutic indications / J. Kunz // *Praxis*. – 2001. – Vol. 90, № 11. – P. 442–452.
14. МРТКФУЗ как альтернативный метод лечения узловой формы аденомиоза / Ю. Б. Курашвили [и др.] // *Мать и Дитя : материалы XI Всерос. науч. форума, Москва, 28 сент.–1 окт. 2010 г.* / Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В. И. Куликова ; гл. ред. Г. Т. Сухих. – М., 2010. – С. 424. – С. 75.
15. Uterine adenomyosis: endovaginal US and MR imaging features with histopathologic correlation / C. Reinhold [et al.] // *Radiographics*. – 1999. – Vol. 19, spec. №. – P. S147–S160.
16. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Aug;207(2):114.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2012.06.027. Epub 2012 Jun 19. Four subtypes of adenomyosis assessed by magnetic resonance imaging and their specification. Kishi Y¹, Suginami H, Kuramori R, Yabuta M, Suginami R, Taniguchi F.
17. *PLoS One*. 2017; 12(12): e0189522. Published online 2017 Dec 18. doi: 10.1371/journal.pone.0189522 PMID: 29253010

Phenotypic characterization of adenomyosis occurring at the inner and outer myometrium Yohei Kishi,

18. Subtype i (intrinsic) adenomyosis is an independent risk factor for dienogest-related serious unpredictable bleeding in patients with symptomatic adenomyosis Sho Matsubara*, Ryuji Kawaguchi, Mika Akinishi, Mika nagayasu, Kana iwai, emiko niiro, Yuki Yamada, Yasuhito tanase & Hiroshi Kobayashi

19. Го Q, Xu F, Ding Z, et al High intensity focused ultrasound treatment of adenomyosis: a comparative study. *Int J Hyperthermia*. 2018;35(1):505–509.

20. High-intensity focused ultrasound (HIFU) combined with gonadotropin-releasing hormone analogs (GnRHa) and levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) for adenomyosis: a case series with long-term follow up. *Journal International Journal of Hyperthermia* Volume 36, 2019 - Issue 1 Wang Lin Wei Wang

21. Uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis with or without uterine leiomyomas with the use of calibrated tris-acryl gelatin microspheres: midterm clinical and MR imaging follow-up / P. N. Lohle [et al.] // *J. of Vasc. and Interv. Radiol.* – 2007. – Vol. 18, № 7. – P. 835–841.

22. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment A. Pontis¹, M. N. D'Alterio², S. Pirarba², C. de Angelis³, R. Tinelli⁴, and S. Angioni² To cite this article: A. Pontis, M. N. D'Alterio, S. Pirarba, C. de Angelis, R. Tinelli & S. Angioni (2016) Adenomyosis: a systematic review of medical treatment, *Gynecological Endocrinology*, 32:9,696-700, DOI: 10.1080/09513590.2016.1197200