

# Аденомиоз: фокус на терапию

## Аннотация

Влияние аденомиоза на репродуктивное здоровье женщины крайне негативно. Отсутствие медикаментозной терапии повышает вероятность хирургического лечения, которое может стать весьма травматичным для пациентки и привести к снижению овариального резерва и фертильности, а также более раннему наступлению менопаузы. Именно поэтому крайне важно своевременно начинать терапию, важнейшим методом которой становится гормональное лечение. В статье рассмотрены профили эффективности и безопасности прогестина диеногеста.

**Ключевые слова:** диеногест, аденомиоз, бесплодие, менопауза.

**Для цитирования:** Аденомиоз: фокус на терапию. Гинекология. 2019; 21 (5): 16–19. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190749

Editorial

## Adenomyosis: focus on therapy

### Abstract

Adenomyosis have an extremely negative impact on a woman's reproductive health. In the absence of drug therapy, the likelihood of surgical treatment increases which could be very traumatic for the patient and lead to a decline in infertility and onset of early menopause. That is why it is extremely important to start therapy in a timely manner, the most important method of which is hormonal treatment. The article discusses the efficacy and safety profiles of progestin dienogest.

**Key words:** dienogest, adenomyosis, infertility, menopause.

**For citation:** Adenomyosis: focus on therapy. Gynecology. 2019; 21 (5): 16–19. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190749

Эндометриоз – многофакторное и полиэтиологическое заболевание, которое и по сей день вызывает множество вопросов и затруднений в диагностике и лечении. Разнообразие клинических признаков и локализаций (от бессимптомных форм до весьма выраженных и тяжелых состояний) предопределяет широкий диапазон терапевтических инструментов, находящихся в арсенале практикующего врача [1]. Особое внимание стоит уделить такому состоянию, как «внутренний эндометриоз» – аденомиоз.

В практике акушера-гинеколога аденомиоз встречается нередко: согласно статистике, это заболевание диагностируется у каждой третьей женщины до 40 лет [2–4], у 20% женщин с бесплодием до 40 лет [5] и у 91% пациенток с эндометриозом и бесплодием [6].

Аденомиоз крайне негативно влияет на репродуктивную функцию: наличие 5 и более ультразвуковых признаков этого заболевания ассоциировано с достоверным трехкратным повышением риска бесплодия [7]; частота наступления беременности при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) снижена на 50% у пациенток с аденомиозом [8]; эндометриоз матки способствует повышению частоты преждевременных родов и низкой массы тела новорожденных в 1,5 раза [9]. Известно, что при патоморфологическом анализе удаленной при гистерэктомии по показанию «боль и кровотечение» матки аденомиоз был установлен в 60% [10]. У женщин с аденомиозом рак эндометрия развивается в 2,2 раза чаще и на 5 лет раньше, чем у женщин без аденомиоза, а рак щитовидной железы – чаще на 70% и раньше на 10 лет [11].

Аденомиоз – гормонозависимое заболевание, для которого характерны воспалительные изменения, снижение апоптоза, неоангиогенез и нейрогенез в эктопических очагах [12]. Весьма распространенная патология у женщин репродуктивного возраста, аденомиоз сопровождается более чем 50 симптомами, из которых ведущими становятся дисменорея, обильные менструальные кровотечения и бесплодие [13].

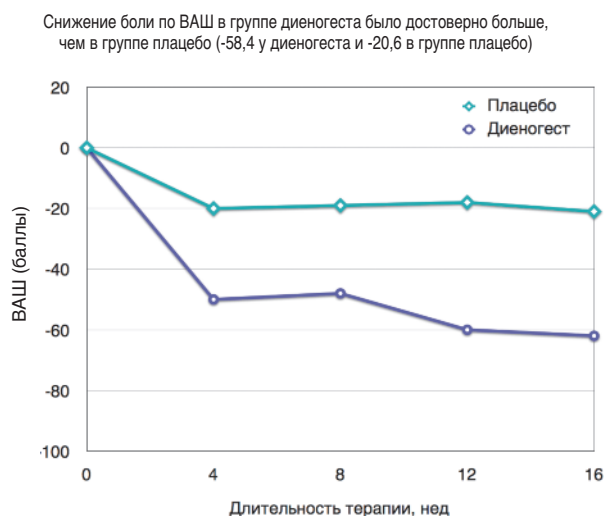
При аденомиоз-ассоциированном бесплодии происходят следующие процессы. Локальное воспаление ведет к снижению качества яйцеклеток, нарушению транспорта сперматозоидов, снижению выживаемости эмбрионов [14]. Нарушение соотношения эстрогеновых и прогестероновых рецепторов ведет к повышению резистентности к прогестерону [15, 16]. При аденомиозе происходит снижение числа цитотоксической активности натуральных киллеров, которым отведена важная роль в «противоопухолевой защите», успешной имплантации и защите эмбриона от инфекции [14], а также в эндометрии повышается уровень гликоделина А, что препятствует имплантации [15].

Отсутствие медикаментозной терапии повышает вероятность хирургического лечения, которое может стать весьма травматичным для пациентки и привести к снижению овариального резерва и фертильности, а также более раннему наступлению менопаузы [16]. Гормональная терапия является важнейшим методом терапии эндометриоза, целями которой, в идеале, становятся уменьшение размеров эктопических очагов, эффективное купирование или снижение интенсивности боли. Необходимо сохранить репродуктивную функцию и подобрать препарат, обладающий минимальными гипоэстрогенными и другими побочными эффектами. Кроме того, терапия должна быть экономически выгодной, учитывая длительность лечения заболевания [16].

Существующие данные клинических исследований подтверждают высокую эффективность и высокий профиль безопасности использования различных прогестинов для лечения эндометриоза [16]. Своевременно назначенная, индивидуально подобранная длительная терапия способна уберечь пациентку от бесплодия, потери матки в ре-

Рис. 1. Диеногест 2 мг продемонстрировал свою эффективность при аденомиозе в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании.

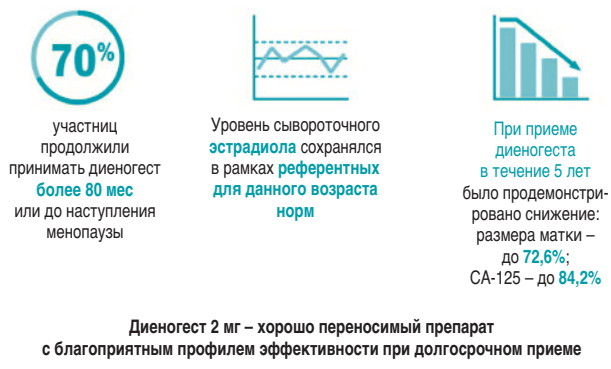
Fig. 1. The efficacy of dienogest 2 mg for treatment of adenomyosis was showed in a double-blind, randomized, placebo-controlled study.



Примечание. ВАШ – визуально-аналоговая шкала.

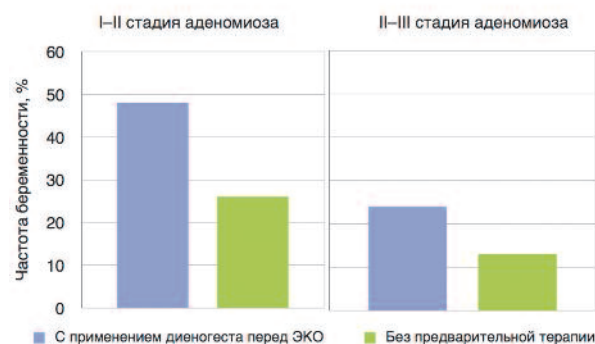
**Рис. 2. Длительная терапия препаратом Визанна может быть приемлемой альтернативой гистерэктомии.**  
**Fig. 2. Long-term treatment with the drug Visanne may be an acceptable alternative to hysterectomy.**

Ретроспективное когортное исследование пациенток с аденомиозом, получавших диенгест 2 мг. Средний возраст участниц в начале терапии 43,9±3,7 года

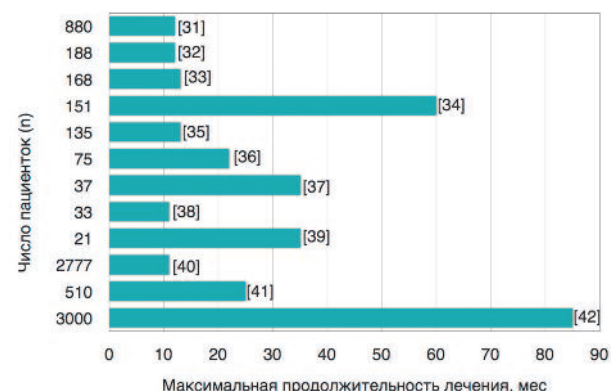


**Рис. 3. У женщин с аденомиозом, получавших препарат Визанна перед процедурой ЭКО, чаще наступала беременность (даже при запущенных формах).**  
**Fig. 3. Women with adenomyosis who took the drug Visanne before the in vitro fertilisation, more often became pregnant (even with advanced forms).**

Частота наступления беременности в результате ЭКО у женщин с аденомиозом



**Рис. 4. Препарат Визанна может применяться длительно за счет хорошей переносимости, продемонстрированной в многочисленных исследованиях более чем у 7 тыс. женщин.**  
**Fig. 4. The drug Visanne can be used for long-term treatment due to its good tolerability, that has been demonstrated in numerous studies in which more than 7 thousand women participated.**



Минздрав России. Клинические рекомендации. Эндометриоз, 2016 г.: «Диенгест в дозе 2 мг/сут подходит для долгосрочного лечения эндометриоза, поскольку его хорошо переносят больные и он не оказывает негативного влияния на метаболический профиль и функцию печени» [43].

зультате гистерэктомии и в целом улучшить качество жизни [17].

В связи с этим особое внимание стоит уделить возможностям диенгеста, обладающего противовоспалительным действием, стимулирующим апоптоз, блокирующий фактор роста нервной и сосудистой тканей [18]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании диенгест 2 мг (Визанна) показал благоприятный профиль эффективности в отношении аденомиоз-ассоциированного болевого симптома (рис. 1) [19]. Исследования реальной клинической практики подтвердили эти выводы: диенгест 2 мг продемонстрировал сравнимую с агонистами рилизинг-гормона эффективность в купировании боли. Кроме того, на фоне приема препарата Визанна произошли купирование обильных менструальных кровотоков и, как следствие, повышение гемоглобина и железа в сыворотке крови уже после 4 месяца лечения, а также снижение объема матки на 30% после года непрерывной терапии [20]. Именно это послужило основанием полагать, что Диенгест 2 мг (Визанна) может стать альтернативой гистерэктомии при выраженных болях и обильных кровотечениях и поможет женщине сохранить матку и «отодвинуть» начало климактерического перехода (рис. 2) [21].

Что касается эффективности препарата Визанна при бесплодии, в исследовании реальной клинической практики показатели оказались весьма высокими. Так, у женщин с аденомиозом, получавших препарат перед процедурой ЭКО, беременность наступала практически в 2 раза чаще в сравнении с отсутствием терапии (даже при распространенных формах заболевания); рис. 3 [22–24]. Это может быть связано с некоторыми свойствами диенгеста, таргетно влияющими на описанные выше значимые звенья аденомиоз-ассоциированного бесплодия [25]. Препарат способствует:

- уменьшению процессов воспаления за счет снижения продукции простагландинов, уменьшения уровней провоспалительных цитокинов (интерлейкинов и хемокинов) [26];
- преодолению резистентности к прогестерону за счет нормализации соотношения эстрогеновых и прогестероновых рецепторов [14, 15];
- повышению числа натуральных киллеров в эндометриальном эндометрии при аденомиозе [27, 28];
- снижению уровня гликоделина А [29].

Немаловажным вопросом становится переносимость препаратов – в этом ключе препарат Визанна продемонстрировала лучший профиль переносимости (рис. 4) по сравнению с норэтистерона ацетатом [30–43]. И, согласно Клиническим рекомендациям по эндометриозу Минздрава России, 2016 г., «диенгест в дозе 2 мг/сут подходит для долгосрочного лечения эндометриоза, поскольку его хорошо переносят больные и он не оказывает негативного влияния на метаболический профиль и функцию печени».

**Литература/References**

1. Гинекология. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Gynecology. Ed. G.M. Savel'eva, G.T. Sukhikh, V.N. Serov et al. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian).]
2. Pinzauti S, Lazzeri L, Tosti C et al. Transvaginal sonographic features of diffuse adenomyosis in 18–30-year-old nulligravid women without endometriosis: Association with symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 730–6.
3. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrelou D et al. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. *Hum Reprod* 2012; 27: 3432–9.
4. Chapron C, Tosti C, Marcellin L et al. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Hum Reprod* 2017; 32: 1393–401.
5. Puente JM, Fabris A, Patel J et al. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod Biol Endocrinol* 2016; 14: 60.

6. Kunz C et al. Adenomyosis in endometriosis-prevalence and impact on Fertility. Evidence From magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 2005; 20 (8): 2309–16.
7. Vered H, Eisenberg et al. Sonographic Signs of Adenomyosis Are Prevalent in Women Undergoing Surgery For Endometriosis and May Suggest a Higher Risk of Infertility. *BioMed Res Int* 2017; Article ID 8967803.
8. Tremellen K, Thalluri V. Impact of adenomyosis on pregnancy rates in IVF treatment. *Reprod Biomed Online* 2013; 26 (3): 299–300.
9. Bruun MR et al. Endometriosis and adenomyosis are associated with increased risk of preterm delivery and a small for gestational age child: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018; 97 (9):1073–90. DOI: 10.1111/aogs.13364
10. Krentel et al. 2013.
11. Yeh C-C et al. Women with adenomyosis are at higher risks of endometrial and thyroid cancers: A population-based historical cohort study. *PLoS ONE* 2018.
12. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F et al. Pathogenesis of adenomyosis: An update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online* 2017; 35: 592–601.
13. Linda M et al. Experience of Symptoms and Disease Impact in Patients with Adenomyosis Patient. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40271-017-0284-2>
14. Llarena N, Flyckt R. Strategies to preserve and optimize Fertility For patients with endometriosis. *J Endom Pelvic Pain Dysord* 2017; 9 (2): 98–104.
15. Maignien C, Santulli P, Gayet V et al. Prognostic Factors For assisted reproductive technology in women with endometriosis-related infertility. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216 (280): e1-9.
16. Abdul Karim AK, Shafiee MN, Abd Aziz NH et al. Reviewing the role of progesterone therapy in endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35 (1): 10–6.
17. Академия эндометриоза. Вып. №15. [Academy of Endometriosis. Vol. No. 15. (in Russian).]
18. Vannuccini S et al. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertil Steril* 2018; 109 (3).
19. Yutaka Osuga, Haruka Fujimoto-Okabe, Atsushi Hagino. Evaluation of the efficacy and safety of dienogest in the treatment of painful symptoms in patients with adenomyosis: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2017; 108 (4): 673–8.
20. Osuga Y, Watanabe M, Hagino A. Long-term use of dienogest in the treatment of painful symptoms in adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43 (9): 1441–8.
21. Neriishi K et al. Long term dienogest administration in patients with symptomatic adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2018; 44 (8): 1439–44. DOI: 10.1111/jog.13674
22. Vartanyan E et al. Endometriosis management prior to IVF. *Gyn Endocrinol* 2015; 21 (Suppl. 1): 42–5.
23. Вартанян Э.Д. и др. Консервативная терапия эндометриоза при подготовке к лечению бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения. *Гинекология. Эндокринология*. 2015; 102 (1): 21–5. [Vartanian E.D. et al. Konservativnaia terapiia endometrioza pri podgotovke k lecheniiu besplodiia metodom ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniia. *Ginekologiya. Endokrinologiya*. 2015; 102 (1): 21–5. (in Russian).]
24. Kulvasaari P et al. Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates. *Hum Reprod* 2005; 20 (11): 3130–5.
25. Академия эндометриоза. Вып. №19. [Academy of Endometriosis. Vol. No. 19. (in Russian).]
26. Grandi G, Mueller M, Bersinger NA et al. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflammat Res* 2016; 65 (3): 183–92.
27. Louise E. Glover. Uterine natural killer cell progenitor populations predict successful implantation in women with endometriosis-associated infertility. *Am J Reprod Immunol* 2018; 79: e12817.
28. Prathoomthong, Saowapak et al. The Effects of Dienogest on Macrophage and Natural Killer Cells in Adenomyosis: A Randomized Controlled Study. *Int J Fertil Steril* 2018; 11 (4): 279.
29. Балан В.Е. и др. Неинвазивные маркеры эндометриоза и динамика их уровня на фоне гормональной терапии. *Проблемы репродукции*. 2018; 5. [Balan V.E. et al. Neinvazivnye markery endometrioza i dinamika ikh urovnia na fone gormonal'noi terapii. *Problemy reproduksii*. 2018; 5 (in Russian).]
30. Vercellini P et al. Estrogen-progestins and progestins For the management of endometriosis. *Fertil and Steril* 2016; 106 (7).
31. Yarmolinskay M et al. Poster at SEUD, 12–14 May 2016, Barcelona.
32. Park SY et al. *Clin Reprod Med* 2016; 43: 215–20.
33. Petraglia F et al. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285: 167–73.
34. Ota Y et al. *J Endometr Pelvic Pain Disord* 2015; 7: 63–7.
35. Momoeda M et al. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35: 1069–76.
36. Sugimoto K et al. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41:1921–26.
37. Roemer T. Poster 1575 at SEUD 12–14 May 2016, Barcelona.
38. Kitawaki J et al. *Eur J Obstet Gynecol Biol* 2011; 157: 212–16.
39. Takagi H et al. Abstract 0671 at FIGO, 7–12 October 2012, Rome.
40. Kim SH. Poster at SEUD, 25–28 April 2018, Florence.
41. Lee BS. Poster at SEUD, 25–28 April 2018, Florence.
42. Imthurn V. Poster at SEUD, 25–28 April 2018, Florence.
43. Клинические рекомендации по лечению эндометриоза. Минздрав России, 2016. [Klinicheskie rekomendatsii po lecheniiu endometrioza. Minzdrav Ros-sii, 2016 (in Russian).]

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.09.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2019