

# Медикаментозное лечение аденомиоза. Обзор литературы

В.Б. Цхай<sup>✉1,2</sup>, А.А. Бакунина<sup>1</sup>, Г.Т. Микаиллы<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр» ФМБА России, Красноярск, Россия

## Аннотация

Аденомиоз – это гетерогенное гинекологическое заболевание с различными клиническими проявлениями, наиболее распространенными из которых являются обильные менструальные кровотечения и дисменорея. В статье представлен обзор современных знаний о методах медикаментозной терапии аденомиоза, основанных на современном понимании патогенеза этого заболевания. Выполнен поиск научных публикаций в базах данных Cochrane Library, PubMed, eLIBRARY по ключевым словам «аденомиоз», «медикаментозное лечение», «гормональная терапия» за 2017–2022 гг. Проанализированы и обобщены накопленные к настоящему времени научные данные о методах медикаментозного лечения аденомиоза у женщин репродуктивного возраста с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, ингибиторов ароматазы, мифепристона, внутриматочной спирали, высвобождающей левоноргестрел, комбинированных оральных контрацептивов, прогестинов.

**Ключевые слова:** аденомиоз, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, ингибиторы ароматазы, мифепристон, внутриматочная спираль, высвобождающая левоноргестрел, комбинированные оральные контрацептивы, прогестины

**Для цитирования:** Цхай В.Б., Бакунина А.А., Микаиллы Г.Т. Медикаментозное лечение аденомиоза. Обзор литературы. Гинекология. 2023;25(2):133–139.

DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202101

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

## Medical treatment of adenomyosis: a literature review

Vitaly B. Tskhay<sup>✉1,2</sup>, Anna A. Bakunina<sup>1</sup>, Gulnar T. Mikailli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

<sup>2</sup>Federal Siberian Research and Clinical Centre, Krasnoyarsk, Russia

## Abstract

Adenomyosis is a heterogeneous gynecologic disease with a range of clinical presentations, the most common being heavy menstrual bleeding and dysmenorrhea. This article provides an overview of current knowledge about the methods of medical therapy for adenomyosis, based on the current understanding of the pathogenesis of the disease. We searched for scientific publications in the Cochrane Library, PubMed, and eLIBRARY databases using the keywords "adenomyosis", "medical treatment", and "hormonal therapy" from 2017 to 2022. We analyzed and summarized the scientific data accumulated to date on the methods of medical treatment of adenomyosis in women of reproductive age using gonadotropin-releasing hormone agonists, aromatase inhibitors, mifepristone, a levonorgestrel-releasing intrauterine device, combined oral contraceptives, and progestins.

**Keywords:** adenomyosis, gonadotropin-releasing hormone agonists, aromatase inhibitors, mifepristone, levonorgestrel-releasing intrauterine device, combined oral contraceptives, progestins

**For citation:** Tskhay VB, Bakunina AA, Mikailli GT. Medical treatment of adenomyosis: a literature review. Gynecology. 2023;25(2):133–139.

DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202101

## Введение

Аденомиоз (АМ) – заболевание, морфологическим проявлением которого является распространение компонентов железистого и стромального слоев эндометрия в миометрий. АМ и эндометриоз отличаются не только патогенез, но и особенностями гистопатологии [1]. В обновленном Международном классификаторе болезней 11-го пересмотра АМ не включен в раздел эндометриоза (GA10 Endometriosis), а выделен в рубрику (GA11 Adenomyosis). В описании к АМ уже не звучит его прежний синоним «эндометриоз матки». По мнению

А.И. Давыдова, это диктует необходимость переосмыслить подходы к диагностике и лечению АМ [2]. Факторы риска развития АМ включают возраст, паритет и предшествующие операции на матке. У большинства пациентов диагноз АМ устанавливался в возрасте от 40 до 50 лет, но в настоящее время все чаще это заболевание диагностируется у молодых пациенток с бесплодием [3].

Считается, что ряд нарушенных механизмов способствует развитию и симптомам АМ, включая передачу сигналов половыми стероидами, пролиферацию и инвазивность

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Цхай Виталий Борисович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», науч. рук. по акушерству и гинекологии ФГБУ ФСНКЦ. E-mail: tchai@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2228-3884

Бакунина Анна Александровна – аспирант каф. перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: b\_anna02@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3268-2475

Микаиллы Гюльнар Тельман кызы – ассистент каф. перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: miktsgm@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5803-763X

<sup>✉</sup>Vitaly B. Tskhay – D. Sci. (Med.), Prof., Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Federal Siberian Research and Clinical Centre. E-mail: tchai@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2228-3884

Anna A. Bakunina – Graduate Student, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: b\_anna02@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3268-2475

Gulnar T. Mikailli – Assistant, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: miktsgm@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5803-763X

эндометрия, а также аберрантный иммунный ответ [4]. По мнению M. Szubert и соавт. (2021 г.), молекулярные исследования за последние несколько лет дали новые данные для глубокого понимания патогенеза АМ, но существует огромное расхождение между исследованиями *in vitro* и реальной практикой [5]. На самом деле патогенез АД остается неясным, и ни одна теория не может объяснить все различные фенотипы заболевания. Кроме того, АМ часто сосуществует с другими гинекологическими заболеваниями, такими как эндометриоз и миома матки, что увеличивает неоднородность имеющихся данных [6, 7].

До недавнего времени АМ характеризовался как клинически запущенное заболевание. В современной клинической практике АМ может быть диагностирован с помощью высокоточных неинвазивных методов благодаря достижениям в области визуализации. Таким образом, сложился новый эпидемиологический сценарий с увеличением числа молодых женщин с диагнозом АМ по данным ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии (МРТ). Методы визуализации, включая 2D и 3D-ультразвуковое исследование, а также МРТ, позволяют правильно идентифицировать различные фенотипы АМ (диффузный и/или очаговый) [8, 9].

Медикаментозная терапия с использованием оральных контрацептивов в непрерывном режиме, прогестинов, селективных модуляторов рецепторов эстрогена, селективных модуляторов рецепторов прогестерона, внутриматочной спирали, высвобождающей левоноргестрел (ЛНГ-ВМС), ингибиторов ароматазы, даназола и аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) может временно вызвать регресс АМ и уменьшить симптомы заболевания [5, 10, 11].

### Нестероидные противовоспалительные препараты

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) включают в основном для облегчения симптомов дисменореи у пациенток с АМ, но в настоящее время нет отдельных отчетов об исследованиях по применению НПВП для лечения АМ. В то же время K. Vaboo и соавт. считают, что НПВП являются первым выбором для контроля боли, связанной с АМ, и единственным выбором для пациенток с потребностями в деторождении [12].

Результаты Кокрановского обзора, опубликованные в 2015 г., показали, что НПВП эффективны при дисменорее, но при этом нет убедительных доказательств того, какие именно НПВП являются наиболее эффективными и безопасными [13]. Более ранний Кокрановский обзор показал, что по сравнению с плацебо НПВП имеют эффект уменьшения менструальной кровопотери, но не так эффективны, как стероидные гормональные препараты [14].

По данным последнего Кокрановского обзора, опубликованного в 2019 г., установлено, что в целом НПВП более эффективны, чем плацебо, в снижении менструальной кровопотери, но менее эффективны, чем транексамовая кислота, даназол или ЛНГ-ВМС. Не выявлено четких доказательств различий эффективности между НПВП и другими методами лечения в уменьшении обильных менструальных кровотечений, но большинство исследований оказалось ненадежного качества [15].

### Внутриматочные системы, высвобождающие левоноргестрел

В последние годы появилось большое количество публикаций, свидетельствующих о позитивных эффектах ЛНГ-ВМС [16–20]. По мнению A. Core и соавт. (2020 г.), ЛНГ-ВМС является наиболее эффективной терапией 1-й линии по срав-

нению с пероральными препаратами в отношении поддержания стабильного гормонального уровня и несомненных преимуществ в контрацепции [16].

В проспективном исследовании с участием 1100 китайских женщин изучались долгосрочные эффекты использования ЛНГ-ВМС для лечения симптомного АМ. В целом 374 (33,7%) участницы завершили 60-месячный период лечения с использованием ЛНГ-ВМС. Данные визуальной аналоговой шкалы, вербальной оценочной шкалы, графической оценки кровопотери, уровня гемоглобина, объема матки и уровня СА-125 показали заметные улучшения по сравнению с исходным уровнем ( $p < 0,05$ ). При этом частота нежелательных явлений составляла  $< 10\%$  и не считалась значимой. **Авторы сделали вывод, что** длительное применение ЛНГ-ВМС эффективно для лечения симптомного АМ [17].

В ретроспективном исследовании, проведенном тайваньскими специалистами, представлены клинические результаты эффективности ЛНГ-ВМС у пациенток с диффузным АМ (размерами матки  $\geq 12$  нед), ассоциированным с дисменореей и/или обильным менструальным кровотечением. Наблюдались значительные улучшения ( $p < 0,01$ ) в отношении дисменореи и менструальных кровотечений, но существенных изменений в объеме матки не произошло. **Авторы считают, что** ЛНГ-ВМС является подходящим альтернативным вариантом для лечения дисменореи и обильных менструальных кровотечений перед гистерэктомией у пациенток с обширным диффузным АМ [18].

Еще одно ретроспективное исследование, проведенное китайскими специалистами, направлено на изучение эффективности ЛНГ-ВМС при различных подтипах АМ. Различные подтипы АМ классифицированы с помощью МРТ и пациенты подразделены на три группы (подтип I – внутренний; подтип II – внешний; подтип III–IV – неопределенный). Доказано, что ЛНГ-ВМС является эффективным подходом к лечению АМ I и II типов [20]. Для разработки более подходящего протокола лечения АМ IV подтипа необходимы дальнейшие исследования из-за высокой частоты неудачных результатов лечения.

### Ингибиторы ароматазы

Известно, что аденомиозная ткань содержит стероидные рецепторы, а также ферменты ароматазы и сульфатазы. Метаболизм эстрогенов, включая характер экспрессии ароматазы и регуляцию 17- $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа, изменяется в эутопическом эндометрии у женщин с АМ по сравнению с женщинами без этих заболеваний [21]. В 2011 г. опубликован систематический обзор, оценивающий эффективность ингибиторов ароматазы при лечении болевых симптомов, вызванных эндометриозом. Обзор включал результаты 10 публикаций, соответствующих критериям включения; в этих исследованиях в общей сложности участвовала 251 женщина. Авторы сделали вывод, что ингибиторы ароматазы эффективно снижают тяжесть болевых симптомов, связанных с эндометриозом [22].

Результаты систематического обзора, опубликованного в 2019 г., показали, что у пациенток с АМ летрозол так же эффективен, как аналоги ГнРГ, для облегчения дисменореи и диспареунии, но не для уменьшения хронической тазовой боли. Уменьшение объема матки наблюдалось при применении ингибиторов ароматазы, аналогов ГнРГ и ЛНГ-ВМС [23].

A. Badawy и соавт. полагают, что лечение АМ с помощью ингибиторов ароматазы может быть полезным у женщин для временного уменьшения объема кровопотери, когда хирургическое вмешательство по какой-либо причине не

планируется. Также ингибиторы ароматазы могут помочь женщинам с АМ, которые испытывают боль, страдают от аномальных маточных кровотечений, а также тем женщинам, которые хотят сохранить возможность реализации деторождения и свою матку, а также не подходят для хирургического вмешательства [21].

Несмотря на то что ингибиторы ароматазы демонстрируют свою эффективность при обильных менструальных кровотечениях и тазовых болях, необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы определить их роль и возможность применения в лечении АМ.

### Нелекарственные растительные препараты

Последние научные достижения, основанные на изучении молекулярных механизмов, лежащих в основе развития АМ, позволяют обосновать потенциально эффективные негормональные методы лечения [24–26]. К тому же многие пациенты не смогли достичь ожидаемых результатов после получения традиционных методов лечения, таких как гормонотерапия, вспомогательные репродуктивные технологии, терапия гранулоцитарным колониестимулирующим фактором и клеточная терапия, а затем обратились за помощью к методам комплементарной и альтернативной медицины [25].

Комплексные методы лечения, включающие длительную гормональную терапию, являются экономически затратными в ряде стран (особенно в небогатых странах). По мнению А. Ebert и соавт., альтернативным методом лечения могло бы стать применение ресвератрола, фитоалексина. Ресвератрол затрагивает различные метаболические пути в молекулярной и клеточной области, обладает выраженной антиоксидантной активностью, проапоптотическим, противовоспалительным и антибактериальным действиями [26]. Кроме этого, ресвератрол обладает рядом клинически сверхинтересных механизмов действия, например, таких как ингибирование клеточного цикла, антиоксидантная активность, индукция апоптоза, противовоспалительное, антипролиферативное действие, модуляция ангиогенеза, ингибирование метастазирования, влияние на экспрессию и функцию факторов роста и транскрипции различных протеинкиназ [27, 28].

Антиканцерогенное и антиэстрогенное действие индол-3-карбинола обусловлено его способностью восстанавливать поврежденную ДНК, угнетать активность стимуляторов клеточного цикла, влиять на ядерные транскрипционные факторы, индуцировать апоптоз. Уникальное сочетание антиэстрогенных и антипролиферативных эффектов индол-3-карбинола дает возможность применять его при различных эстрогензависимых состояниях женской репродуктивной системы, в том числе и при АМ [29].

А.И. Давыдов и соавт. акцентируют внимание практикующих врачей на важности включения в комплекс послеоперационной медикаментозной терапии у пациенток с АМ антиоксидантных и антипролиферативных средств негормональной природы, каким является комплекс индол-3-карбинол + ресвератрол. По данным авторов, его применение способствует одновременному решению ряда задач: усилению эффективности гормональных средств за счет снижения оксидативного стресса и уменьшения эстрогенной активности, следовательно, и избыточной пролиферации в клетках миометрии; снижению провоспалительной нагрузки в зоне поражения; купированию важных клинических симптомов АМ, ассоциированных с тазовой болью (дисменорея, диспареуния) [30].

М.И. Ярмолинская и соавт. на основании анализа отечественных и зарубежных литературных источников, а так-

же результатов собственных исследований представили современные данные о применении транс-ресвератрола и индол-3-карбинола при наружном генитальном эндометриозе и АМ. Авторы резюмируют, что многосторонние фармакологические эффекты этих соединений (антиоксидантный, противовоспалительный, антимикробный, нейропротективный, антиканцерогенный и др.) определяют перспективы их применения. В то же время необходимы дальнейшие исследования для подбора наиболее эффективных доз и схем применения комбинации 200 мг индол-3-карбинола и 60 мг транс-ресвератрола у больных наружным генитальным эндометриозом и АМ [31].

К. Zhang и соавт. изучили молекулярный механизм лекарственной пары *Cinnamomi ramulus* и *Paris polyphylla Sm.* при лечении АМ на основе сетевой фармакологии и экспериментов на животных. Эксперименты показали, что эта лекарственная пара значительно улучшает патологические изменения эндометриотических поражений у крыс с моделированным АМ. Авторы предполагают, что фармакологический механизм этой лекарственной пары при лечении АМ связан с ингибированием экспрессии генов *PI3K* и *Akt* и стимуляцией апоптоза в эктопических поражениях АМ [32].

### Прогестины

В настоящее время прогестины в отечественных и зарубежных руководящих рекомендациях являются препаратами 1-й линии в лечении эндометриоза и АМ [33, 34]. Результаты систематического обзора литературы, опубликованные в 2022 г., свидетельствуют о том, что ЛНГ-ВМС, аналоги диеногеста и ГнРГ эффективны в уменьшении боли, объема матки и менструального кровотечения у женщин с АМ. Однако эти данные в основном получены в условиях, не связанных с масштабными многоцентровыми исследованиями [19].

Диеногест как прогестаген IV поколения объединяет свойства и производных 19-нортестостерона, и производных прогестерона. Диеногест не только обладает выраженной прогестагеновой активностью, но и не оказывает андрогенного, антиэстрогенного и кортикоидоподобного влияния. Он практически не действует на метаболизм липидов, что сближает его с натуральным прогестероном [30]. По данным систематического обзора, опубликованного в 2019 г., диеногест оказался более эффективным для уменьшения тазовой боли по сравнению с плацебо или гозерелином, но менее эффективен для контроля кровотечения, чем аналоги ГнРГ [23].

Согласно полученным результатам рандомизированного клинического исследования А. Nassanin и соавт. диеногест более эффективен в снижении выраженности болевого синдрома, снижении объема менструальной кровопотери, уменьшении объема матки и кровотока в маточных артериях по сравнению с комбинированными оральными контрацептивами (КОК). С другой стороны, прием диеногеста связан с более высоким риском развития побочных эффектов [35].

Преимущества диеногеста по сравнению с агонистами ГнРГ связаны с более низкой частотой симптомов гипострогении и минимальным изменением минеральной плотности костной ткани. Наиболее распространенные побочные эффекты, которые вызывает диеногест, включают метроррагии, головные боли и запоры [36]. Причины метроррагии, распространенного побочного эффекта диеногеста, точно не ясны, но их связывают с нарушением маточного гемостаза из-за патологически измененного миометрии и увеличения площади эндометрия. Ретроспек-

тивное исследование N. Оно и соавт. выявило, что этот побочный эффект сводится к минимуму, если назначать диеногест пациенткам с максимальной толщиной миометрия 4 см, длиной тела матки 4,5 см и расположением основного очага АМ на задней стенке матки [37].

В настоящее время ведутся исследования о возможности долговременного назначения диеногеста для лечения АМ [38, 39]. По результатам ретроспективного когортного исследования K. Neriishi и соавт. сделан вывод, что препарат может назначаться вплоть до наступления менопаузы и в качестве альтернативы гистерэктомии [38].

Имеются очень ограниченные данные, касающиеся использования дидрогестерона при АМ, поэтому достоверных выводов сделать нельзя. Прогестины показаны для симптоматического лечения боли, вызванной эндометриозом, когда показаны длительные или повторные курсы лечения. Пероральные прогестины имеют преимущества перед другими препаратами по соотношению между затратами и эффективностью, а побочные их эффекты в большинстве случаев менее значительные. Дидрогестерон особенно подходит в тех случаях, когда женщина желает забеременеть, а также предотвратить проблемы, связанные с обильными кровотечениями [40].

В 2021 г. опубликованы результаты метаанализа, целью которого стало выявить влияние дидрогестерона в сочетании с летрозолом на эффективность, уровни половых гормонов и серологические показатели у пациенток с эндометриозом [41]. В это исследование включено в общей сложности 19 рандомизированных клинических исследований с участием 1591 пациента. Результаты показали, что дидрогестерон в сочетании с летрозолом может значительно снизить уровни фактора роста эндотелия сосудов, онкомаркера СА-125, эстрогена (Е2), прогестерона, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  у пациенток с эндометриозом по сравнению с контрольной группой. Кроме того, общая эффективность лечения оказалась значительно выше в экспериментальной группе ( $p < 0,00001$ ) по сравнению с контролем.

В настоящее время в России завершено многоцентровое исследование «ОРХИДЕЯ» по изучению эффективности применения дидрогестерона в терапии эндометриоза. Исследование с участием 350 пациенток продемонстрировало достоверную эффективность двух схем лечения дидрогестероном в отношении уменьшения хронической тазовой боли. Также показана его эффективность в уменьшении выраженности дисменореи, улучшении качества жизни и сексуального благополучия [42]. К тому же показано, что дидрогестерон предоставляет дополнительный выбор врачу и пациенткам, так как имеет два режима терапии: непрерывный и пролонгированный циклический режим с 5 по 25-й день менструального цикла, при этом доза может составлять 30 или 40 мг в день.

Результаты исследования, представленные В.Ф. Беженарем и соавт. в 2021 г., доказывают необходимость комбинированного хирургического и пролонгированного лечения дидрогестероном, при этом подтверждена высокая эффективность длительной терапии эндометриоз-ассоциированной боли, бесплодия и профилактики рецидива эндометриоза при применении дидрогестерона в течение 12 мес [43].

### Антагонисты ГнРГ

Известно, что нарушение передачи сигналов половыми стероидами, в частности гиперэстрогения и последующая резистентность к прогестерону, играют ключевую роль в его патогенезе, поэтому для лечения симптомов, связанных с

АМ, использовались различные антиэстрогенные средства. Среди них антагонисты ГнРГ завоевывают популярность, и в недавних исследованиях сообщается об эффективном регрессе патологических очагов и облегчении симптомов заболевания [4].

В обзоре, представленном М.И. Ярмолинской и соавт., продемонстрированы преимущества и хорошая терапевтическая эффективность пероральных препаратов – антагонистов ГнРГ у пациенток с эндометриозом и миомой матки: во-первых – отсутствие недостатков инъекционных форм, во-вторых – быстрое и обратимое подавление секреции гонадотропинов (без фазы «вспышки»), а также возможность титрования дозы до желаемой степени подавления секреции гонадотропинов [31].

Антагонисты ГнРГ радикально не подавляют циркулирующий лютеинизирующий гормон, и их влияние на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось можно легко обратить вспять. Это является ключевым преимуществом антагонистов ГнРГ в терапии пациентов, желающих сохранить фертильность, по сравнению с агонистами ГнРГ [44]. На основании этого А. Borini и соавт. высказали предположение, что использование линзаголикса может стать более эффективным по сравнению с текущими методами лечения АМ до вспомогательных репродуктивных технологий, при этом обладая характеристиками гибкости, типичными для протоколов антагонистов ГнРГ, принятых для стимуляции яичников [45].

В статье O. Donnez и J. Donnez сообщалось об использовании антагониста ГнРГ Линзаголикса для лечения пациентки с тяжелым АМ. Во время 12-недельного курса линзаголикса по 200 мг/сут у пациентки сохранялась аменорея, и она отметила очень значительное уменьшение симптомов. На МРТ объем матки уменьшился с 875 см<sup>3</sup> до 290 см<sup>3</sup>, а аденомиотические поражения значительно регрессировали. Это первое сообщение об использовании линзаголикса, нового перорального антагониста ГнРГ, который значительно уменьшил размер поражения и улучшил качество жизни у пациентки с тяжелым АМ [46].

### Комбинированные оральные контрацептивы

Под влиянием КОК происходят децидуализация и последующая атрофия эндометрия. Этот эффект позволяет облегчить симптомы дисменореи и меноррагии у пациенток с АМ благодаря наступлению аменореи. У 2/3 женщин с симптоматическим АМ удается достичь долгосрочного контроля над болью при приеме КОК [5]. В систематическом обзоре С. Benetti-Pinto и соавт. приведены сведения о сравнении эффективности КОК и ЛНГ-ВМС в терапии АМ. Прием КОК, содержащего 75 мкг гестодена + 30 мкг этинилэстрадиола, по схеме 21/7 позволил добиться снижения выраженности боли, продолжительности кровотечения, уменьшения объема матки. Однако по всем оцениваемым параметрам КОК менее эффективны, чем ЛНГ-ВМС [23].

А. Nassanin и соавт. по результатам рандомизированного клинического исследования пришли к выводу, что КОК после приема в течение 6 мес купируют симптомы, связанные с АМ, но менее эффективны, чем диеногест. Однако диеногест связан с большим риском побочных эффектов [35].

### Селективные модуляторы рецепторов прогестерона

Селективные модуляторы рецепторов прогестерона проявляют активность агонистов и антагонистов прогестерона. При отсутствии прогестерона они действуют как слабые прогестины, в присутствии прогестерона в некоторых тканях имеют антигестагенную активность. Их влияние на

эндометрий ингибирует пролиферацию клеток, воспаление, уменьшает боль и кровотечение. Именно эти свойства обосновывают потенциал селективных модуляторов рецепторов прогестерона в лечении АМ [9, 10].

M. Gracia и соавт. провели ретроспективное контролируемое исследование с целью определения эффективности улипристала ацетата в терапии ряда частых симптомов АМ у пациенток с миомой матки и сопутствующим АМ. Применение препарата в течение 12 нед в двух группах пациенток (с миомой матки и сопутствующим АМ – основная группа; с миомой матки – контрольная группа) позволило достичь оптимального контроля над кровотечением и уменьшить выраженность болевого синдрома намного эффективнее в основной группе. Серьезных побочных эффектов у участников исследования не выявлено [47].

Есть данные, что азоприснил и телапристиона ацетат уменьшают боль, связанную с эндометриозом и АМ [10]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить возможность применения селективных модуляторов рецепторов прогестерона у пациентов с АМ.

### Агонисты гормонов гонадотропных рецепторов

Аналоги ГнРГ оказывают антипролиферативный эффект в миометрии, воздействуя на рецепторы ГнРГ, а также имеют гипозстрогенный эффект за счет подавления секреции гонадотропинов. Кроме того, аналоги ГнРГ индуцируют апоптоз, уменьшая ангиогенез и воспаление, в аденомиотических тканях [11]. Благодаря своим эффектам – уменьшению объема матки и снижению выраженности симптомов – аналоги ГнРГ можно рассматривать в качестве патогенетической терапии АМ [4, 48, 49]. Предложены различные режимы терапии: монотерапия агонистами ГнРГ или в сочетании с эстрогенами/прогестинами [16, 49, 50].

E. Andreeva и соавт. представили результаты многоцентрового исследования, проведенного в России. Всего в нем участвовали 465 пациенток с АМ и эндометриозом, получавших трипторелин по 3,75 мг каждые 28 дней до 6 мес. Через 6 мес после последней инъекции препарата зарегистрированы уменьшение выраженности обильных маточных кровотечений, дисменореи и тазовой боли ( $p < 0,0001$ ). В течение 9 мес после прекращения терапии у 116 пациенток наступила беременность [48].

Мощный антиэстрогенный эффект агонистов ГнРГ вызывает побочные менопаузальные эффекты, поэтому препараты этой группы обычно не назначают больше чем на 6 мес. Также есть данные, что после отмены терапии происходит рецидивирование АМ [4, 51].

### Блокаторы прогестероновых рецепторов

Мифепристон является синтетическим стероидным препаратом с антипрогестагенным эффектом (блокирует действие прогестерона на уровне рецепторов), не обладающим гестагенной активностью. Результаты последних исследований продемонстрировали, что мифепристон снижает секрецию интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  из эпителиальных и стромальных клеток эндометрия, ограничивает инфильтрацию и дегрануляцию тучных клеток в эутопическом и эктопическом эндометрии и снижает плотность нервных волокон путем ингибирования миграционной способности нервных клеток при АМ. Отмечено, что мифепристон может значительно облегчить дисменорею при АМ [52].

В исследовании X. Che и соавт. установлено, что мифепристон ингибирует миграцию эпителиальных клеток эндометрия и стромальных клеток за счет снижения экспрессии

CXCR4 и ограничивает инвазию эпителиальных клеток эндометрия за счет подавления эпителиально-мезенхимального перехода при АМ. Авторы также обнаружили, что лечение мифепристом уменьшает объем матки, концентрацию СА-125 и увеличивает концентрацию гемоглобина в сыворотке крови у пациентов с АМ. Таким образом, показано, что мифепристон может служить новым терапевтическим препаратом при лечении АМ [53].

### Заключение

Медикаментозное лечение АМ требует пожизненного плана ведения, поскольку это заболевание оказывает негативное влияние на качество жизни с точки зрения менструальных симптомов, фертильности и исхода беременности, а также имеет определенный онкологический риск [7]. Выбор медикаментозного препарата должен основываться на возрасте пациентки, симптомах заболевания, размерах матки, требованиях к фертильности и финансовых возможностях. Консервативное лечение необходимо в той группе пациенток с АМ, которые требуют сохранения или восстановления фертильности, а также улучшения качества жизни. Однако исследования, посвященные теме медикаментозного лечения АМ, встречаются относительно редко [54]. В этой статье представлен обзор современных знаний о методах медикаментозной терапии АМ, основанных на современном понимании патогенеза этого заболевания.

Результаты нескольких клинических исследований, посвященных медикаментозному лечению АМ, показали, что в настоящее время ни один препарат не предназначен непосредственно для лечения этого заболевания, к тому же отсутствуют конкретные рекомендации, которым необходимо следовать [11]. При этом отмечено, что медикаментозное лечение АМ эффективно для уменьшения симптомов заболевания (боли и аномальных маточных кровотечений). В то же время методы медикаментозного лечения, включая гормональную терапию, не дали удовлетворительных результатов у женщин с бесплодием, планирующих беременность [5]. На сегодняшний день имеются ограниченные данные об эффективности различных вариантов медикаментозного лечения АМ в отношении исходов фертильности, опубликованы только ретроспективные оценки или небольшие серии случаев [55, 56]. На основе полученных учеными новых данных о патогенетических механизмах АМ разрабатываются новые препараты для его лечения, такие как селективные модуляторы рецепторов прогестерона, ингибиторы ароматазы, вальпроевая кислота и антитромбоцитарная терапия [57]. При этом необходимо проведение дальнейших рандомизированных контролируемых исследований для сравнения эффективности различных медикаментозных препаратов и установления единого алгоритма лечения АМ.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. В.Б. Цхай – разработка концепции статьи, написание, редактирование статьи; А.А. Бакунина – сбор и анализ материала, написание статьи; Г.Т. Микаиллы – сбор и анализ материала, написание статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

VB Tskhay – article concept development, article writing, editing; AA Bakunina – collection and analysis of material, writing an article; GT Mikailli – collection and analysis of material, article writing.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Эффективность комплексной терапии тазовой боли, ассоциированной с аденомиозом. *Трудный пациент*. 2020;18(4):34-40 [Orazov MR, Radzinskiy VE, Khamoshina MB, et al. Effectiveness of Complex Therapy of Pelvic Pain Associated with Adenomyosis. *Difficult Patient*. 2020;18(4):34-40 (in Russian)]. DOI:10.24411/2074-1995-2020-10028
- Давыдов А.И., Таирова М.Б., Михалева Л.М., и др. Аденомиоз. Что изменилось с появлением МКБ-11? *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(2):117-24 [Davydov AI, Tairova MB, Mikhaleva LM, et al. Adenomyosis. What Has Changed Since The Advent of ICD-11? *Vopr. ginekolog. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(2):117-24 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2021-2-117-124
- Moawad G, Kheil MH, Ayoubi JM, et al. Adenomyosis and infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2022;39(5):1027-31. DOI:10.1007/s10815-022-02476-2
- Donnez J, Stratopoulou CA, Dolmans MM. Uterine Adenomyosis: From Disease Pathogenesis to a New Medical Approach Using GnRH Antagonists. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(19):9941. DOI:10.3390/ijerph18199941
- Szuber M, Koziróg E, Olszak O, et al. Adenomyosis and Infertility-Review of Medical and Surgical Approaches. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(3):1235. DOI:10.3390/ijerph18031235
- Schrager S, Yogendran L, Marquez CM, Sadowski EA. Adenomyosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2022;105(1):33-8.
- Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-283. DOI:10.12688/f1000research.17242.1
- Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Hum Reprod Update*. 2020;26(3):392-411. DOI:10.1093/humupd/dmz049
- Orlov S, Jokubkiene L. Prevalence of endometriosis and adenomyosis at transvaginal ultrasound examination in symptomatic women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(5):524-31. DOI:10.1111/aogs.14337
- Pontis A, D'Alterio MN, Pirarba S, et al. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(9):696-700. DOI:10.1080/09513590.2016.1197200
- Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, et al. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertil Steril*. 2018;109(3):398-405. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.01.013
- Baboo KD, Chen Z, Zhang X. Progress on medical treatment in the management of adenomyosis. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;48(2):142-7. DOI:10.3785/j.issn.1008-9292.2019.04.04
- Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(7):CD001751. DOI:10.1002/14651858.CD001751.pub3
- Lethaby A, Augood C, Duckitt K, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD000400. DOI:10.1002/14651858.CD000400.pub2
- Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD000400. DOI:10.1002/14651858.CD000400.pub4
- Cope AG, Ainsworth AJ, Stewart EA. Current and Future Medical Therapies for Adenomyosis. *Semin Reprod Med*. 2020;38(2-03):151-6. DOI:10.1055/s-0040-1719016
- Li L, Leng J, Jia S, Lang J. Treatment of symptomatic adenomyosis with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;146(3):357-63. DOI:10.1002/ijgo.12887
- Park DS, Kim ML, Song T, et al. Clinical experiences of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in patients with large symptomatic adenomyosis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54(4):412-5. DOI:10.1016/j.tjog.2014.05.009
- Rathinam KK, Abraham JJ, S HP, et al. Evaluation of pharmacological interventions in the management of adenomyosis: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022;78(4):531-45. DOI:10.1007/s00228-021-03256-0
- Chen S, Wang J, Sun W, et al. Efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine device is associated with different subtypes of adenomyosis: a retrospective study. *Ann Transl Med*. 2020;8(21):1356. DOI:10.21037/atm-20-3420
- Badawy AM, Elnashar AM, Mosbah AA. Aromatase inhibitors or gonadotropin-releasing hormone agonists for the management of uterine adenomyosis: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(4):489-95. DOI:10.1111/j.1600-0412.2012.01350.x
- Ferrero S, Gillott DJ, Venturini PL, Remorgida V. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:89. DOI:10.1186/1477-7827-9-89
- Benetti-Pinto CL, Mira TAA, Yela DA, et al. Pharmacological Treatment for Symptomatic Adenomyosis: A Systematic Review. Tratamento farmacológico para adenomiose sintomática: revisão sistemática. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019;41(9):564-74. DOI:10.1055/s-0039-1695737
- Kobayashi H. Molecular Targets for Nonhormonal Treatment Based on a Multistep Process of Adenomyosis Development. *Reprod Sci*. 2023;30(3):743-60. DOI:10.1007/s43032-022-01036-4
- Lin J, Ma H, Li H, et al. The Treatment of Complementary and Alternative Medicine on Female Infertility Caused by Endometrial Factors. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:4624311. DOI:10.1155/2022/4624311
- Ebert AD, Макаренко Т.А., Цхай В.Б., и др. Альтернативные методы лечения эндометриоза: Ресвератрол и его комбинация с гормонотерапией. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018;2:106-8 [Ebert AD, Makarenko TA, Tskhay VB, et al. Alternative Methods of Treatment of Endometriosis: Resveratrol and its Combination with Hormonotherapy. *Siberian Medical Review*. 2018;2:106-8 (in Russian)]. DOI:10.20333/2500136-2018-2-106-108
- Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(3):CD009590. DOI:10.1002/14651858.CD009590.pub2
- Ulrich U, Buchweitz O, Greb R, et al. National German Guideline (S2k): Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis: Long Version – AWMF Registry No.015-045. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2014;74(12):1104-18. DOI:10.1055/s-0034-1383187
- Хашукоева А.З., Хлынова С.А., Ильина И.Ю., Керчелаева С.А. Эстрогензависимые состояния женской репродуктивной системы: возможности негормональной терапии с применением индол-3-карбинола. *Акушерство и гинекология*. 2020;5:65-9 [Khashukoeva AZ, Khlynova SA, Ilyina IYu, Kerchelaeva SB. Estrogen-dependent Conditions of the Female Reproductive System: Possibilities of Nonhormonal Therapy Using Indole-3-carbinol. *Obstetrics and Gynecology*. 2020;5:65-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2020.5.65-69
- Давыдов А.И., Чилова Р.А., Лебедев В.А., Таирова М.Б. Аденомиоз и оксидативный стресс. Обоснование комплексного подхода к лечению пациенток репродуктивного возраста. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021;20(6):155-61 [Davydov AI, Chilova RA, Lebedev VA, Tairova MB. Adenomyosis and Oxidative Stress. Rationale for Comprehensive Approach to Treatment of Patients of Reproductive Age. *Vopr. ginekolog. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(6):155-61 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2021-6-155-161
- Ярмолинская М.И., Хачатурян А.Р., Андреева Н.Ю., Пьянкова В.О. Современные возможности и перспективы при-

- менения пероральной формы антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2020;26(5):78-83 [Yarmolinskaya MI, Khachatryan AR, Andreeva NYu, Pyankova VO. The Oral Gonadotropin-releasing Hormone Antagonists: Contemporary Possibilities and Perspectives of Application. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(5):78-83 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20202605178
32. Zhang K, Zhou Z, Wang C, et al. Mechanism Study of Cinnamomi Ramulus and Paris polyphylla Sm. Drug Pair in the Treatment of Adenomyosis by Network Pharmacology and Experimental Validation. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:2624434. DOI:10.1155/2022/2624434
33. Клинические рекомендации «Эндометриоз». М.: POAG, 2020 [Klinicheskiye rekomendatsii "Endometriosis". Moscow: ROAG, 2020 (in Russian)].
34. Chen I, Veth VB, Choudhry AJ, et al. Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;11(11):CD003678. DOI:10.1002/14651858.CD003678.pub
35. Hassanin AI, Youssef AA, Yousef AM, Ali MK. Comparison of dienogest versus combined oral contraceptive pills in the treatment of women with adenomyosis: A randomized clinical trial. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;154(2):263-9. DOI:10.1002/ijgo.13600
36. Hirata T, Izumi G, Takamura M, et al. Efficacy of dienogest in the treatment of symptomatic adenomyosis: a pilot study. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(10):726-9. DOI:10.3109/09513590.2014.926882
37. Ono N, Asano R, Nagai K, et al. Evaluating the safety of dienogest in women with adenomyosis: A retrospective analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(4):1433-40. DOI:10.1111/jog.14612
38. Neriishi K, Hirata T, Fukuda S, 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
39. Lazaridis A, Grammatas AL, Spencer S, Hirsch M. Nonsurgical management of adenomyosis: an overview of current evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2022;34(5):315-23. DOI:10.1097/GCO.0000000000000810
40. Schweppe KW. The place of dydrogesterone in the treatment of endometriosis and adenomyosis. *Maturitas*. 2009;65(Suppl. 1):S23-7. DOI:10.1016/j.maturitas.2009.11.011
41. Sun S, Zhang H, Zhong P, Xu Z. The Effect of Letrozole Combined with Dydrogesterone for Endometriosis in China: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2021;2021:9946060. DOI:10.1155/2021/9946060
42. Сухих Г.Т., Адамян Л.В., Козаченко А.В., и др. Дидрогестерон для лечения подтвержденного эндометриоза: ключевые результаты наблюдательного открытого многоцентрового исследования в условиях реальной клинической практики. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2020;8(4):79-81 [Sukhikh GT, Adamyan LV, Kozachenko AV, et al. Dydrogesterone for the Treatment of Confirmed Endometriosis: Key Findings from an Observational Open Multicentre Study in a Real Clinical Setting. *Obstetrics And Gynecology. News. Views. Education*. 2020;8(4):79-81 (in Russian)]. DOI:10.24411/2303-9698-2020-14006
43. Беженарь В.Ф., Круглов С.Ю., Кузьмина Н.С., и др. Целесообразность длительной гормональной терапии эндометриоза после хирургического лечения. *Акушерство и гинекология*. 2021;4:134-42 [Bezhenar VF, Kruglov SYu, Kuzmina NS, et al. Effectiveness of Long-term Hormone Therapy for Endometriosis After Surgical Treatment. *Obstetrics and Gynecology*. 2021;4:134-42 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2021.4.134-142
44. Stratopoulou CA, Donnez J, Dolmans MM. Conservative Management of Uterine Adenomyosis: Medical vs. Surgical Approach. *J Clin Med*. 2021;10(21):4878. DOI:10.3390/jcm10214878
45. Borini A, Coticchio G. Gonadotropin-releasing hormone antagonist linzagolix: possible treatment for assisted reproduction patients presenting with adenomyosis and endometriosis? *Fertil Steril*. 2020;114(3):517-8. DOI:10.1016/j.fertnstert.2020.06.003
46. Donnez O, Donnez J. Gonadotropin-releasing hormone antagonist (linzagolix): a new therapy for uterine adenomyosis. *Fertil Steril*. 2020;114(3):640-5. DOI:10.1016/j.fertnstert.2020.04.017
47. Gracia M, Alcalá M, Ferreri J, et al. Ulipristal Acetate Improves Clinical Symptoms in Women with Adenomyosis and Uterine Myomas. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(7):1274-80. DOI:10.1016/j.jmig.2018.04.002
48. Andreeva E, Absatarova Y. Triptorelin for the treatment of adenomyosis: A multicenter observational study of 465 women in Russia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;151(3):347-54. DOI:10.1002/ijgo.13341
49. Tskhay V, Schindler AE, Mikailly G. Operation, hormone therapy and recovery of the patients with severe forms of adenomyosis. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(8):647-50. DOI:10.1080/09513590.2017.1397116
50. Цхай В.Б. Аденомиоз. Контраверсии современности. Боли. Кровотечения. Бесплодие. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Status Praesens, 2020 [Tskhay VB. Adenomyosis. Contraversii sovremennosti. Pod red. VE Radzinskogo. Moscow: Status Praesens, 2020 (in Russian)].
51. Matsushima T, Akira S, Yoneyama K, Takeshita T. Recurrence of uterine adenomyosis after administration of gonadotropin-releasing hormone agonist and the efficacy of dienogest. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(6):521-4. DOI:10.1080/09513590.2019.1683818
52. Che X, Wang J, He J, et al. The new application of mifepristone in the relief of adenomyosis-caused dysmenorrhea. *Int J Med Sci*. 2020;17(2):224-33. DOI:10.7150/ijms.39252
53. Che X, Wang J, He J, et al. A new trick for an old dog: The application of mifepristone in the treatment of adenomyosis. *J Cell Mol Med*. 2020;24(2):1724-37. DOI:10.1111/jcmm.14866
54. Tsui KH, Lee WL, Chen CY, et al. Medical treatment for adenomyosis and/or adenomyoma. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014;53(4):459-65. DOI:10.1016/j.tjog.2014.04.024
55. Soave I, Wenger JM, Pluchino N, Marci R. Treatment options and reproductive outcome for adenomyosis-associated infertility. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(5):839-49. DOI:10.1080/03007995.2017.1393404
56. Rocha TP, Andres MP, Borrelli GM, Abrão MS. Fertility-Sparing Treatment of Adenomyosis in Patients With Infertility: A Systematic Review of Current Options. *Reprod Sci*. 2018;25(4):480-6. DOI:10.1177/1933719118756754
57. Sharara FI, Kheil MH, Feki A, et al. Current and Prospective Treatment of Adenomyosis. *J Clin Med*. 2021;10(15):3410. DOI:10.3390/jcm10153410

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.01.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.05.2023