



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.26.2.004>  
УДК 618.14-007.415-085.357



Гутикова Л.В.✉, Павловская М.А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

## Эффективность стероидной терапии в пролонгированном режиме при аденомиозе

**Конфликт интересов:** не заявлен.

**Вклад авторов:** концепция, написание текста – Гутикова Л.В.; проведение научных исследований – Павловская М.А.

Подана: 15.03.2023

Принята: 12.04.2023

Контакты: klam4@mail.ru

### Резюме

Обследовано в течение 1,5 года 60 женщин репродуктивного возраста с аденомиозом на фоне лечения комбинированным оральным контрацептивом, содержащим 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста, в пролонгированном режиме. Оценка результатов цветового доплеровского картирования миометрия выявила исходное усиление кровотока в зонах расположения гетеротопий в миометрии. Эффективность лечения подтверждается уменьшением количества локусов кровотока в миометрии на 45% и более. Сохраняющийся повышенный уровень васкуляризации миометрия у 10% женщин по данным цветового доплеровского картирования может использоваться как предиктор неэффективности длительной стероидной терапии у пациенток с аденомиозом.

**Ключевые слова:** внутренний эндометриоз, цветовое доплеровское картирование, диеногест

Gutikova L., Pavlovskaya M.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

## Effectiveness of Steroid Therapy in the Prolonged Regime in Adenomyosis

**Conflict of interest:** nothing to declare.

**Authors' contribution:** concept, text writing – Gutikova L., conducting scientific research – Pavlovskaya M.

Submitted: 15.03.2023

Accepted: 12.04.2023

Contacts: klam4@mail.ru

### Abstract

There were examined 60 women of reproductive age with adenomyosis for 1.5 years during treatment with a combined oral contraceptive containing 30 µg of ethinyl estradiol and 2 mg of dienogest in a prolonged regimen. Evaluation of the results of color Doppler

mapping (CDC) of the myometrium revealed an initial increase in blood flow in the areas of heterotopias in the myometrium. The effectiveness of the treatment is confirmed by a decrease in the number of blood flow loci in the myometrium by 45% or more. The persistent elevated level of myometrial vascularization in 10% of women according to the CDC can be used as a predictor of the failure of long-term steroid therapy in patients with adenomyosis.

**Keywords:** internal endometriosis, color Doppler imaging, dienogest

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Среди регистрируемых пролиферативных хронических заболеваний женской половой сферы лидирующие позиции занимает эндометриоз. Эта патология затрагивает практически все органы и системы организма, а также значительно ухудшает качество жизни и становится препятствием для желанной беременности на неопределенное время [1]. Распространенность внутреннего генитального эндометриоза тела матки в популяции достигает 80% у женщин с хронической тазовой болью, 25% – у пациенток с бесплодием [2, 3].

Эндометриоз представляет собой гормонально зависимое, хроническое воспалительное заболевание, имеющее сложную и до конца не выясненную этиологию. К основным проявлениям заболевания относят тазовую боль, нарушения менструального цикла и репродуктивной функции [1, 4]. В основе патогенеза эндометриоза лежит возникновение и распространение эндометриоидных гетеротопий за пределы их обычной локализации – слизистой оболочки матки, их миграция в миометрий, где гетеротопии ведут себя агрессивно. Аналогично эндометрию, они пролиферируют, а вследствие ингибирования апоптоза, секвестрации и невозможности выведения вовне из гетеротопий образуются кисты или при их последующем запустевании – соединительнотканые рубцы и спайки [4].

То есть зависимость клинических проявлений заболевания от фаз менструального цикла и регресс симптоматики на фоне беременности и менопаузы объясняют дисгормональную природу данного заболевания [5].

В этой связи, несмотря на то, что именно операция является «золотым стандартом» в диагностике и лечении эндометриоза, что позволяет врачу оценить степень распространения патологии и радикально удалить очаги, важным представляется использование гормональных препаратов не только для лечения, но и, что не менее важно, для профилактики возможных рецидивов [1, 2, 5].

Базовым принципом консервативной гормональной терапии является подавление секреции эстрадиола [5]. Из многообразных схем лечения наиболее приемлемыми по переносимости при длительном применении является использование комбинированных оральных контрацептивов (КОК), предусматривающих циклический оральный прием препаратов, содержащих эстрогены (чаще всего этинилэстрадиол) и различные синтетические гестагены [6–9].

Системные эффекты КОК сводятся к торможению секреции гонадотропинов в гипофизе, фолликулогенеза и стероидогенеза в яичниках, подавлению пролиферации эндометрия и митотической активности миометрия, а также происходит влияние на процессы межклеточного и внутриклеточного взаимодействия. Благоприятные



антипролиферативные системные эффекты КОК обусловлены гестагенным компонентом, что компенсирует действие этинилэстрадиола. Эти эффекты более выражены у монофазных КОК. Такое таргетное лечение ослабляет боли, снижает вероятность повторного возникновения проявлений болезни и, соответственно, риск операции в будущем. Эффективность лечения эндометриоза монофазными препаратами, содержащими сильный гестаген, составляет в среднем 60% [6, 8, 10].

Тем не менее, несмотря на длительные курсы лечения, после отмены терапии частота рецидивов заболевания составляет до 20% в первый год, а через 5 лет достигает 75% [1, 2]. В этой связи высокая частота рецидивирования заболевания в ближайшее время после отмены лечения объясняет актуальность поиска прогностических маркеров эффективности проводимого гормонального лечения.

По данным литературы, структурно-функциональные особенности железистого эпителия в эндометриоидных гетеротопиях связаны с состоянием их стромального компонента и кровоснабжением эпителия. Кроме того, известно, что атрофические изменения в очагах эктопированного эндометрия на фоне гормонотерапии сопровождаются уменьшением количества сосудов в строме. Поэтому ультразвуковое исследование с использованием цветового доплеровского картирования (ЦДК) дает возможность исследовать интенсивность кровотока в зонах эндометриоидных гетеротопий и неинвазивно оценить выраженность изменений в этих очагах на фоне гормонального лечения.

## ■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить эффективность стандартной стероидной терапии с использованием комбинированных оральных контрацептивов в пролонгированном режиме при аденомиозе.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 женщин репродуктивного возраста (основная группа) с подтвержденным аденомиозом. Для верификации диагноза у всех пациенток проводился сбор рутинных клинических данных (анамнез, объективный и гинекологический статусы, измерение артериального давления, общий анализ крови, общий анализ мочи, коагулограмма, глюкоза крови, общий билирубин, креатинин, инфекционный скрининг (мазок на флору цервикального канала и влагалища, реакция Вассермана, маркеры гепатитов В и С, электрокардиограмма, консультация терапевта по показаниям), эхография в режимах серой шкалы, ЦДК).

Ультразвуковое исследование проводилось на сканерах SSD-3500, SSD-4000 (Aloka, Япония) трансабдоминальным и трансвагинальным датчиками. У всех пациенток внутренний эндометриоз тела матки был верифицирован по данным петлевой биопсии миометрия. Жидкостную гистероскопию (гистероскоп Karl Storz, Германия, с 0- и 30-градусным углом обзора) с петлевой биопсией миометрия выполняли на 5–9-й дни менструального цикла. Гистологическое исследование эндо- и миометрия производилось с окраской препаратов по стандартной методике гематоксилином-эозином.

Допплерографические исследования проводились с использованием вагинальных датчиков при положении пациенток лежа на спине на 3–6-й дни менструального цикла на фоне пролонгированной гормональной терапии – без учета дней менструальноподобных реакций, с интервалом в 3 месяца в течение 1,5 года.

Подсчет количества визуализируемых локусов кровотока в режиме ЦДК осуществлялся при стандартных настройках ультразвуковых сканеров (оптимальный (до появления шумов) уровень приема доплеровского блока, при котором отсутствуют помехи в виде пятен сплошного окрашивания от движения тканей).

Критерии исключения из исследования: пациентки со множественной миомой матки, с единичными миоматозными узлами, превышающими 30 мм в диаметре, а также случаи сочетания внутреннего эндометриоза тела матки с атипической гиперплазией эндометрия.

Пациентки основной группы для лечения клинически выраженного внутреннего эндометриоза тела матки получали оральный контрацептив, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста: первые три месяца (63 дня) – в непрерывном режиме, далее в течение 6 месяцев – в режиме оральной контрацепции.

Контрольную группу составили 20 пациенток репродуктивного возраста без гинекологических заболеваний, которым диеногест был назначен в режиме оральной контрацепции на 9 месяцев. Ультразвуковые исследования в контрольной группе производились в те же дни и по аналогичным принципам, как и в основной группе. Все пациентки давали информированное согласие на участие в исследовании.

У женщин основной группы оценивали клинические симптомы заболевания (интенсивность болей (по С.М. Mac-Laverty, P.W. Shaw, 1995), объем менструальной кровопотери (субъективная оценка и результаты общего анализа крови один раз в три месяца), данные ЦДК миометрия. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета анализа Microsoft Excel. Вычислялись средняя арифметическая величина ( $M$ ), стандартное отклонение ( $m$ ). Достоверность различий оценивалась с применением  $t$ -критерия Стьюдента.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток основной группы составил  $35,2 \pm 0,4$  года, контрольной группы –  $33,5 \pm 0,3$  года. При гистологическом исследовании гиперпластические процессы эндометрия были обнаружены у 46 пациенток основной группы, что составило 76,7%.

В зависимости от результатов лечения при наблюдении в течение 1,5 года пациентки основной группы были разделены на две подгруппы: эффективное – 54, неэффективное – 6 пациенток. В течение первых шести месяцев наблюдения объем менструальной кровопотери достоверно снизился в обеих подгруппах ( $p < 0,05$ ), что подтверждалось как субъективными ощущениями пациенток, так и повышением уровня гемоглобина по данным общего анализа крови (табл. 1).

При этом следует отметить, что в контрольной группе также зафиксировано снижение объема менструальной кровопотери по данным субъективной оценки пациенток, однако по результатам динамических общих анализов крови статистически достоверной разницы в уровне гемоглобина не выявлено ( $p > 0,05$ ).

По нашим данным, интенсивность болевого синдрома у пациенток основной группы достоверно снизилась уже после 3 месяцев лечения. Причем этот результат мы отметили в обеих подгруппах. Следует, тем не менее, подчеркнуть, что в первой подгруппе после 6 месяцев приема КОК и далее отсутствовала достоверная разница по сравнению с данными контрольной группы, а во второй подгруппе данные 6, 12 и 18 месяцев достоверно не отличались от результатов 3 месяцев (табл. 2).



**Таблица 1**  
**Уровень гемоглобина (г/л) у пациенток с аденомиозом на фоне приема КОК в пролонгированном режиме**  
**Table 1**  
**Hemoglobin level (g/l) in patients with adenomyosis while taking long-term COCs**

| Количество месяцев | 0         | 3         | 6          | 12         | 18         |
|--------------------|-----------|-----------|------------|------------|------------|
| 1-я подгруппа      | 103,2±2,1 | 105,2±1,6 | 115,9±1,4* | 128,1±1,7* | 132,1±1,6* |
| 2-я подгруппа      | 104,7±2,2 | 106,2±2,9 | 115,2±2,2* | 113,6±2,8* | 115,3±2,3* |
| Контрольная группа | 120,5±2,3 | 127,1±1,7 | 126,4±1,5  | 123,9±1,3  | 127,1±1,8  |

Примечание: \* достоверное различие в сравнении с первым визитом ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2**  
**Интенсивность болевого синдрома (баллы) у пациенток с аденомиозом на фоне приема КОК в пролонгированном режиме**  
**Table 2**  
**Intensity of pain syndrome (points) in patients with adenomyosis while taking long-term COCs**

| Количество месяцев | 0       | 3        | 6        | 12       | 18       |
|--------------------|---------|----------|----------|----------|----------|
| 1-я подгруппа      | 5,9±0,3 | 3,3±0,4* | 1,5±0,5* | 1,3±0,4* | 1,1±0,3* |
| 2-я подгруппа      | 5,7±0,6 | 3,7±0,6* | 3,3±0,6* | 3,4±0,5* | 3,3±0,8* |
| Контрольная группа | 1,3±0,3 | 1,2±0,2  | 1,1±0,1  | 1,1±0,1  | 1,1±0,1  |

Примечание: \* достоверное различие в сравнении с первым визитом ( $p < 0,05$ ).

Согласно результатам исследования с применением ЦДК количество локусов кровотока во внутреннем и среднем слоях миометрия на единицу площади достоверно снизилось в первой подгруппе в течение первых 3 месяцев приема КОК ( $p < 0,01$ ) и оставалось приблизительно на этом же уровне в течение всего периода наблюдения и спустя 9 месяцев после его отмены (табл. 3).

Мы выявили, что во второй подгруппе ультразвуковая доплерометрия не показала достоверного уменьшения васкуляризации миометрия в течение всего периода наблюдения ( $p > 0,05$ ). В контрольной группе по данным трансвагинальной ультразвуковой доплерографии нами не зафиксировано существенной разницы в количестве локусов кровотока в миометрии при динамических исследованиях до и на фоне приема КОК в режиме контрацепции.

**Таблица 3**  
**Васкуляризация миометрия (число локусов кровотока на 1 кв. см площади миометрия) у пациенток с аденомиозом по данным ЦДК на фоне приема КОК в пролонгированном режиме**  
**Table 3**  
**Vascularization of the myometrium (number of blood flow loci per 1 sq. cm of the area of the myometrium) in patients with adenomyosis according to the color doppler data while taking long-term COCs**

| Количество месяцев | 0       | 3        | 6        | 12       | 18       |
|--------------------|---------|----------|----------|----------|----------|
| 1-я подгруппа      | 8,4±1,3 | 1,7±0,6* | 1,8±0,5* | 1,9±0,4* | 1,8±0,7* |
| 2-я подгруппа      | 8,3±1,4 | 5,8±1,4  | 6,6±1,5  | 7,2±1,8  | 7,4±1,6  |
| Контрольная группа | 1,2±0,3 | 1,3±0,4  | 1,2±0,5  | 1,2±0,3  | 1,1±0,7  |

Примечание: \* достоверное различие в сравнении с первым визитом ( $p < 0,01$ ).

Полученные нами данные подтверждают результаты исследований авторов, показывающих выраженную эффективность пролонгированного приема низкодозированных КОК у пациенток с клиническими проявлениями аденомиоза [5–9]. Известно, что вследствие приема низкодозированных КОК в эндометрии происходит подавление обычных пролиферативных изменений эндометрия с формированием его дезактивации или атрофии [5, 7]. В эндометриоидных гетеротопиях происходят аналогичные процессы, так как доказано морфологическое и функциональное сходство эндометрия и эндометриоподобной ткани [4].

Известно, что диеногест, кроме прогестероноподобного антипролиферативного эффекта, обладает способностью нормализации внутриклеточных сигнальных систем и подавления ангиогенеза, что было доказано в экспериментальных работах [11]. Воздействуя посредством экспрессии генов, образования специфических белков, цитокинов и факторов роста, диеногест является триггером для усиления процессов апоптоза и снижения пролиферативной активности клеток эндометриоидных гетеротопий. Кроме того, выраженный клинический эффект КОК, содержащего диеногест, подтверждается уменьшением васкуляризации пораженного миометрия у пациенток с аденомиозом по данным ЦДК.

Тем не менее нельзя полностью исключить, что стероидная терапия действует только на часть клеточных элементов эндометриоидных очагов.

По данным некоторых авторов, при исследовании внутриматочных эндометриоидных гетеротопий рецепторы эстрогенов выявляются только в половине случаев, а железистый эпителий в очагах аденомиоза характеризуется низкой функциональной активностью [4]. В связи с этим мы полагаем, что данный факт объясняет отсутствие эффекта от консервативного лечения у части пациенток с внутренним эндометриозом тела матки.

По нашим данным, у 10% пациенток с аденомиозом было обнаружено неполное подавление активности очагов эндометриоза, хотя у них наблюдалось клиническое улучшение на фоне лечения. У этих женщин сохранялась усиленная васкуляризация, а атрофические изменения в гетеротопиях отсутствовали. Этим пациенткам рекомендовали альтернативные методы лечения.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные нами исследования показали, что у здоровых женщин по данным ЦДК до и на фоне использования КОК, содержащих этинилэстрадиол и диеногест, не выявлено статистически значимых изменений в изображении тела матки. До использования стероидной терапии у 90% пациенток с аденомиозом, имеющих такие клинические проявления, как гиперполименорею, перименструальные кровозападения, тазовые боли, диспареуния, а также в 76,7% случаев сочетание с гиперпластическими процессами эндометрия по данным ЦДК выявлено диффузное усиление кровотока в зонах расположения гетеротопий в миометрии. В результате лечения аденомиоза у этих женщин с использованием КОК, содержащих этинилэстрадиол и диеногест, в пролонгированном режиме выявлено достоверное уменьшение количества локусов кровотока в миометрии по данным ЦДК, что свидетельствует об эффективности длительной стероидной терапии этой патологии. При отсутствии либо незначительном уменьшении количества локусов кровотока в миометрии у пациенток с аденомиозом на фоне лечения КОК можно прогнозировать рецидив клинических проявлений заболевания.



## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Apolikhina I.A. et al. (2013) *Endometriosis: diagnosis, treatment, rehabilitation. Federal clinical guidelines for the management of patients*, 65 p. (in Russian)
2. Luisi S., Centini G.Le, Lazzeri L. (2015) Current approach to treatment of pain in patients with endometriosis: results of a survey of specialists in Italy. *Journal of Endometriosis*, vol. 7, no 1, pp. 49–50.
3. Momoeda M., Taketani Y. (2007) Randomized doubleblind, multicentre, parallel-group dose-response study of dienogest in patients with endometriosis. *Jpn Pharmacol Ther.*, vol. 35, pp. 769–783.
4. Kondrikov N.I., Adamyan L.V., Mogirevskaya O.A. (1997) *Adenomyosis: some clinical and morphological features. Endoscopy in the diagnosis and treatment of uterine pathology: Materials of the international congress (with a course of endoscopy)*, vol. 2, pp. 13–15. (in Russian)
5. Adamyan L.V., Andreeva E.N. (2011) The role of modern hormone modulating therapy in the complex treatment of genital endometriosis. *Problems of reproduction*, vol. 6, pp. 66–77. (in Russian)
6. Harada T., Momoeda M., Taketani Y. et al. (2009) Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis – a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertility and Sterility*, vol. 91, no 3, pp. 675–681.
7. Cosson M., QuerLeu D., Donnez J. et al. (2002) Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: Results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril*, vol. 77, no 4, pp. 684–692.
8. Strowitzki T., Marr J., Gerlinger C. et al. (2010) Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod.*, vol. 25, pp. 633–641.
9. Yoshiaki Ota, Masaaki Andou, Shiori Yanai, et al. (2015) Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma. *Journal of Endometriosis*, vol. 7, no 2, pp. 63–67.
10. Haider Z., D'Souza R. (2009) Non-contraceptive benefits and risk of contraception. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.*, vol. 23, pp. 249–262.
11. Guo S.W. (2009) Epigenetics of endometriosis. Review. *Mol Hum Reprod*, vol. 15, pp. 587–607.