

# Клинические рекомендации «Сочетанные доброкачественные заболевания матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия)»



## ДЕТАЛЬНЫЙ РАЗБОР РАЗДЕЛОВ В ИНТЕРАКТИВНОМ ФОРМАТЕ

Нажмите на интересующий Вас раздел  
на следующей странице

Для возврата в оглавление с любого  
слайда нужно нажать на кнопку

Оглавление

Открыть текст клинических  
рекомендаций





# Определение рассматриваемых патологических состояний согласно МКБ 10\*

Название	Код
<b>Класс II. Новообразования. Доброкачественные новообразования (D10-D36)</b>	
<b>Лейомиома матки</b>	
Подслизистая лейомиома матки	D25.0
Интрамуральная лейомиома матки	D25.1
Субсерозная лейомиома матки неуточненная	D25.9
Лейомиома матки неуточненная	D25.9
<b>Класс XIV. Болезни мочеполовой системы. Невоспалительные болезни женских половых органов (N80-N98)</b>	
Эндометриоз матки (аденомиоз)	N80.0
Эндометриоз яичников	N80.1
Эндометриоз маточных труб	N80.2
Эндометриоз тазовой брюшины	N80.3
Эндометриоз ректовагинальной перегородки и влагалища	N80.4
Эндометриоз кишечника	N80.5
Эндометриоз неуточненный	N80.9
Железистая гиперплазия эндометрия	N85.0
Аденоматозная гиперплазия эндометрия	N85.1
Полип тела матки	N84.0
Овуляторные кровотечения	N92.3
Обильные кровотечения в предменопаузном периоде	N92.4
Другие аномальные кровотечения из матки и влагалища	N93.0
Постменопаузные кровотечения.	N95.0

Название	Код
<b>Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом</b>	
Хроническая тазовая боль	N94
Диспареуния Исключена психогенная диспареуния (F52.6)	N94.1
Первичная дисменорея	N94.4
Вторичная дисменорея	N94.5
Дисменорея неуточненная	N94.6
Синдром хронической усталости	G93.3
<b>Класс V. Психические расстройства и расстройства поведения. Поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами</b>	
Отсутствие или потеря сексуального влечения	F52.0
Отвращение к половым сношениям и отсутствие полового удовольствия	F52.1
Недостаточность генитальной реакции	F52.2
Оргазмическая дисфункция	F52.3



\*Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10)



# Эпидемиология и факторы риска



**Практикующий врач нередко сталкивается с сочетанием доброкачественных заболеваний матки, требующих целостного подхода к ведению пациенток и комплексного решения проблемы\***

\*Palmer JE, et al., 2008; Hannemann MM, et al., 2010



**Высокая распространенность сочетанных доброкачественных заболеваний матки обусловлена:**



**Общностью этиологии**



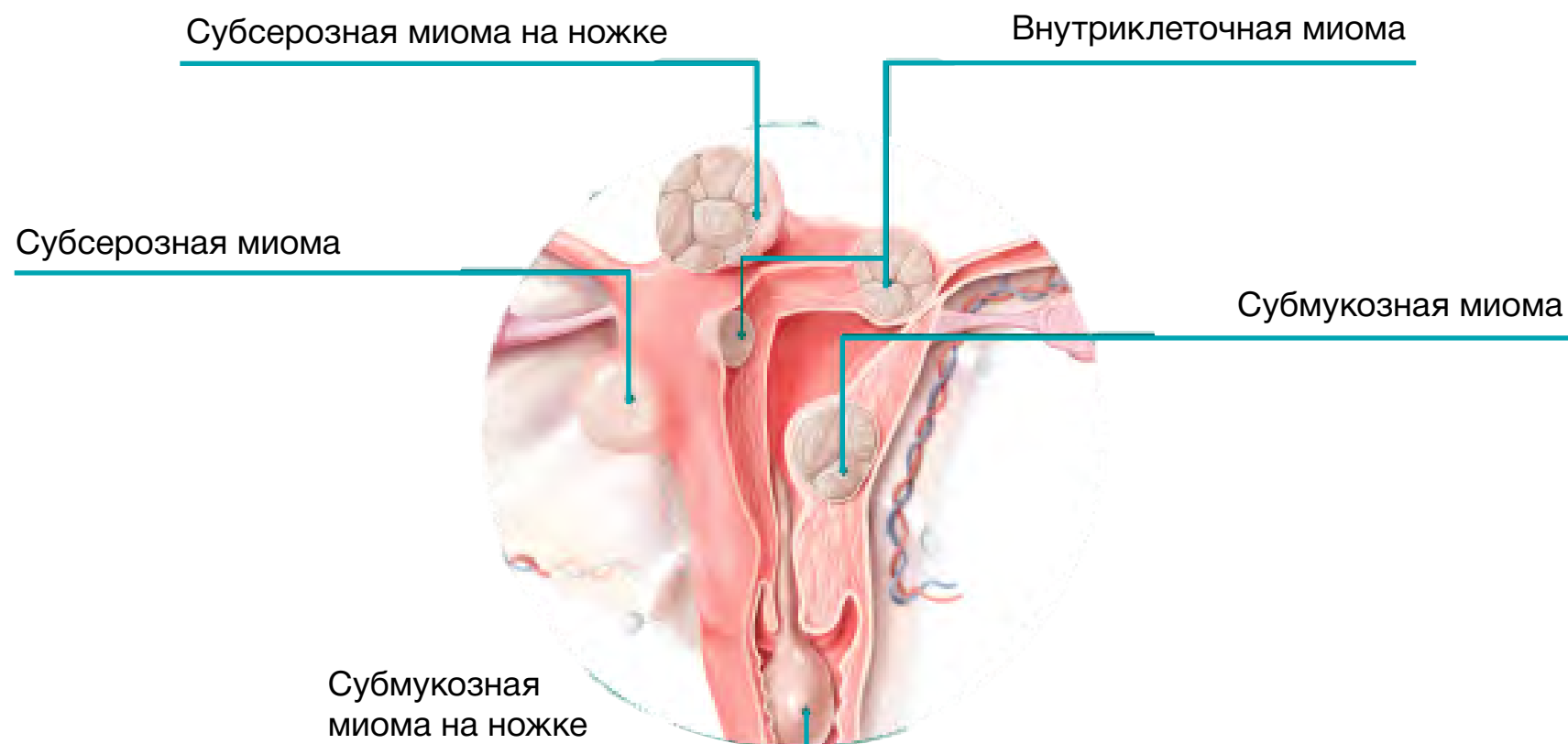
**Общими факторами риска**



**Схожим патогенезом заболеваний**



## Миома матки – наиболее часто встречающаяся доброкачественная опухоль у женщин репродуктивного периода:



### Распространенность: Миома матки встречается

- ✓ У более чем 70% женщин репродуктивного возраста<sup>1</sup>
- ✓ у 20-25% женщин старше 35 лет<sup>2</sup>
- ✓ У 70% женщин старше 50 лет<sup>3,4</sup>

1. Tea Lanisnik Rizner, Frontiers; Pharmacology,2012,Vol 3, article 34, p.1-13  
2. A. Lethaby et al, Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids (Review )Cochrane Database of systematic Review,2001,Issue 2, p.1-98.  
3. Day Baird Detail, Am J Obstet Gynecol,2003,188-100-7.  
4. William H, Parker M.P., Fertil Steril,2007,87,25-36.



## Распространенность эндометриоза среди женщин в репродуктивном возрасте **7-15%\***

Генитальный эндометриоз\*\*  
92-94%

Экстрагенитальный эндометриоз\*\*  
6-8%

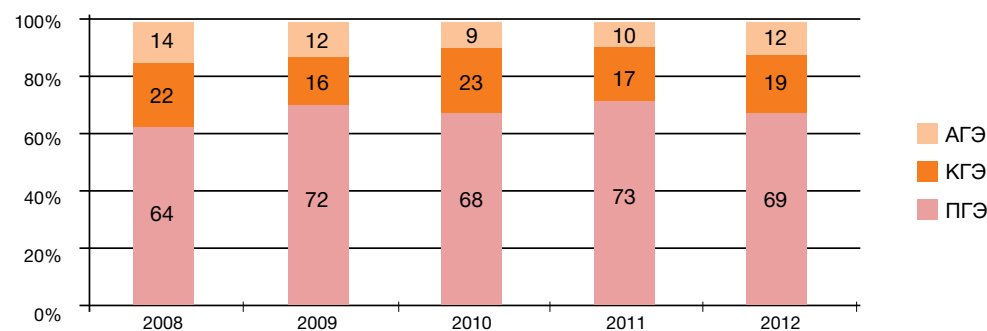
**1 из 10 женщин страдает эндометриозом\***



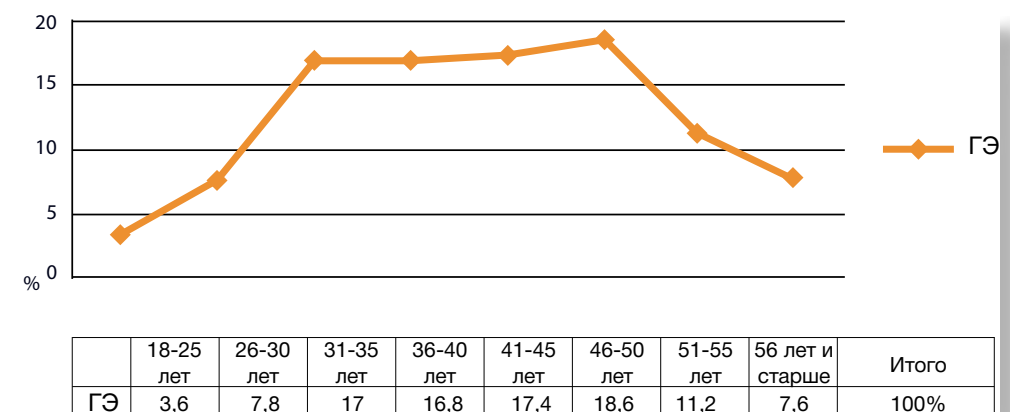
\* А.И.Стрижаков, А.И. Давыдов, Эндометриоз.Клинические и теоретические аспекты, Москва, Медицина, 1996, 330с  
\*\* Wheeler JM, Int Reprod Med Clin North Am, 1992, 3, 545-549

**В структуре гинекологической заболеваемости гиперплазия эндометрия занимает второе место (до 40%) после инфекционных заболеваний\***

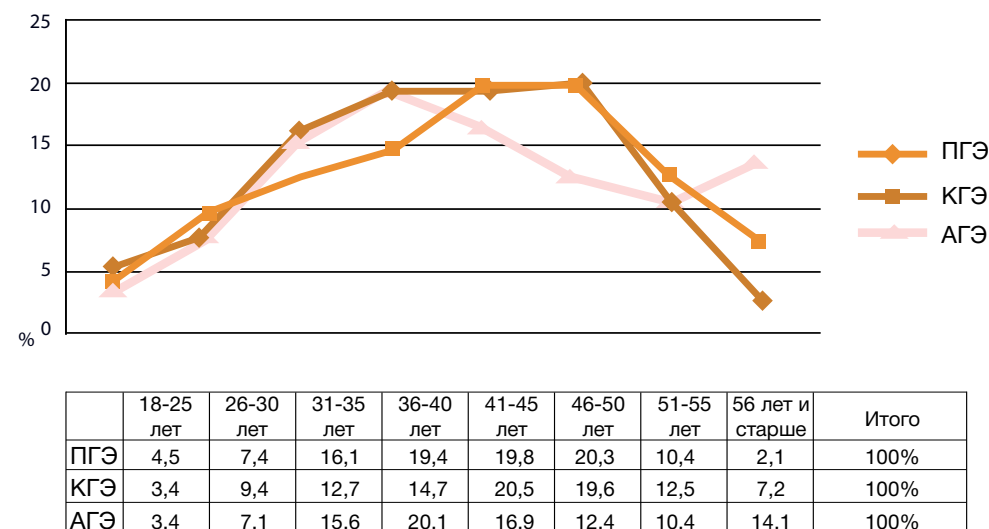
**Структура разных типов ГЭ**



**Повозрастное распределение частоты ГЭ**



**Повозрастное распределение различных типов ГЭ**



АГЭ – атипическая гиперплазия эндометрия  
КГЭ – комплексная гиперплазия эндометрия  
ПГЭ – простая гиперплазия эндометрия

\*Palmer JE, et al., 2008; Hannemann MM, et al., 2010  
\*\*по данным НЦ АГиП МЗ РФ 2008- 2012 гг





## Миома матки часто сочетается с другими пролиферативными процессами в матке

Гиперплазия  
эндометрия часто сочетается с  
миомой матки и аденомиозом -  
**от 30 до 76,8%**  
*Palmer JE, et al., 2008; Hannemann  
MM, et al., 2010*

Аденомиоз часто сочетается  
с различными формами  
наружного генитального  
эндометриза (НГЭ). Kunz и соавт.  
выявили сочетание аденомиоза с  
НГЭ у **70 %** своих пациенток  
*Kunz G et al., 2005*

Наиболее частой  
сопутствующей патологией  
аденомиоза (внутреннего  
эндометриоза) является именно  
миома матки –  
**в 80-85% случаев**  
*Kumbak B, et al, 2012*



## Эпидемиологические факторы вовлеченные в процесс прогрессирования гиперпластических заболеваний:<sup>1-5</sup>

### Эпидемиологические факторы

#### Менструация и репродуктивные факторы:

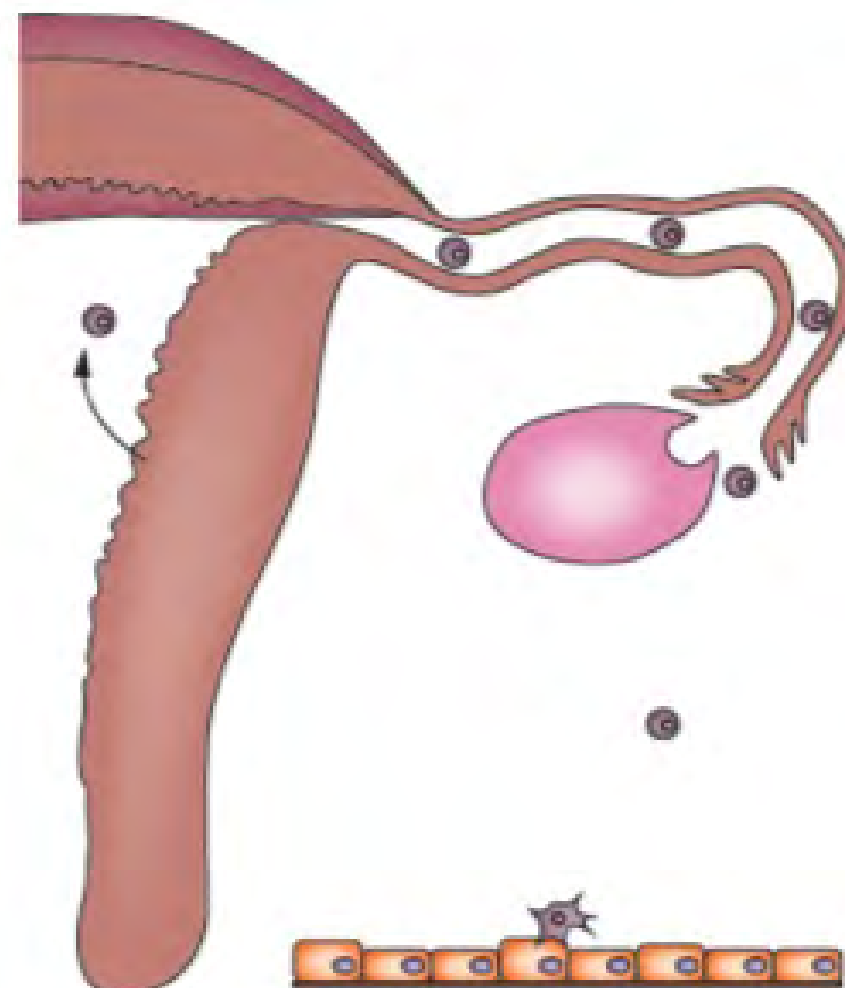
- Количество родов ↓↓
- Ранняя менструация ↑
- Менструальный цикл (длинный или короткий) ↑
- Продолжительность менструации ↑

#### Конституциональные факторы:

- ИМТ ↓
- Семейный анамнез ↑
- Наличие веснушек ↑
- Родимые пятна ↑

#### Привычки:

- Курение (не влияет)
- Употребление алкоголя ↑
- Диета ↑
- Регулярные тренировки ↓



1-P. Vercellini et al, Nat Rev Endocrinol, 2014, 10, 261-275; 2 Wise LA, et al., 2014; 3 Shah и соавт.,2013;  
4 Parazzini и соавт.,2013; 5 Kurman RJ, et al.,1985;56:403-12

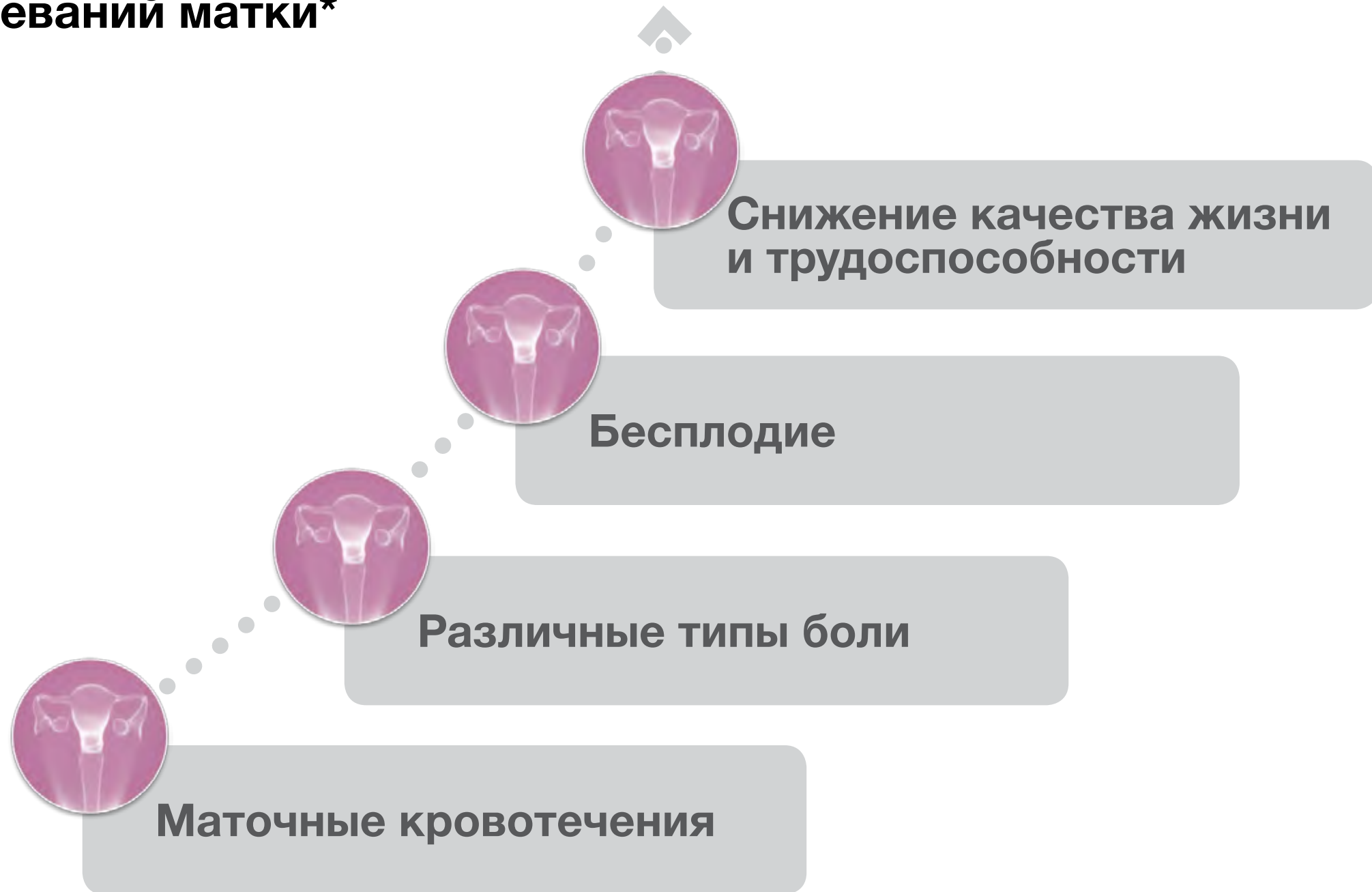
## Факторы риска сочетанных доброкачественных заболеваний матки\*:

Фактор риска	Миома матки	Аденомиоз / эндометриоз	Гиперплазия эндометрия
Возраст	+	+	+
Раннее менархе	+	+	+
Снижение фертильности и отсутствие родов	+	+	+
Синдром поликистозных яичников	?	+	+
Ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия	+	+	+
Неблагоприятный семейный анамнез	+	+	+
Образ жизни и диетические факторы риска	+	+	+
Нерегулярный цикл	+	+	+



\*Wise LA, et al., 2014; Shah и соавт.,2013; Parazzini и соавт.,2013; Kurman RJ, et al.,1985;56:403–12

## Общие клинические проявления сочетанных доброкачественных заболеваний матки\*



\*ACOG practice bulletin, 2004; Shapley M, et al. 2004; Palep-Singh M, et al. 2007





# Эпидемиология и факторы риска



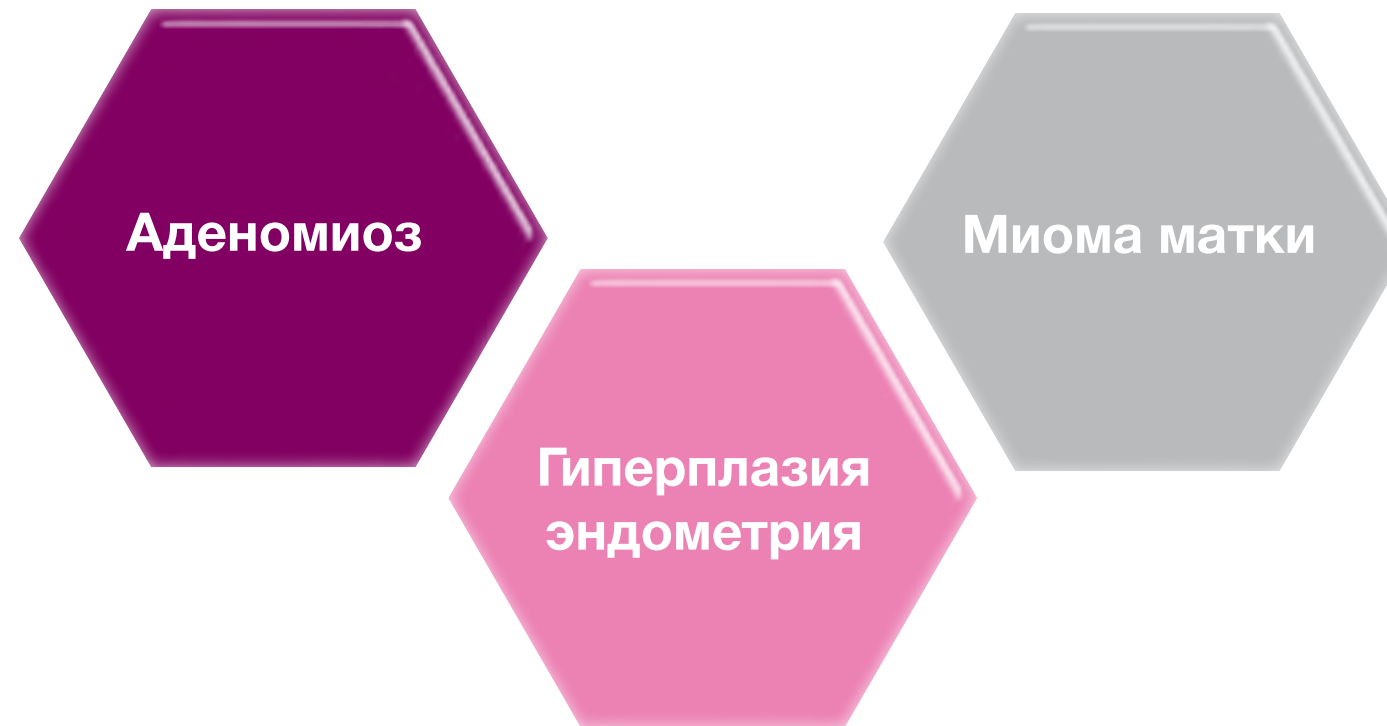
**Недостаточное понимание сложного патогенеза маточных кровотечений и боли при сочетанных доброкачественных заболеваниях матки, связанных с пролиферативными процессами, а значит - неадекватная терапия, могут привести к серьезным последствиям для женщин:**

- **формированию центральной «психогенной» боли,**
- **психоэмоциональных нарушений,**
- **снижению качества жизни и экономическим потерям, связанным со снижением работоспособности и затратами на лечение\*.**

\*Palmer JE, et al., 2008; Hannemann MM, et al., 2010



## Доброкачественные гиперпластические заболевания матки имеют схожий патогенез<sup>1-3</sup>

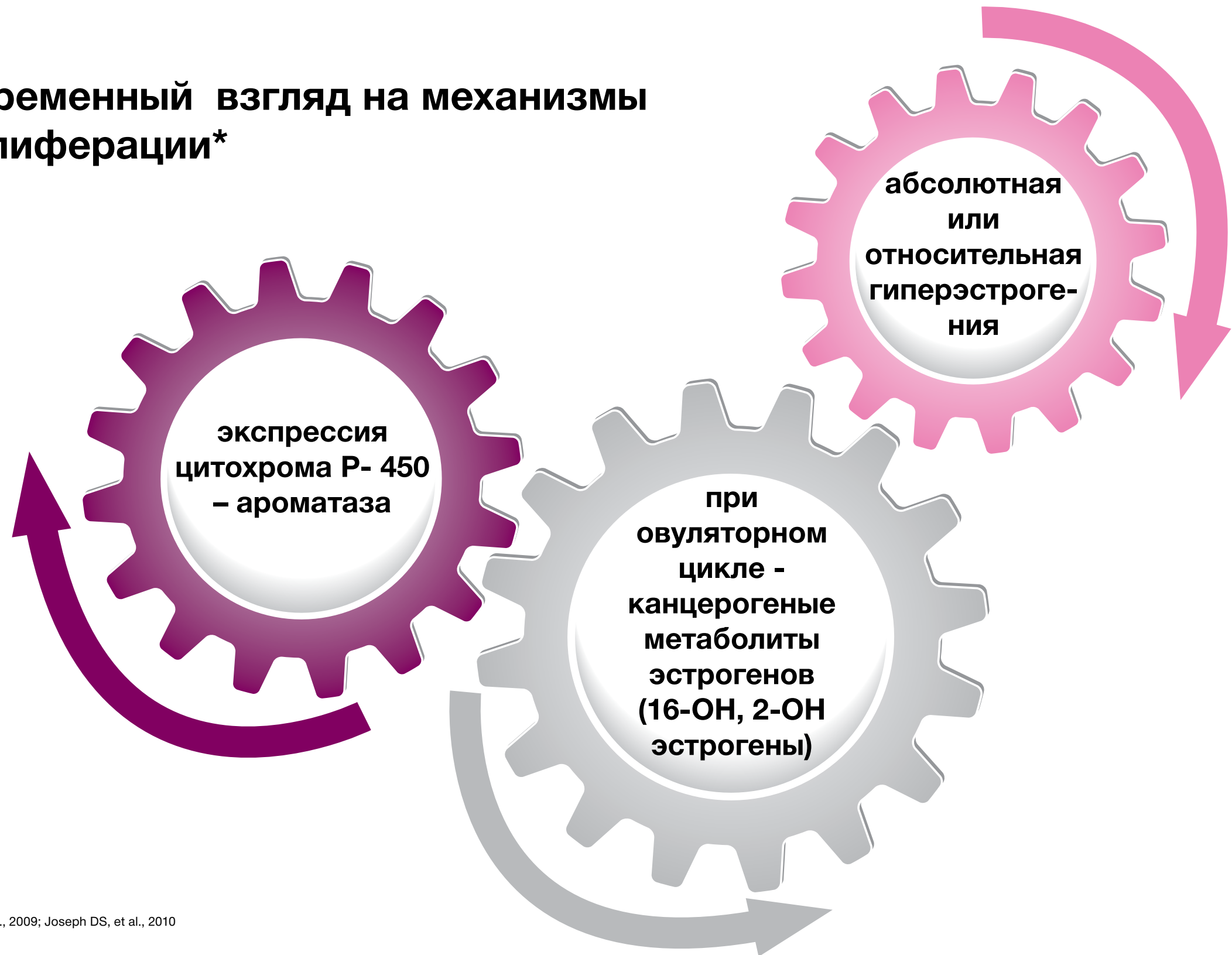


заболевания схожи выраженной зависимостью от гормонального баланса и избыточной пролиферацией



1 Fowler DJ, et al., 2002 2 Baird DD, et al., 2009; 3 Joseph DS, et al., 2010

## Современный взгляд на механизмы пролиферации\*



\*Baird DD, et al., 2009; Joseph DS, et al., 2010

## Современный взгляд на механизмы пролиферации\*



Активация  
митогенных, провоспалительных  
цитокинов, факторов роста



Активация  
протеолиза (ММП) →  
разрушение ВКМ



Активация  
неоангиогенеза → повышение  
экспрессии VEGF



Ингибирование апоптоз



Ингибирование  
онкогенных факторов



\*Baird DD, et al., 2009; Joseph DS, et al., 2010



## Доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки:



\*Palmer JE, et al., 2008; Hannemann MM, et al., 2010

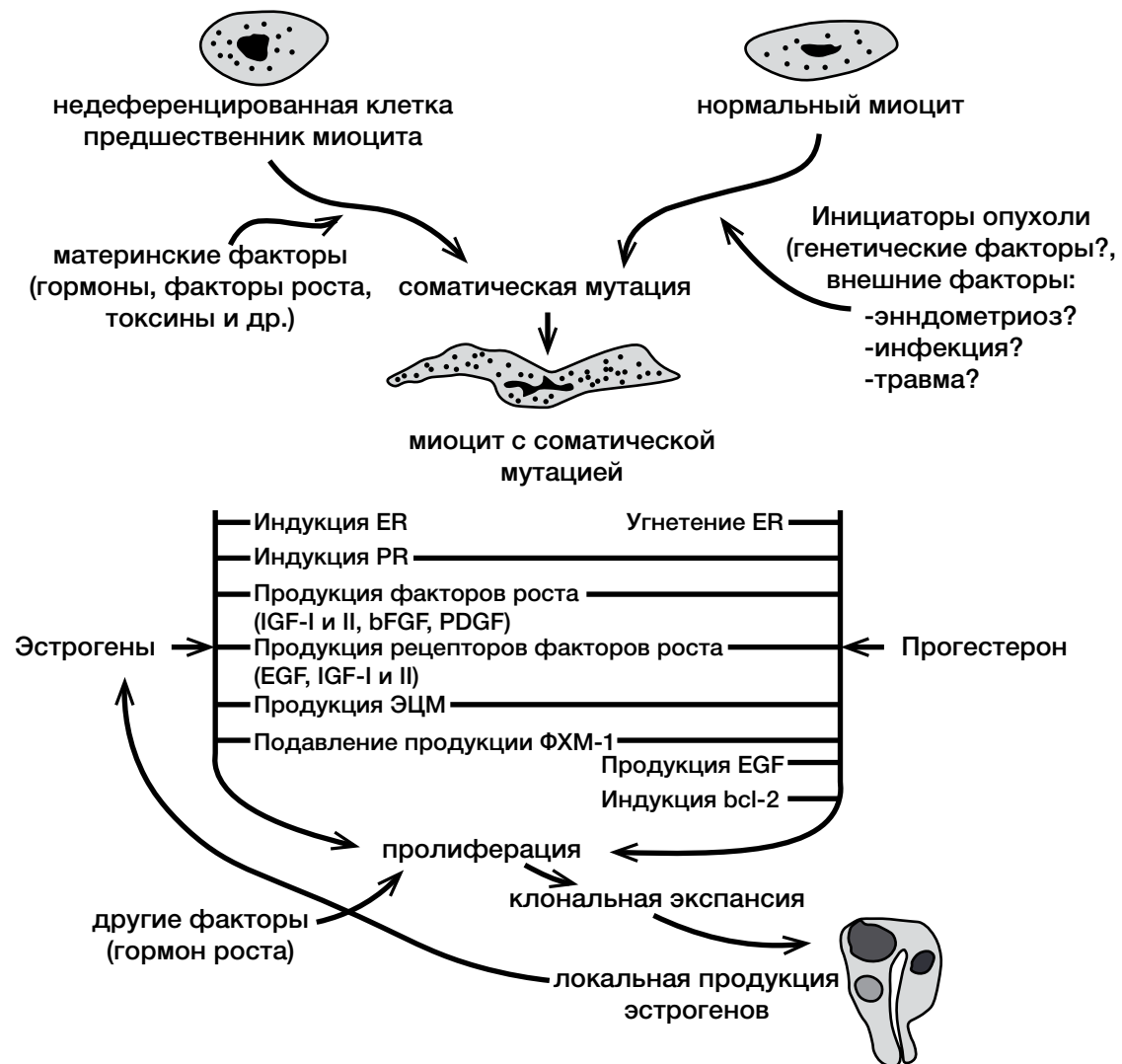
# Этиология и патогенез

## 1. ПАТОГЕНЕЗ МИОМЫ МАТКИ.

Роль половых  
гормонов

Роль ростовых  
факторов

Роль генных  
мутаций

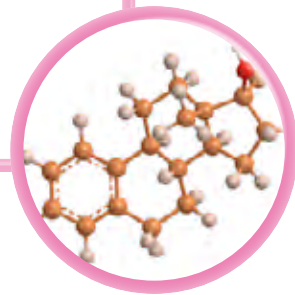


- \* Тихомиров А.Л. Этиология и патогенез лейомиомы матки – факты, гипотезы, размышления Журнал АГ-инфо 2006-3, с 3-8.
- \*\* Adesanya OO, Zhou J, Bondy CA Sex Steroid Regulation of Insulin-Like Growth Factor System Gene Expression and Proliferation in Primate Myometrium. J Clin Endocrinol Metab Vol 81, N 5, May 1996
- \*\*\* P. Ciarmela; Human Reproduction Update; Vol 7, №6, pp.772-790; 2011

## Роль половых гормонов в патогенезе миомы матки\*

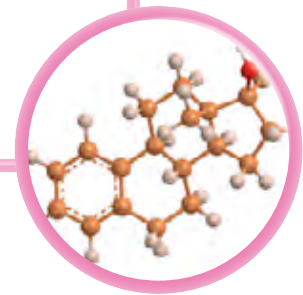
- Эстрогены считаются основным митогенным фактором, поскольку в многочисленных экспериментальных и клинических наблюдательных исследованиях подтверждено, что миома матки является эстроген-зависимой опухолью.
- В отличие от нормального миометрия миома матки содержит гораздо больше эстрогеновых рецепторов (ЭР) на единицу объема ткани и их число возрастает в фолликулиновую фазу менструального цикла.

### ЭСТРОГЕН



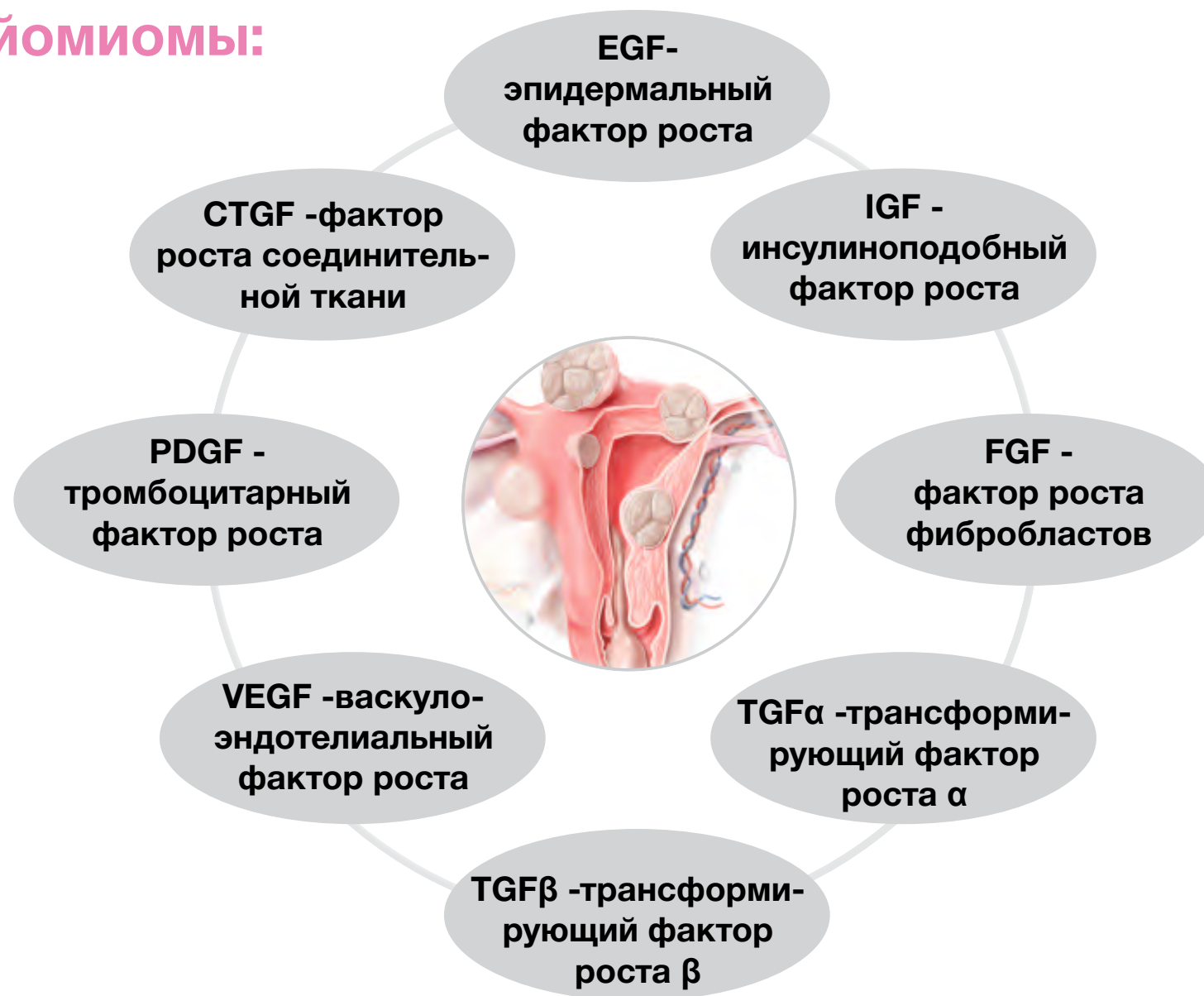
- Роль прогестерона сложна и неоднозначна, однако он также играет важную роль в регуляции роста миомы матки (Molly B, et al., 2015).
- Прогестерон и прогестины способны повышать митотическую активность клеток и ускорять рост опухоли (Islam MS, et al., 2013).

### ПРОГЕСТЕРОН



\*Maruo T, et al. 2004.

## Ростовые факторы, принимающие участие в развитии и прогрессировании лейомиомы:



\* Тихомиров А.Л. Этиология и патогенез лейомиомы матки – факты, гипотезы, размышления Журнал АГ-инфо 2006-3, с 3-8.

\*\* Adesanya OO, Zhou J, Bondy CA Sex Steroid Regulation of Insulin-Like Growth Factor System Gene Expression and Proliferation in Primate Myometrium. J Clin Endocrinol Metab Vol 81, N 5, May 1996

\*\*\* P. Ciarmela; Human Reproduction Update; Vol 7, №6, pp.772-790; 2011





**Механизмы, которые служат толчком к началу роста опухоли и вовлеченные в ее развитие на этом этапе, до сих пор остаются не ясными<sup>1</sup>**

Известно, что ключевую роль в развитии и росте миомы матки играют гормональные факторы, процессы неоангиогенеза и цитогенетические нарушения

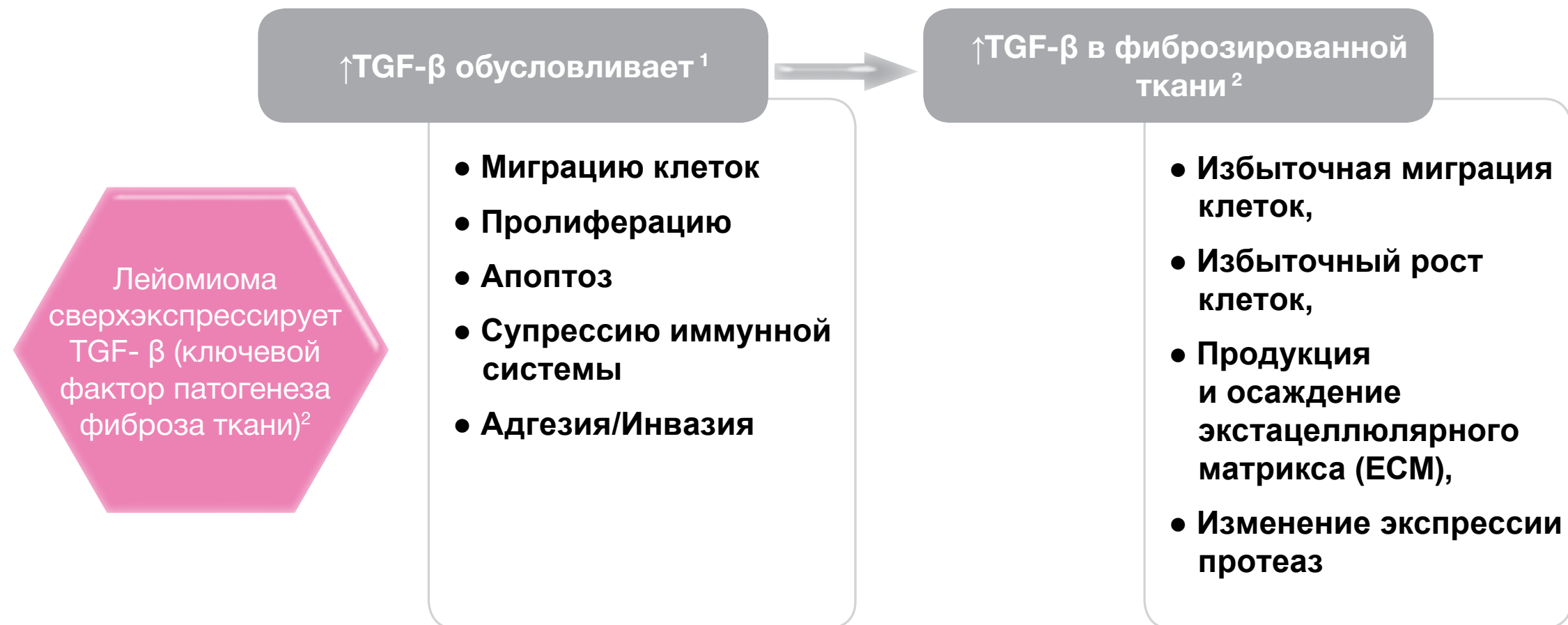
Развитие и рост опухоли происходит в результате сложных взаимодействий половых гормонов и их рецепторов в опухолевой ткани и в окружающем миометрии, ангиогенных факторов роста и цитокинов, влияющих на состояние внеклеточного матрикса и дисбаланс между двумя процессами клеточной пролиферацией и апоптозом<sup>2-3</sup>

Первопричиной возникновения миомы матки являются хромосомные aberrации и/или определенные генные мутации.<sup>2</sup>



1. Islam S, et al., 2013 2. Bulun SE., 2013 3. Tal R, Segars JH., 2014

## Экстрацеллюлярный матрикс миомы матки который играет важную роль в ее росте и регрессии<sup>1,2</sup>



1. Charles O.A. et al. Role of TGF-βs in normal human endometrium and endometriosis. Human Reproduction, Vol.25, №1, p.101-109, 2010  
2. N.Chegini Effects of GnRH analogues, 'add-back' steroid therapy, antiestrogen and antiprogestins on leiomyoma and myometrial smooth muscle cell growth and transforming growth factor-β expression Molecular Human Reproduction Vol.8, No.12 pp. 1071-1078, 2002



## TGF $\beta$ 3 увеличивает экспрессию компонентов внеклеточного матрикса

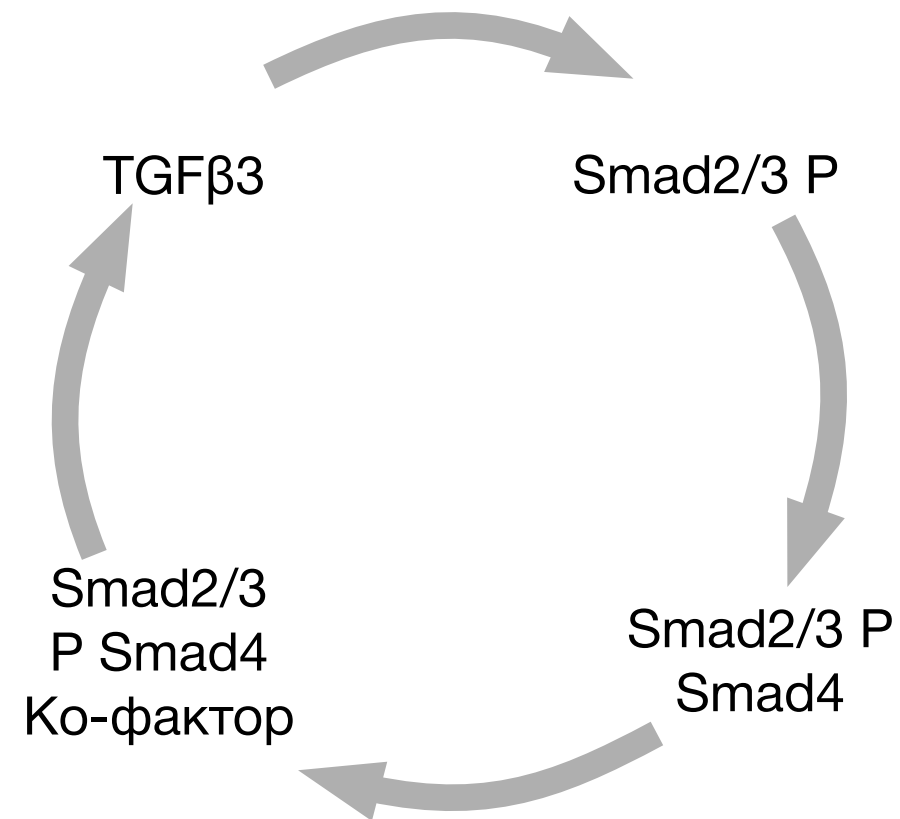
- Коллагена
- Фибронектина
- Верзикана
- Фибромодулина

Клеточная пролиферация

Дифференциация

Апоптоз

Ангиогенез



1. Charles O.A. et al. Role of TGF- $\beta$ s in normal human endometrium and endometriosis. Human Reproduction, Vol.25, №1, p.101-109, 2010
2. N.Chegini Effects of GnRH analogues, 'add-back' steroid therapy, antiestrogen and antiprogestins on leiomyoma and myometrial smooth muscle cell growth and transforming growth factor- $\beta$  expression Molecular Human Reproduction Vol.8, No.12 pp. 1071-1078, 2002

## Миома матки – генетические аспекты

Первичной клеткой, из которой в результате происшедших в ней мутаций начинает расти генетически аномальный клон клеток, может явиться мезенхимальная недифференцированная клетка или гладкомышечная клетка (ГМК) миометрия (Perez-Lopez и соавт., 2014).

в 40 % опухолей обнаруживаются различные хромосомные нарушения, наиболее распространенные – транслокация хромосом 12 и 14 [Ciavattini A, et al., 2013].

Происхождение миомы матки связано со стволовыми клетками, а также с повышением продукции коллагеновых волокон, пролиферирующих ГМК этой опухоли характерна мутация гена HMGA2 (Markowski DN, et al., 2011; Bertsch E, et al., 2014). Митотическая активность клеток миомы матки относительно низкая, но уровень пролиферативных процессов в них выше, чем в прилегающих ГМК миометрия.

Несколько других генетических локусов и генных продуктов STE-20-like kinasa, AKAP13 и MED12 также включены в механизмы развития и роста миомы матки [Ciavattini A, et al., 2013].





## 2. ПАТОГЕНЕЗ АДЕНОМИОЗА.



### Для аденомиоза характерны:

- Повышенная локальная продукция эстрогенов в очагах эндометриоза
- Гиперплазия Junctional zone
- Проангиогенез ( $\uparrow$  VEGF)
- Пролиферация
- Антиапоптоз
- Резкая активация провоспалительных веществ ( $\uparrow$  TGF- $\beta$ 1)

**Создается патологический замкнутый круг, объясняющий взаимосвязь между локальной продукцией эстрогенов/усилением пролиферации клеток и процессами воспаления**



\* \*Марченко Л.А. Современный взгляд на отдельные аспекты патогенеза эндометриоза. Проблемы репродукции, 1,2011,с.61-65

\*\* Hirata T, Efficacy of dienogest in the treatment of symptomatic adenomyosis: a pilot study, Gynecol Endocrinol. 2014 Jun 6:1-4

### Ключевое патогенетическое звено аденомиоза - механическое повреждение переходной зоны

- ❖ Аргументом в поддержку этой гипотезы служит повышение частоты заболевания при повторных абортах, особенно выполненных с помощью кюретажа, когда потенциально может быть разрушена граница между эндо - и миометрием и облегчено внедрение в миометрий/выживание в новых условиях ткани эндометрия.
- ❖ Некоторые авторы считают, что при проведении кюретажа в небеременной матке риск развития аденомиоза не повышается, однако другие полагают, что повреждение переходной зоны возможно не только во время прерывания беременности, но и при взятии биопсии эндометрия.



### Аденомиоз характеризуется гомогенным утолщением Junctional Zone (JZ)

#### ЧТО ТАКОЕ ПЕРЕХОДНАЯ ЗОНА – Junctional zone(JZ)\*?

По данным МРТ JZ имеет структурные и функциональные различия с «внешним» миометрием и некоторые общие функциональные черты с эндометрием

Большинство исследователей характеризует JZ как внутренний слой миометрия толщиной, как правило,  $\leq 5$  мм

Толщина JZ миометрия физиологически повышается с возрастом (от 0.5 до 0.8 см)



\*Gordts S, et al. Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and classification. *Reprod. Bio Med.* Online 2008;17,244–248  
Hauth EA, Jaeger HJ, Libera H, et al. MR imaging of the uterus and cervix in healthy women: determination of normal values. *Eur. Radiol.* 2007;17:734–742  
Hauth EA, et al. MR imaging of the uterus and cervix in healthy women: determination of normal values. *Eur. Radiol.* 2007;17:734–742

## РОЛЬ АНГИОГЕНЕЗА ПРИ АДЕНОМИОЗЕ\*

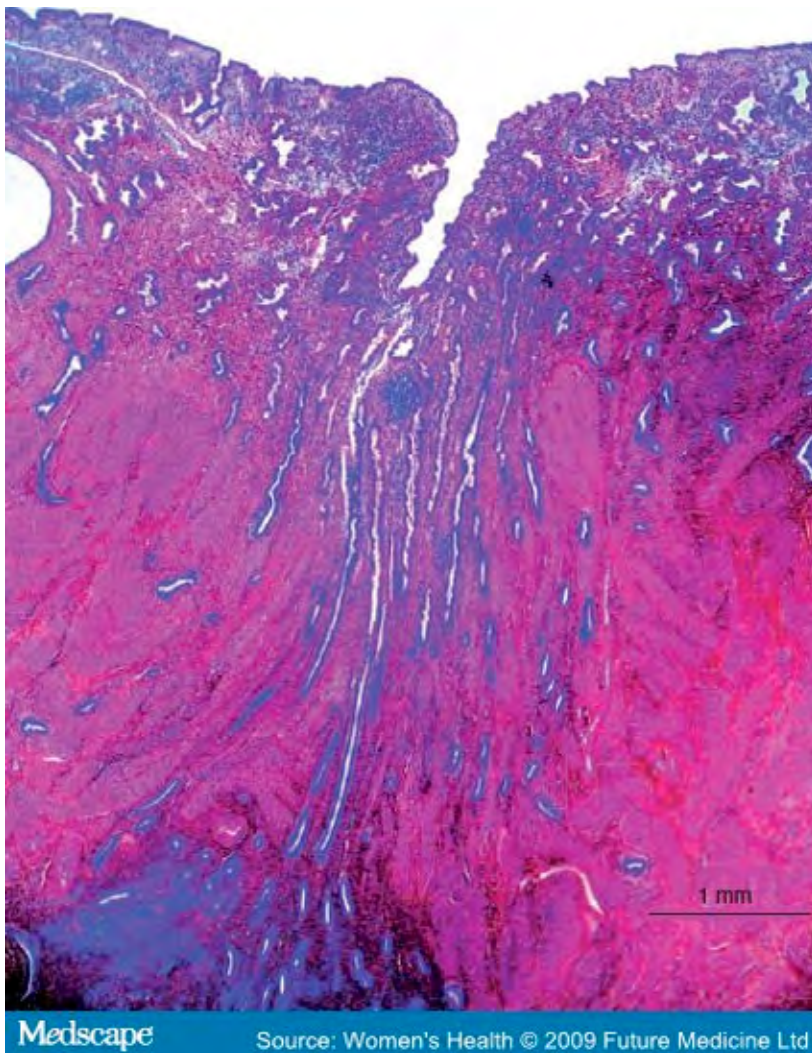


Рис. Микрофотография операционного препарата, демонстрирующая инвагинацию базального слоя эндометрия в JZ миометрия и глубокое местоположение эндометриальных желез и стромы, окруженных гипертрофическим миометрием

- ❖ Полагают, что гиперплазия JZ предшествует развитию аденомиоза и эндометриоза
- ❖ До сих пор неясно, почему гиперплазия JZ развивается у некоторых женщин в молодом возрасте, по-видимому, *нарушения ангиогенеза спиральных артериол является предрасполагающим фактором.*
- ❖ Характерной особенностью эутопического эндометрия при аденомиозе является повышение капиллярной плотности в 10 раз.



\*Brosens JJ , et al. Myometrial zonal differentiation and uterine junctional zone hyperplasia in the non-pregnant uterus. Hum Reprod Update 1998;4:496–502



### **VEGF - сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР) - главный медиатор ангиогенеза и сосудистой проницаемости\***

VEGF (СЭФР) значительно увеличивается в эпителии при сравнении эктопического и эутопического эндометрия, у одной и той же женщины\*

VEGF (СЭФР), принимающий участие, как в процессах физиологического, так и патологического ангиогенеза, может играть **ключевую роль в развитии аденомиоза\*\***

### **VEGF - Сосудистый эндотелиальный фактор роста**



\* Goteri G, Lucarini G, Montik N et al.: Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), hypoxia inducible factor-1a (HIF-1a), and microvessel density in endometrial tissue in women with adenomyosis. Int. J. Gynecol. Pathol. 2009;8(20):157–163

\*\* Kang S, Zhao J, Liu Q et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with the risk of developing adenomyosis. Environ. Mol. Mutagen 2009;50(5):361-6



## 3. ПАТОГЕНЕЗ ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ:

Гиперплазия эндометрия характеризуется пролиферацией железистой ткани, в результате чего повышается соотношение железы/строма по сравнению с нормальным эндометрием (Hannemann MM, et al., 2010)

- ановуляция и дефицит прогестерона;
- нарушение процессов пролиферации;
- подавление процессов апоптоза;
- нарушение рецепторного аппарата эндометрия<sup>1-2</sup>



1. Vaskivuo TE, et al., 2002; 2. Wang S, et al., 2003

### Гиперплазия эндометрия может развиваться, вследствие трех основных механизмов<sup>1-2</sup>:

Гиперплазия эндометрия характеризуется пролиферацией железистой ткани, в результате чего повышается соотношение железы/stroma по сравнению с нормальным эндометрием (Hannemann MM, et al., 2010)

1. Чрезмерного влияния эстрогенов без противодействующих эффектов прогестерона

2. Аномального ответа железистых структур эндометрия на нормальные уровни эстрогенов.

3. Повышенной активности инсулиноподобных факторов роста (ИФР) при гиперинсулинемии и инсулинорезистентности (СД 2 типа, метаболический синдром, СПЯ).



1. Vaskivuo TE, et al., 2002; 2. Wang S, et al., 2003

### Патогенез доброкачественных опухолей и пролиферативных процессов матки (миома, аденомиоз, ГЭ)<sup>1-4</sup>



1. Tokyol C, et al., 2009 2. Borroni R, et al., 2000 3. Vaskivuo TE, et al., 2002 4. Wang S, et al., 2003

## Подтипы лейомиомы матки. Классификационная система FIGO (PALM-COEIN)



Субмукозная миома матки	0	Опухоль на ножке
	1	<50% интрамуральная
	2	до 50% интрамуральная
Другие типы миомы матки	3	Интрамуральная/примыкает к эндометрию
	4	Интрамуральная
	5	Субсерозная ≥ 50% интрамуральная
	6	Субсерозная < 50% интрамуральная
	7	Субсерозная на ножке
	8	Другие (вовлечение шейки, паразитная)
Гибридные типы миомы матки, вовлекающие эндометрий и серозную оболочку матки	Сочетание нескольких типов опухоли у одной пациентки. Например, одна - субмукозная 2 типа, а вторая - субсерозная 5 типа.	
	2-5	Субмукозная и субсерозная опухоли, каждая на 50% своего объема выступает в сторону эндометрия или брюшины, соответственно



## Классификации различных форм эндометриоза

[Munro MG, J Gynecol Obstet 2011;113:3–13]

Эндометриоз. Классификации.		
Наружного	Инфильтративного (ретроцервикального)	Аденомиоза
 <b>rASRM, 1996</b>  Частое несоответствие стадии распространения, определенной путем подсчета баллов, истинной тяжести заболевания	 Стадия I      Стадия II Стадия III      Стадия IV  <b>Адамян Л.В. с соавт. 1993</b>  Закономерности развития от более легких к более тяжелым стадиям нет!	 Стадия I      Стадия II      Стадия III Стадия IV  Классификация внутреннего эндометриоза (аденомиоза) в зависимости от распространения процесса.  Узловой аденомиоз      Очаговый аденомиоз      Диффузный аденомиоз  Виды аденомиоза. Аденомиоз может быть диффузным, очаговым, кистозным или узловым. <b>Адамян Л.В. с соавт. 1993</b>





## Классификации гиперплазии эндометрия ВОЗ и ECG

[Baak JP, et al., 2005; Mutter GL, et al., 2000]

Классификация ВОЗ, 1995, 2003	Классификация ECG, 2005
Простая гиперплазия	Гиперплазия эндометрия
Сложная гиперплазия	
Простая гиперплазия с атипией	Эндометриальная интраэпителиальная неоплазия
Простая гиперплазия без атипии	



## Терминология и описание маточного кровотечения\*

[Fraser IS, et al., 2007; Munro MG, et al., 2011]

Регулярность (колебания до 20 дней $\pm$ 2 дня)	Нерегулярное маточное кровотечение	Продолжительность периодов времени без кровотечения, превышающих 20 дней в пределах 90-дневного учетного периода
	Отсутствие менструального кровотечения (аменорея)	Отсутствие кровотечения в течение 90 дней
Частота менструаций	Длительные менструальные циклы	Кровотечения с интервалами > 38 дней (1 или 2 эпизода в течение 90-дневного периода)
	Укороченные менструальные циклы	Кровотечения с интервалами < 24 дней (более 4 эпизодов в течение 90-дневного периода)
Продолжительность кровотечения (дни)	Пролонгированное	> 8,0
	Нормальное	4,5–8,0
	Укороченное	< 4,5

\*Объем кровопотери измеряется за весь период кровотечения. Приблизительно 90% от полного объема кровопотери в месяц приходится на первые 3 дня менструации, однако у женщин с АМК характеристики кровотечений могут значительно варьировать.



## Классификационная система FIGO (PALM-COEIN)

[Munro MG, et al., 2011]

PALM: причины, связанные со структурными нарушениями	COEIN: причины, не связанные со структурными нарушениями
Полипы Аденомиоз Лейомиомы – Субмукозная – Другие Рак и гиперплазия эндометрия	Коагулопатия Овуляторная дисфункция Эндометриальные (первичное нарушение механизмов, регулирующих локальный «гемостаз» в эндометрии) Ятрогенная Невыясненная причина

### Клинический пример

Если у пациентки, например, выявлены нарушение овуляции + лейомиома матки (например, субмукозная) и никаких других нарушений, она может быть отнесена к следующей категории по классификации FIGO:

$AMK P_0 A_0 L_{1(SM)} M_0 - C_0 O_1 E_0 I_0 N_0$

Поскольку в клинической практике такая категоризация AMK выглядит слишком громоздкой, характеристика этой пациентки должна быть следующей:  $AMK-L_{SM}^+ O$ .



**Тщательный анализ жалоб пациентки и традиционный гинекологический осмотр позволяют лишь предположить диагноз, в большинстве случаев требуется дополнительное обследование для его подтверждения.**

В начале обследования рекомендуется использование трансвагинального УЗИ — неинвазивной процедуры, позволяющей оценить толщину эндометрия и выявить другую патологию (аденомиоз или миому матки) (уровень доказательности А).

Эхогистерография обладает большей чувствительностью и специфичностью по сравнению с трансвагинальным УЗИ для определения патологии эндометрия, особенно локальных поражений, таких как полипы эндометрия и субмукозная миома матки (уровень доказательности А).

К более дорогостоящим методам (МРТ или КТ) следует переходить только в неясных случаях при проведении дифференциальной диагностики (уровень доказательности А).

Офисная биопсия эндометрия должна заменить широко применявшееся ранее расширение шейки матки и выскабливание эндометрия (уровень доказательности В).

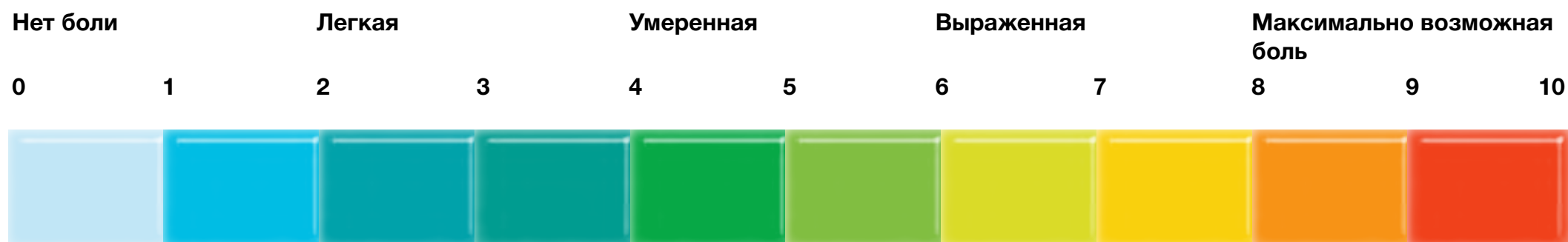
Локальные поражения эндометрия требуют проведения управляемой (под визуальным контролем) биопсии (уровень доказательности В).



## Оценка интенсивности боли

При опросе пациентки следует уточнить локализацию боли, ее характер, интенсивность и динамику, провести ретроспективную оценку эффективности предшествующей терапии. Желательно, чтобы женщина в течение хотя бы одного цикла отметила в менструальном календаре дни наличия боли с учетом нарастания

**Для характеристики тяжести/интенсивности боли применяется визуальная аналоговая шкала (ВАШ)**  
[Bourdel N, et al., 2015].





## Сочетанные доброкачественные заболевания матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия)

Радикальное хирургическое решение проблемы – гистерэктомия – является вынужденной мерой при несвоевременной диагностике и неправильном ведении пациенток с сочетанными доброкачественными заболеваниями матки\*.



\* Corona LE, Swenson CW, Sheetz KH, et al. Use of other treatments before hysterectomy for benign conditions in a statewide hospital collaborative. J Obstet Gynecol 2015;212:304.e1-7.

### Гистерэктомия - неблагоприятный исход при неадекватном ведении пациенток с пролиферативными заболеваниями матки, особенно при их сочетании



В США гистерэктомии подвергается каждая третья женщина (>80% женщин до 49 лет и половина из них – до 40 лет)  
*Wright J, et al., 2013; Wu JM, et al., 2007*



В Великобритании гистерэктомии подвергается каждая пятая женщина  
*Hickey M et al., 2010*



Количество гистерэктомий в России\* среди всех гинекологических вмешательств достигает 25-38%  
*Тихомиров А.Л. и соавт., 2007*



### **Гистерэктомия - неблагоприятный исход при неадекватном ведении пациенток с пролиферативными заболеваниями матки, особенно при их сочетании\***

**В 90% случаев гистерэктомия проводится по поводу доброкачественных заболеваний матки:**

- миома,
- эндометриоз и связанный с ним синдром хронических тазовых болей,
- маточные кровотечения,
- опущение органов малого таза.

Анализ числа гистерэктомий в 2002-2010 гг выявил снижение на 36,4% - главным объяснением которого является расширение и совершенствование органо-сберегающих хирургических и медикаментозных методов лечения, как альтернативы радикальному вмешательству\*\*

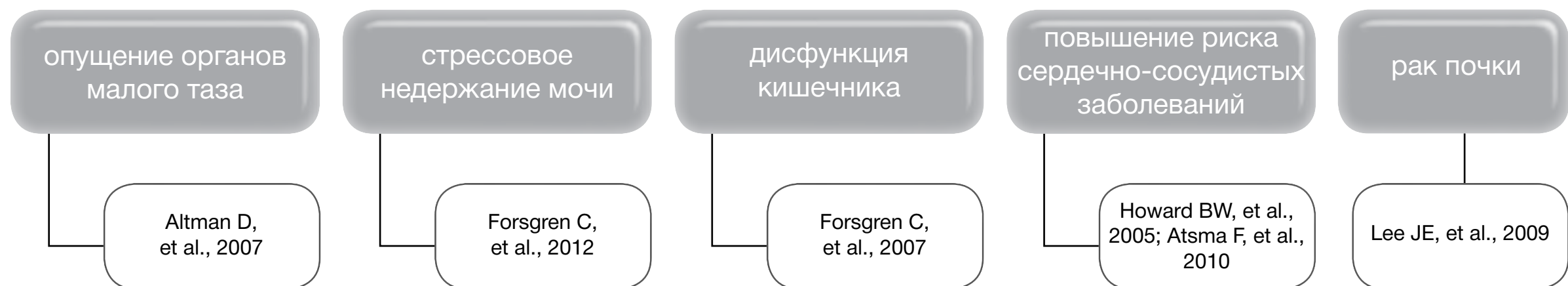
\* Corona LE, Swenson CW, Sheetz KH, et al. Use of other treatments before hysterectomy for benign conditions in a statewide hospital collaborative. J Obstet Gynecol 2015;212:304.e1-7.

\*\* Wright J, Herzog T, Tsui J, et al. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States. Obstet Gynecol 2013;122:233-41.



## В последние годы растет число данных о долгосрочных отрицательных последствиях гистерэктомии

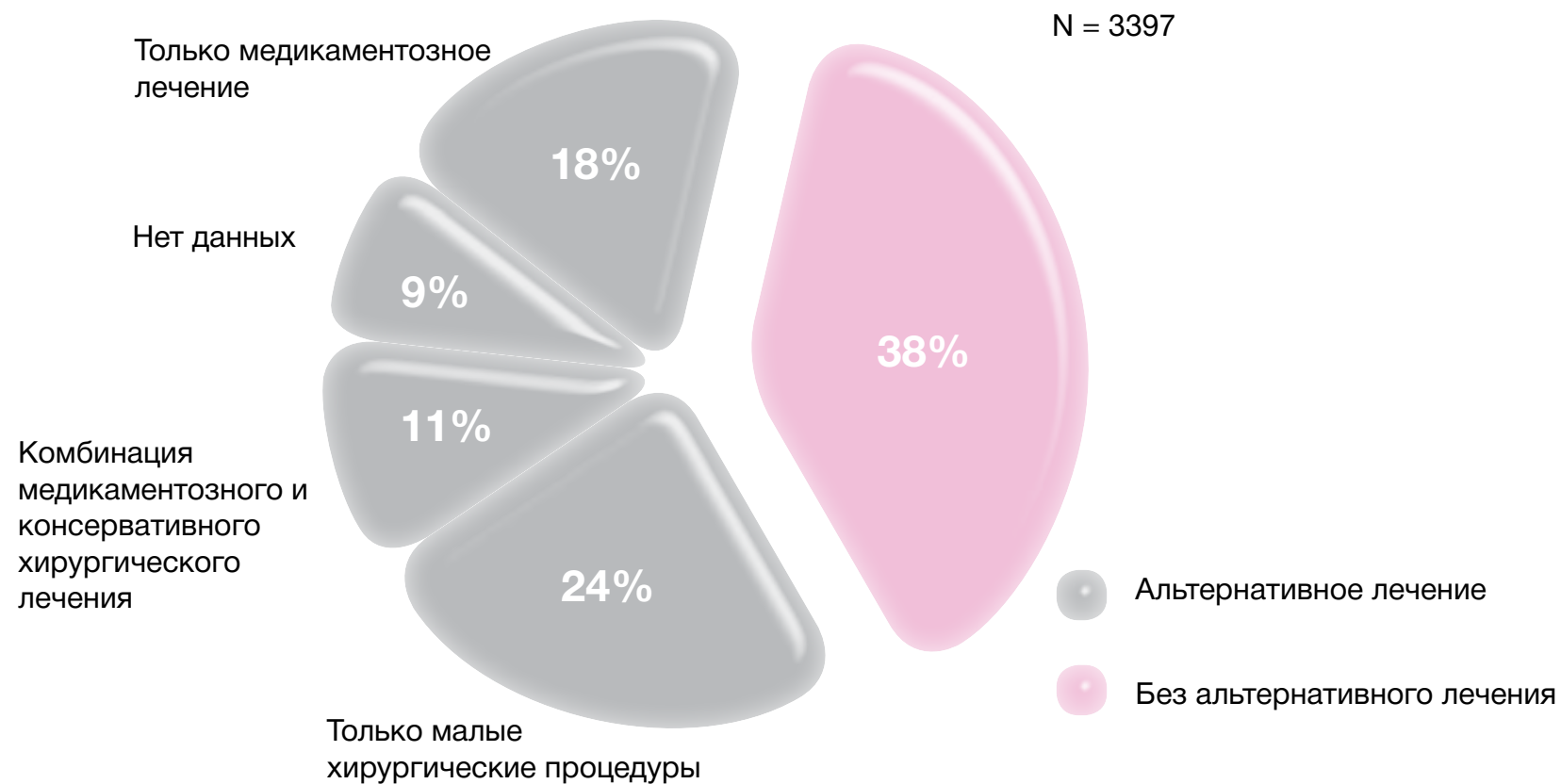
### Отсроченные последствия (риски) гистерэктомии:



Thakar R, Sultan AH. Hysterectomy and pelvic organ dysfunction. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2005 19, 403–418  
Altman D, et al. Pelvic organ prolapse surgery following hysterectomy on benign indications. Am. J. Obstet. Gynecol. 198, 572.e1–572.e6 (2008).  
Forsgren C, et al. Effects of hysterectomy on bowel function: a three-year, prospective cohort study. Dis. Colon Rectum 50, 1139–1145 (2007)  
Forsgren C, et al. Vaginal hysterectomy and risk of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence. Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. 23, 43–48 (2012)  
Howard BW, et al. Risk of cardiovascular disease by hysterectomy status, with and without oophorectomy: the Women's Health Initiative Observational Study. Circulation 111, 1462–1470 (2005).  
Lee JE, et al. Reproductive factors and risk of renal cell cancer: Nurses' Health Study. Am. J. Epidemiol. 169, 1243–1250 (2009)  
Howard BW, et al. Risk of cardiovascular disease by hysterectomy status, with and without oophorectomy: the Women's Health Initiative Observational Study. Circulation 111, 1462–1470 (2005).  
Atsma F, et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. Menopause 265–279 (2006)].  
Ingelsson E, et al. Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. Eur. Heart J. 32, 745–750 (2010)



## Применение/не применение альтернативных методов лечения перед гистерэктомией\*



Альтернативное лечение чаще предлагалось женщинам в возрасте < 40 лет по сравнению с 40-50 и > 50 лет (68% vs 62% vs 56%,  $P < .001$ ).  
**Таким образом, никакого альтернативного лечения не получали почти 38% женщин.**

\*Corona LE, Swenson CW, Sheetz KH, et al. Use of other treatments before hysterectomy for benign conditions in a statewide hospital collaborative. J Obstet Gynecol 2015;212:304.e1-7.  
исследование Michigan Surgical Quality Collaborative в США





# Хирургическое лечение

## Основные показания для хирургического лечения (миомэктомия или гистерэктомия):



обильные менструальные кровотечения, приводящие к возникновению анемии;



хроническая тазовая боль, значительно снижающая качество жизни;



нарушение нормального функционирования соседних с маткой внутренних органов (прямая кишка, мочевого пузыря, мочеточники);



большой размер опухоли (>12 нед. беременной матки);



быстрый рост опухоли (> чем на 4 нед. беременности в течение 1 года);



не эффективность проводимого медикаментозного лечения.



Рекомендации РФ по миоме матки (2015 г.), Kovacs SR, et al., 2002

## Виды хирургического лечения симптомной миомы матки:

### Радикальные операции

- гистерэктомия проводится в случае множественной лейомиомы матки больших размеров или при быстром росте опухоли, особенно у женщин с реализованной репродуктивной функцией и при сочетании с другими пролиферативными заболеваниями матки.

### Органосохраняющие операции

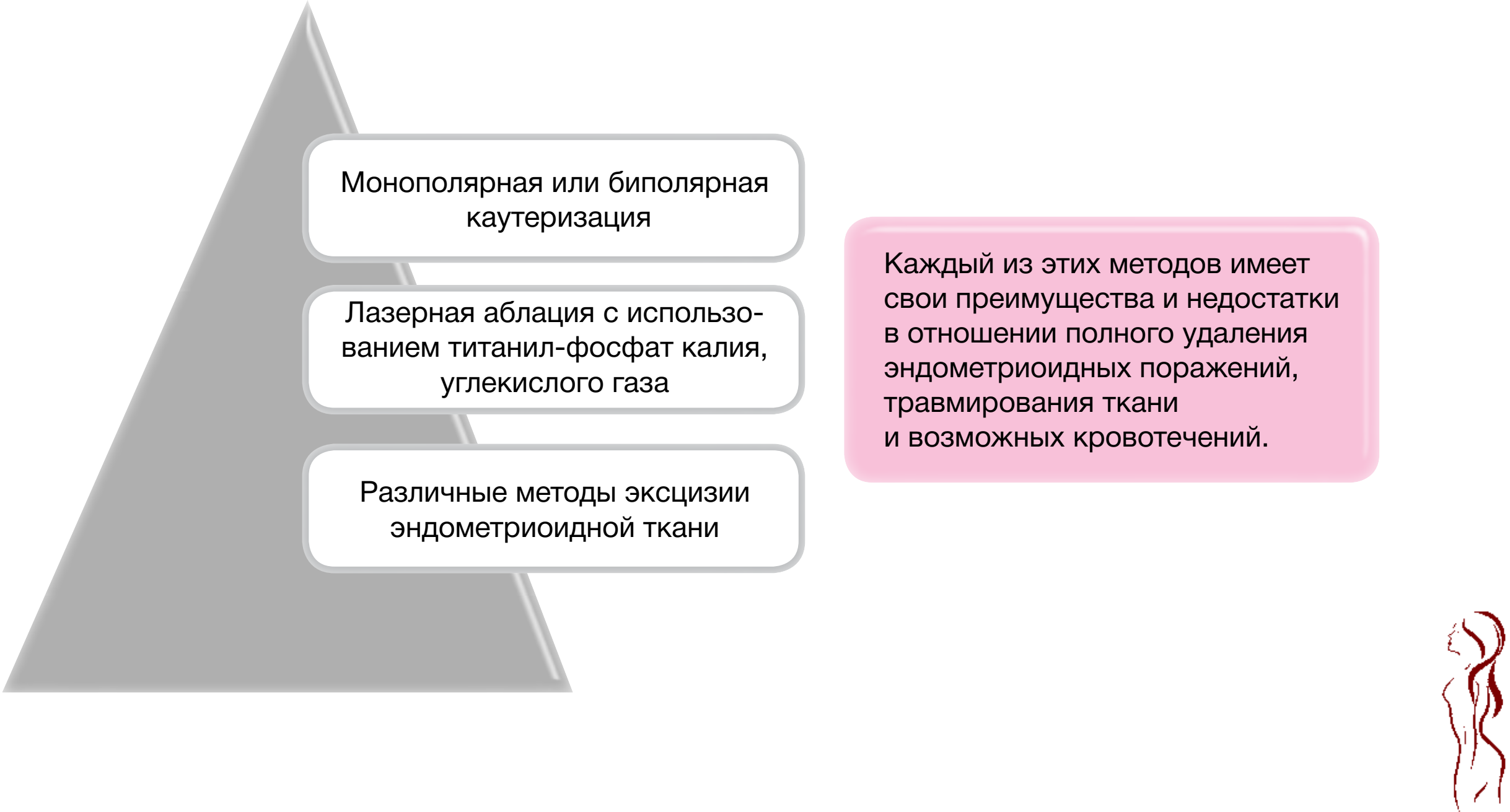
- абдоминальная, лапароскопическая или гистероскопическая миомэктомия (особенно, при не реализованной репродуктивной функции);

### Малоинвазивные методы лечения

- эмболизация маточных артерий (ЭМА),
- миолиз различными источниками энергии,
- фокусированная ультразвуковая абляция миоматозных узлов под контролем МРТ;



## Виды хирургического лечения при эндометриозе\*,\*\*:



Монополярная или биполярная  
каутеризация

Лазерная абляция с использо-  
ванием титанил-фосфат калия,  
углекислого газа

Различные методы эксцизии  
эндометриоидной ткани

Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки в отношении полного удаления эндометриоидных поражений, травмирования ткани и возможных кровотечений.

\*Рекомендации РФ «Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация» (2013 г.)

\*\*Healey M, et al., 2010

## Результаты консервативного хирургического лечения, избранного в качестве основного метода лечения эндометриоза\* (не сравнительные исследования)

Автор (год)	Число пациенток	Длительность наблюдения	Результаты
Abbott et al., 2003	176	5 лет	Снижение боли по данным ВАШ, улучшение качества жизни; через 5 лет необходимость в повторной операции – 36%
Jones and Sutton, 2003	73	3-12 месяцев	Снижение боли по данным ВАШ; 88% женщин удовлетворены результатами лечения
Vignali et al., 2005	115	12 месяцев	Рецидив боли в 24% случаев, рецидив очагов эндометриоза в 13%, повторное хирургическое лечение в 15% случаев
Vignali et al., 2005	729	3 года	Рецидив дисменореи в целом в 24% (32% при стадии I; 24% при стадии II; 21% при стадии III и 19% при стадии IV)
Cheong et al., 2008	486	5,4 года	54% подверглись повторному хирургическому лечению
Shakiba et al., 2008	240	7-8 месяцев	В 58% случаев потребовалось дальнейшее хирургическое вмешательство

По возможности нужно избегать повторных операций, потому что хирургическое лечение сопровождается общеизвестными рисками, может приводить к развитию спаек, вызывающих/усугубляющих тазовую боль, и к снижению овариального резерва

\*Kim SH, et al., 2013



## Рекомендации:

- Ларароскопическое хирургическое лечение эффективно снижает болевые симптомы по сравнению с диагностической лапароскопией (уровень доказательности A).
- Во время хирургического лечения может проводиться как эксцизия, так и абляция очагов эндометриоза для снижения связанной с эндометриозом боли (уровень доказательности C).
- Удаление очагов глубокого инфильтративного эндометриоза приводит к купированию боли и улучшению качества жизни (уровень доказательности B).
- Ларароскопическое хирургическое лечение улучшает уровень наступления беременности при минимальной-легкой форме эндометриоза по сравнению с диагностической лапароскопией (уровень доказательности A).





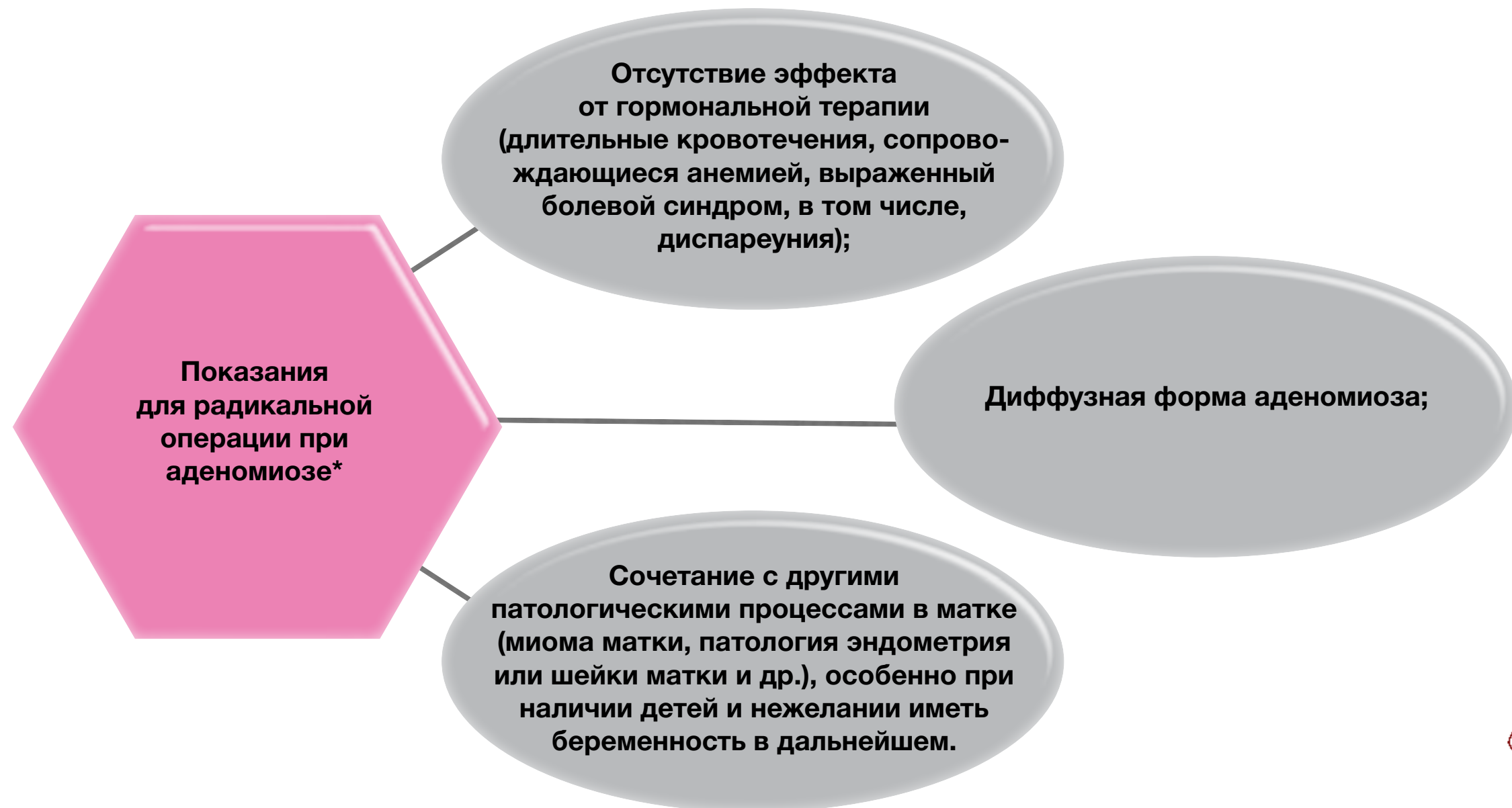
## Виды хирургического лечения при аденомиозе:

Тактика хирургического лечения зависит от степени распространения и формы - диффузная или узловая -а также от репродуктивных планов пациентки и ее желания сохранить матку.

При узловых формах аденомиоза **консервативное хирургическое лечение** является методом выбора, особенно у нерожавших женщин, поскольку позволяет восстановить нормальное анатомическое строение внутренних половых органов женщины и сохраняет способность к деторождению. Проводится лапароскопическое иссечение узлов с последующим восстановлением стенки матки.



## Виды хирургического лечения при аденомиозе:



\*Bergholt T, Eriksen L, Berendt N, et al. Prevalence and risk factors of adenomyosis at hysterectomy. Hum Reprod 2001;;16(11):24-18-21

Parazzini F, et al. Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: Results from a prospective multicentric study in Italy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;143:103–106 zkan ZS, Kumbak B, Cilgin H et al. Coexistence of adenomyosis in women operated for benign gynecological diseases. Gynecol Endocrinol 2012; 28(3): 212–215



## Хирургическое лечение гиперплазии эндометрия\*,\*\*:

*Гистероскопию с выскабливанием эндометрия нельзя рассматривать в качестве надежного метода лечения гиперплазии эндометрия, так как через 6 месяцев в каждом 2-ом случае возможен рецидив процесса, а в каждом 10-м -прогрессирование простой гиперплазии эндометрия в сложную гиперплазию.*

\*Hannemann MM, Alexander HM, Cope NJ. Endometrial hyperplasia: a clinician's review  
Obstet Gynecol Reprod Med 2010;20(4):116-120

\*\*Trimble CL, Method M, Leitao M, et al. Management of Endometrial Precancers. Obstet Gynecol 2012;120:1160-75  
Palmer JE, Perunovic B, Tidy JA. Endometrial hyperplasia: Review Obstet Gynaecol 2008;10:211-216



Органосохраняющая терапия  
при сочетанной патологии матки имеет приоритетное  
значение, поскольку она чаще встречается у женщин  
репродуктивного возраста, ставящих вопрос  
о беременности\*

\*Corona LE, Swenson CW, Sheetz KH, et al. Use of other treatments before hysterectomy for benign conditions in a statewide hospital collaborative. J Obstet Gynecol 2015;212:304.e1-7.



## Цели медикаментозной терапии\*:



\*Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C et al. Hum Reprod 2005., Vol 20; №10; pp. 2698-2704





## Выбор медикаментозной терапии



## Медикаментозное лечение

**Только аналоги ГнРГ зарегистрированы как препараты для лечения сочетания патологий матки:**

Лечение	аГнРГ	Диенгест	КОК	Улипристала ацетат	ЛНГ-ВМС
Эндометриоз	+	+	-	-	-
Гиперплазия эндометрия	+	-	-	-	-
Фибромиома матки	+	-	-	+	-
Женское бесплодие	+	-	-	-	-

\*, \*\*, \*\*\*, \*\*\*\* Инструкции по применению препарата <http://grls.rosminzdrav.ru/>



## Выбор медикаментозной терапии

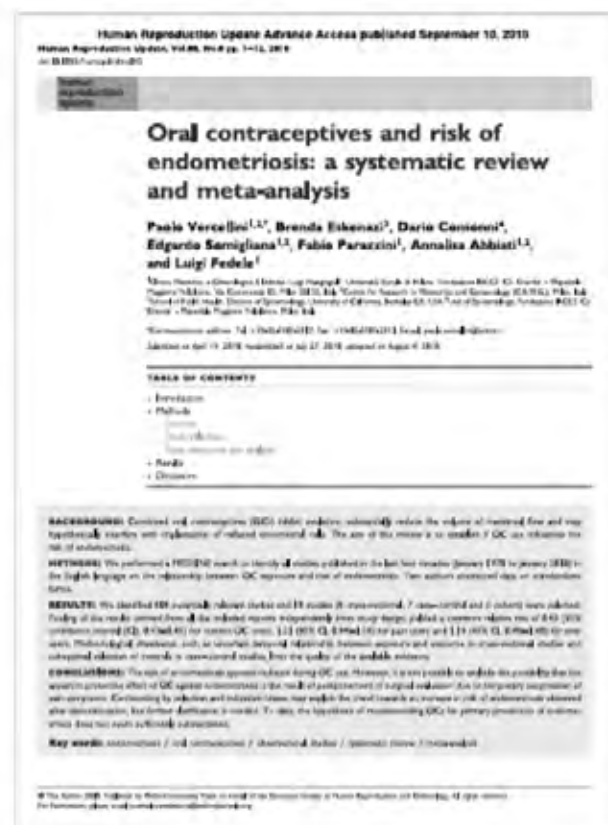


# Медикаментозное лечение

## Проведен анализ научных публикаций по взаимосвязи между приемом КОК и риском развития пролиферативных процессов за последние 4 десятилетия\*



Профессор Паоло Верчеллини,  
Президент Всемирного общества  
по эндометриозу (WES)



1970-2010 гг

- Обзор 608 исследований, 18 из которых были выбраны для мета-анализа



\*Paolo Vercellini Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis Human Reproduction Update, Vol.17, No.2 pp. 159–170, 2011

**Использование КОК может отложить постановку диагноза и симптомы заболевания могут возобновиться после прекращения лечения\***

*Обзор 608 исследований,  
18 из которых были выбраны для мета-анализа*

**Вывод:**

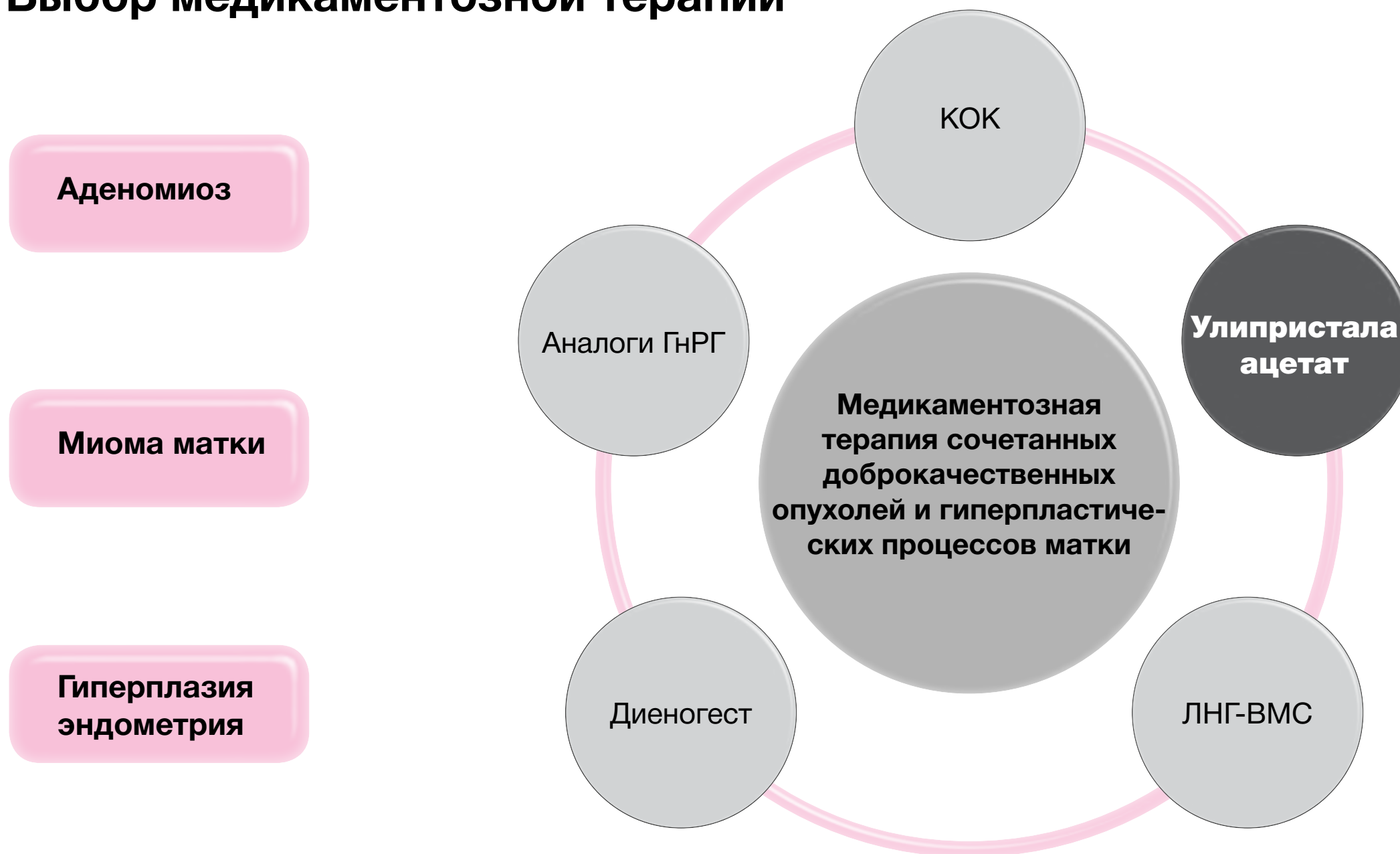
невозможно исключить вероятность того, что защитный эффект КОК (временное подавление боли) при гиперпластических процессах приводит к **отсрочке хирургической оценки** заболевания в связи с **временным** подавлением болевых симптомов.



\*Paolo Vercellini Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis Human Reproduction Update, Vol.17, No.2 pp. 159–170, 2011



## Выбор медикаментозной терапии



## Улипристала ацетат

*терапия сочетанных доброкачественных опухолей и гиперпластических процессов матки*

За	Против
Остановка кровотечений в короткие сроки	Только 1 показание: Предоперационная терапия умеренных и тяжелых симптомов миомы матки у взрослых женщин репродуктивного возраста старше 18 лет, продолжительностью не более 3 мес. <sup>1</sup>
Нет потери минеральной плотности кости	Сохранение уровня эстрадиола на уровне средней фолликулярной фазы 60-100 пг/мл (превышает уровень «терапевтического окна» для лечения эндометриоза) <sup>1</sup>
Возможность проведения нескольких курсов терапии (еще нет регистрации в РФ) <sup>1</sup>	Специфические «не физиологические» изменения эндометрия (РАЕС), которые наблюдаются в большинстве случаев при терапии УПА <sup>2</sup>

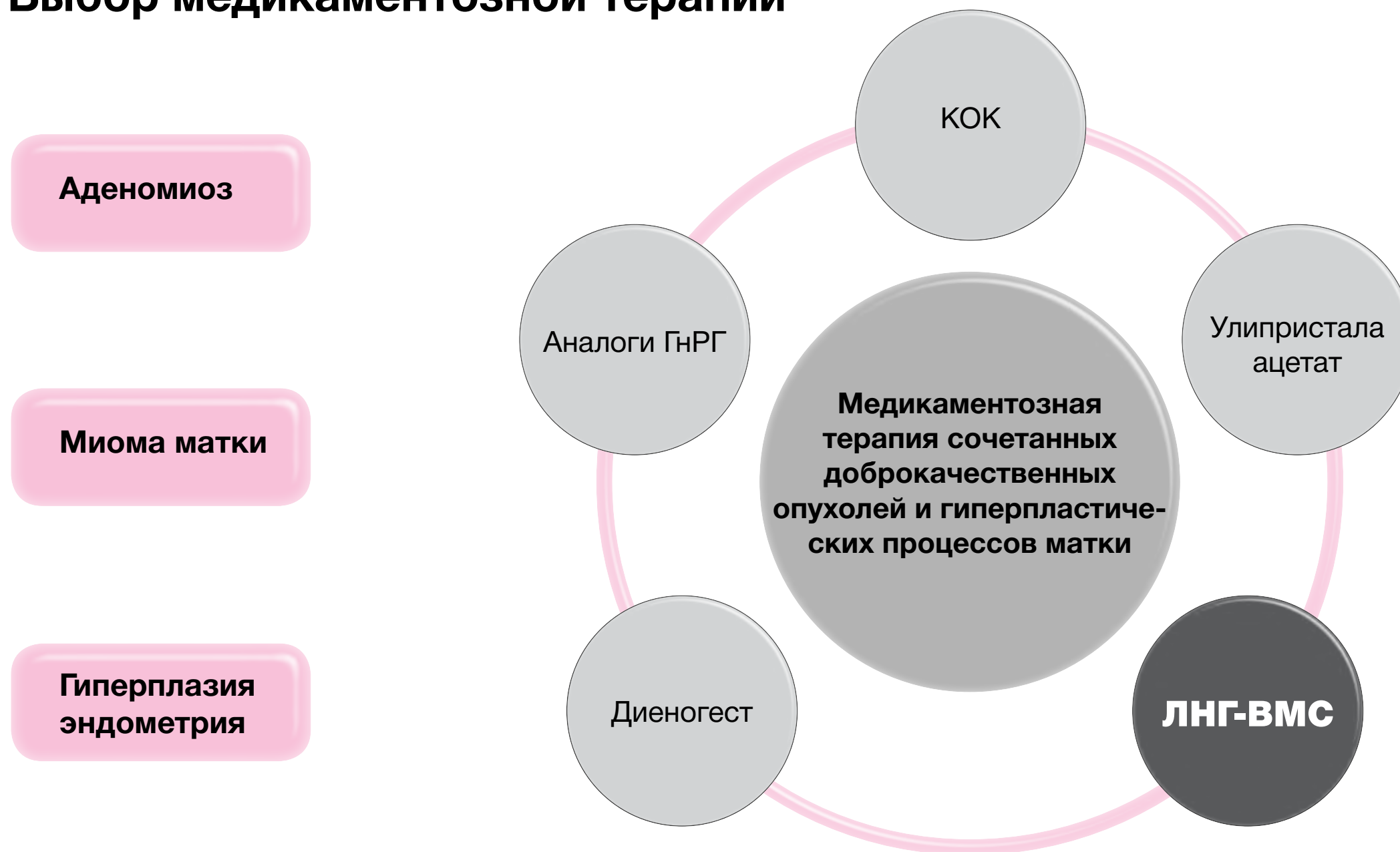
<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению УПА

<sup>2</sup> В.А. Лебедев и соавторы, Трудный пациент, 2013

<sup>3</sup> A. Ursuleanu, TRIPTORELIN MODULATION OF GONADAL STEROIDOGENESIS AS A PREOPERATIVE TREATMENT IN LEIOMYOMATA UTERI, Acta Endocrinologica (Buc), vol. VIII, no. 2, p. 231-238, 2012



## Выбор медикаментозной терапии



## Левоноргестрел-выделяющая внутриматочная система

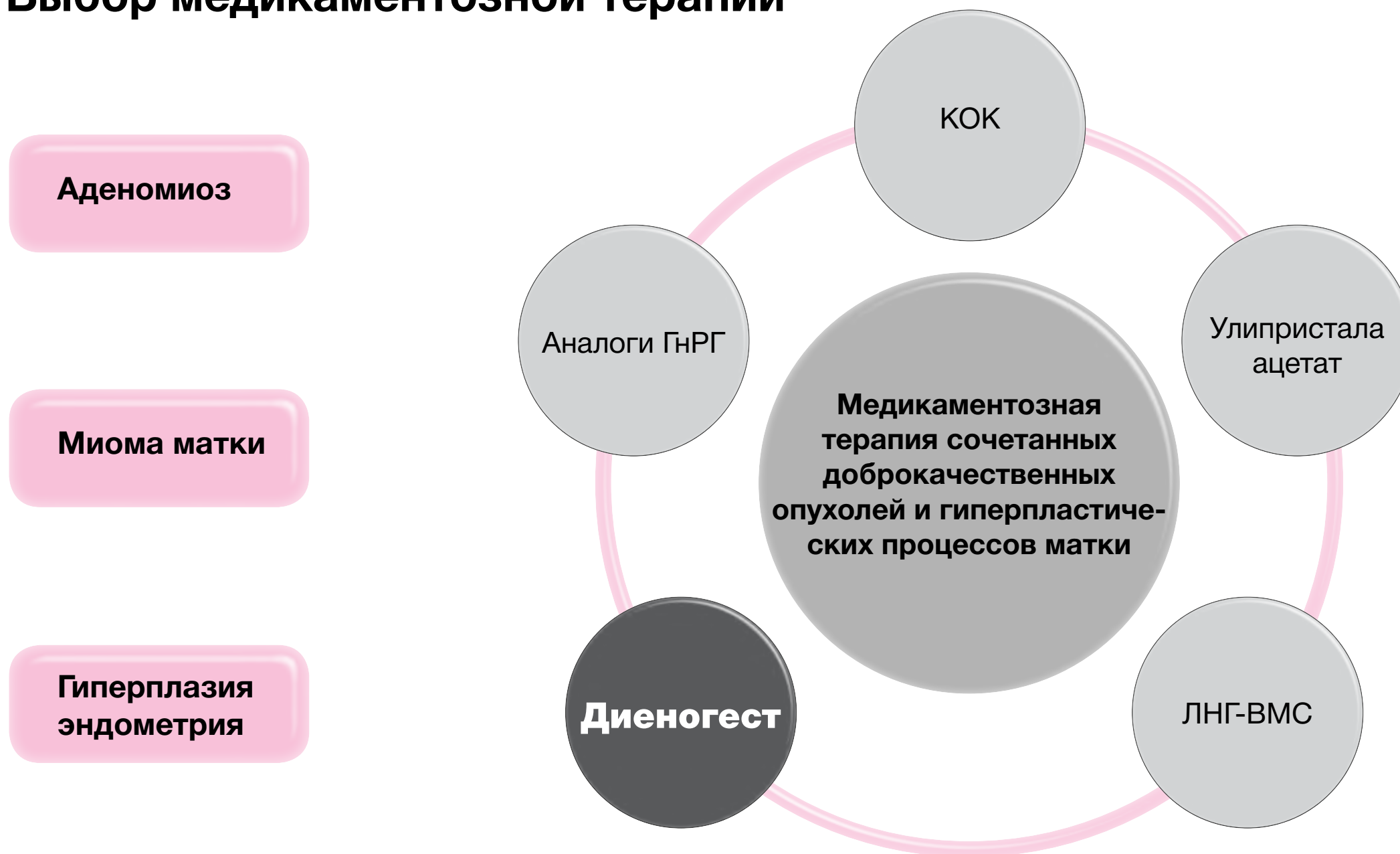
терапия сочетанных доброкачественных опухолей и гиперпластических процессов матки

За	Против
Имеется опыт и есть исследования применения ЛНГ-ВМС при аденомиозе/эндометриозе, миоме матки	Показания ЛНГ-ВМС: <ul style="list-style-type: none"><li>• Контрацепция</li><li>• Идиопатическая меноррагия</li><li>• Защита эндометрия от гиперплазии во время заместительной терапии эстрогенами</li></ul> Не показана для лечения эндометриоза/аденомиоза и миомы матки
Длительное нахождение в полости матки – 60 месяцев	Нерегулярные кровотечения/«мажущие» выделения в начале лечения
ЛНГ-ВМС снижает кровопотерю и восстанавливает уровень гемоглобина при миоме матки, не оказывая воздействия на динамику роста миоматозных узлов	ЛНГ-ВМС имеет относительные противопоказания при субмукозной миоме матки, вследствие возможной экспульсии и не эффективного лечения маточных кровотечений



\*Инструкция по медицинскому применению препарата Мирена

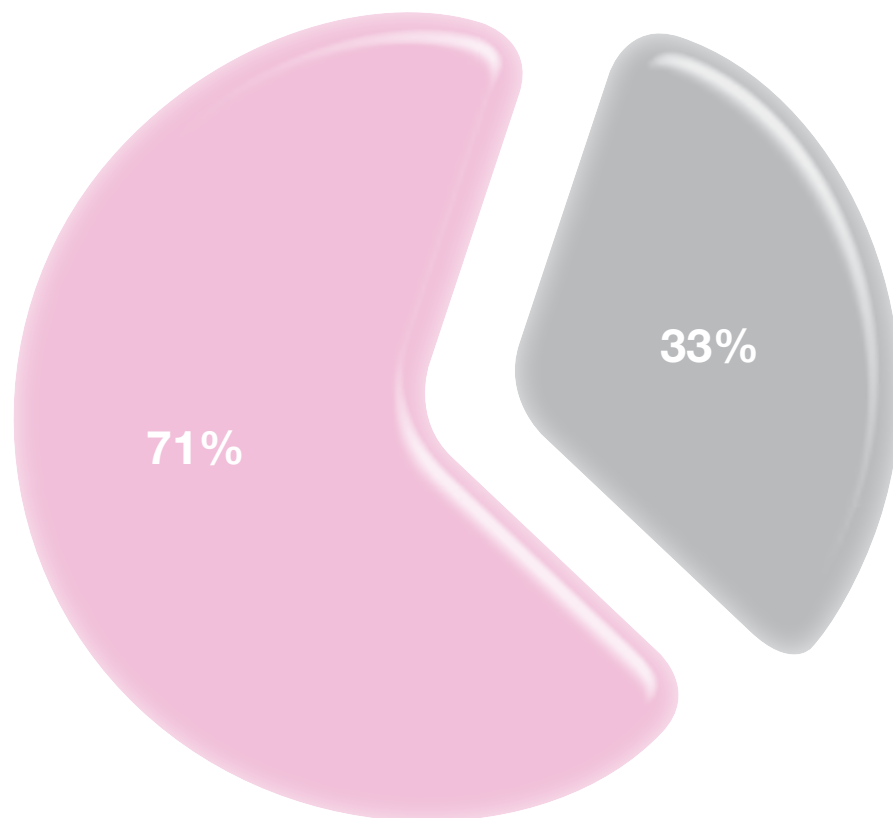
## Выбор медикаментозной терапии





## Высокий риск прекращения лечения у пациенток с аденомиозом, получающих терапию диеногестом, связанный с кровянистыми выделениями из влагалища\*,\*\*

Частота усиления анемии, обусловленной метроррагией, у пациенток с аденомиозом, получающих терапию диеногестом\*, %



**Метроррагия (один из симптомов аденомиоза) – наиболее распространенное нежелательное явление, при терапии диеногестом у пациенток с аденомиозом\*.**

- Пациентки, с усилившейся анемией (n=5)
- Остальные пациентки в исследовании (n=10)

N=15, терапия диеногестом молодых пациенток с анемией до лечения и аденомиозом в течение 24 недель

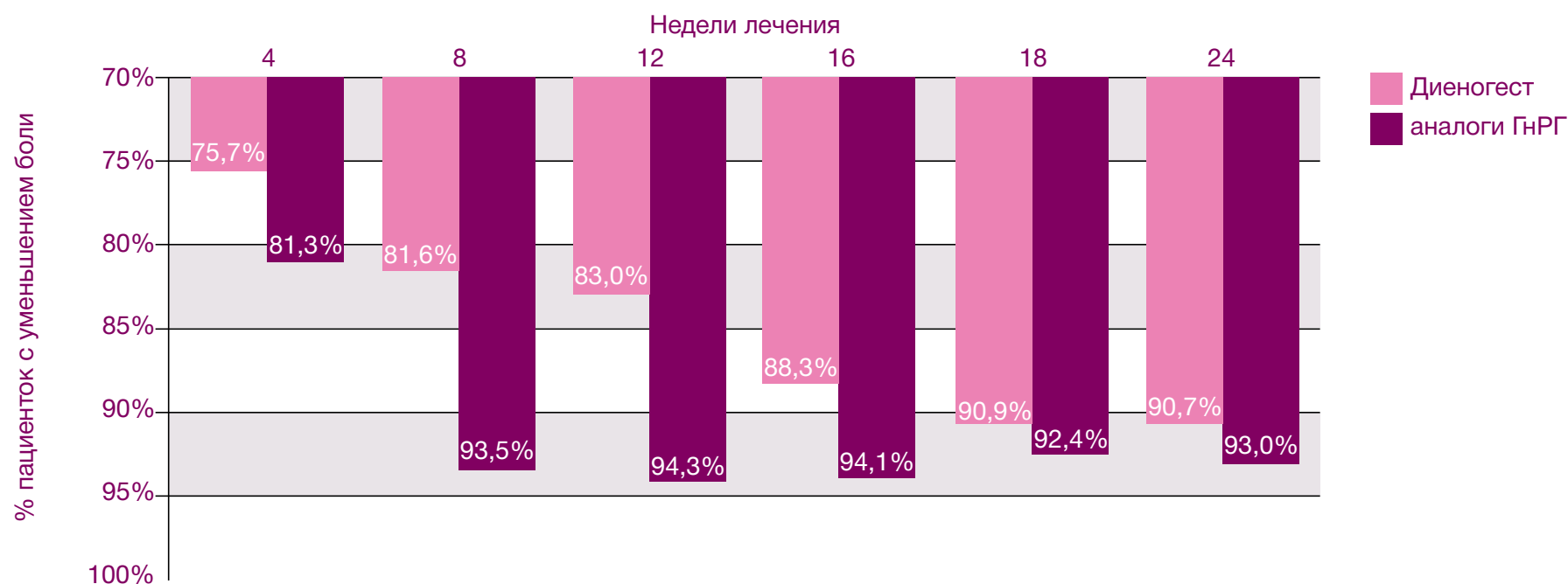
\* Nagata C, Risk factors of treatment discontinuation due to uterine bleeding in adenomyosis patients treated with dienogest. J Obstet Gynaecol Res. 2012 Apr;38(4):639-44.

\*\* Hirata T, Efficacy of dienogest in the treatment of symptomatic adenomyosis: a pilot study, Gynecol Endocrinol. 2014 Jun 6:1-4



## Аналоги ГнРГ демонстрируют более быстрое по сравнению с диеногестом уменьшение интенсивности боли у пациенток с эндометриозом\*,\*\*

Уменьшение интенсивности боли по шкале VAS\*\*\*



\* Australian Public Assessment Report for Dienogest Proprietary Product Name: Visanne Submission No: PM-2009-00539-3-5 Sponsor: Bayer Australia Ltd September 2010, p 33

\*\* T. Strowitzki, Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial, Hum. Reprod. Advance Access published January 19, 2010; 25(3):633-41

\*\*\* full analysis set



# Медикаментозное лечение

## Диеногест

*терапия сочетанных доброкачественных опухолей и гиперпластических процессов матки*

За	Против
Хорошая переносимость	Только 1 показание: лечение эндометриоза
Отсутствие клинически значимых побочных эффектов	Отсутствие клинически значимых побочных эффектов
Возможность длительного применения (не зарегистрирована)	Прорывные маточные кровотечения (как и на фоне других прогестинов), особенно в течение первых трех месяцев
Эффективность в купировании эндометриоз-ассоциированной боли к концу 24 недели сопоставима с аГнРГ	Гестагены могут индуцировать пролиферацию в узлах миомы
	Усиление анемии при аденомиозе вследствие ОМК, что является распространенным побочным эффектом

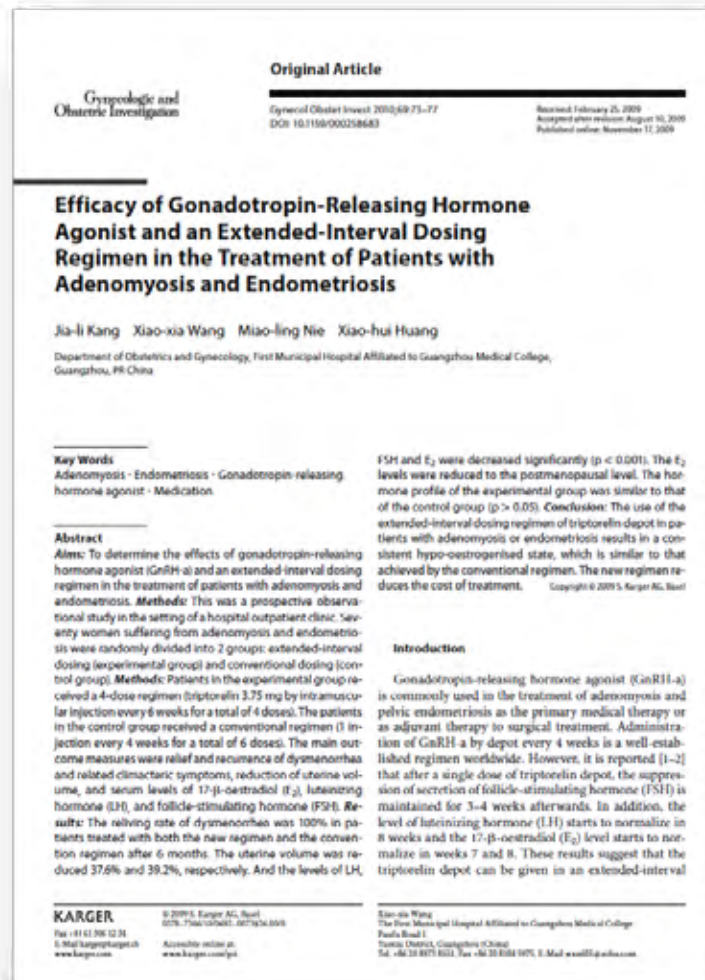
\*Инструкция по медицинскому применению препарата Визанна



## Выбор медикаментозной терапии



## Исследование эффективности аГнРГ (трипторелин) при аденомиозе\*:



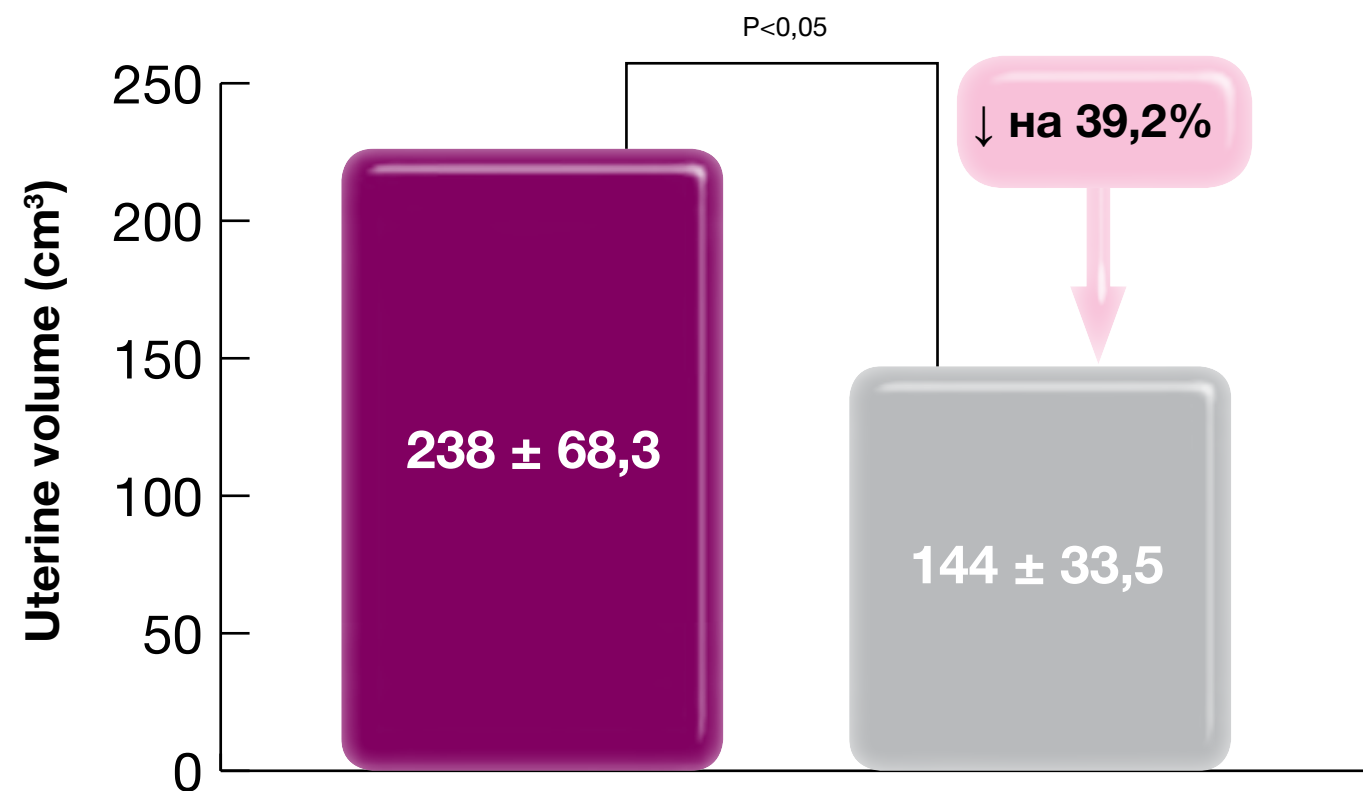
- Включено 40 пациенток с впервые диагностированным аденомиозом
- Возраст пациенток в исследовании 19-40 лет
- Лечение: аГнРГ (трипторелин 3,75 мг)



\*Jia-li Kang, Efficacy of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist and an Extended-Interval Dosing Regimen in the Treatment of Patients with Adenomyosis and Endometriosis, Gynecol Obstet Invest 2010;69:73–77



### Трипторелин (аГнРГ) обеспечивает значительное уменьшение объема матки у пациенток с аденомиозом\*



N=40, пациентки с впервые диагностированным аденомиозом

- До лечения
- После 6 инъекций Трипторелина 3, 75 мл каждые 4 недели



\*Jia-li Kang, Efficacy of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist and an Extended-Interval Dosing Regimen in the Treatment of Patients with Adenomyosis and Endometriosis, Gynecol Obstet Invest 2010;69:73–77

## Исследование эффективности аГнРГ (трипторелин): Российское исследование, проведенное под руководством Адамян Л.В.



**Дизайн наблюдения:** российское открытое многоцентровое наблюдение в рутинной клинической практике российских пациенток, имеющих диагноз генитальный эндометриоз и получающих лечение а-ГнРГ Диферелином в дозе 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней, с целью проведения анализа популяции, оценки клинического профиля пациенток и обобщения данных по эффективности и безопасности в процессе лечения.

**Популяция наблюдения.** В исследование были включены 1000 пациенток в 52 центрах Российской Федерации. В наблюдение вошли женщины, имеющие диагноз генитальный эндометриоз и показания для длительной терапии а-ГнРГ трипторелином

\* Андреева Е.Н., Яроцкая Е.Л., Адамян Л.В. Клинический профиль российских пациенток с диагнозом «генитальный эндометриоз», получающих лечение агонистом гонадотропного релизинг-гормона. Результаты российского открытого многоцентрового исследования // Проблемы репродукции 2/2011 Т. 17, 50–62.



# Медикаментозное лечение

## 1000 пациенток в исследовании\*

(популяция безопасности)

Средний возраст всех включенных в исследование пациенток составил 34 года (диапазон от 18 до 56 лет)

N=505

пациентки с верифицированным диагнозом генитальный эндометриоз (Эндометриоз, подтвержденный лапароскопическими/лапаротомическими данными)

N=495

пациентки с эмпирическим диагнозом генитальный эндометриоз Эндометриоз, не подтвержденный лапароскопическими/лапаротомическими данными

**Продолжительность лечебного курса и наблюдения.** Фиксировали суммарное количество планируемых и реально введенных инъекций трипторелина 3,75 мг. Суммарная длительность наблюдения составила от 4 до 6 мес в зависимости от лечебного курса (максимально — 6 инъекций на курс с интервалом введения 1 раз через 28 дней).

**Показатели эффективности лечения.** Изменение степени выраженности (от легкой до тяжелой) клинических проявлений генитального эндометриоза на фоне лечения: тазовая боль, меноррагия, метроррагия, диспареуния, дисхезия, дизурия.

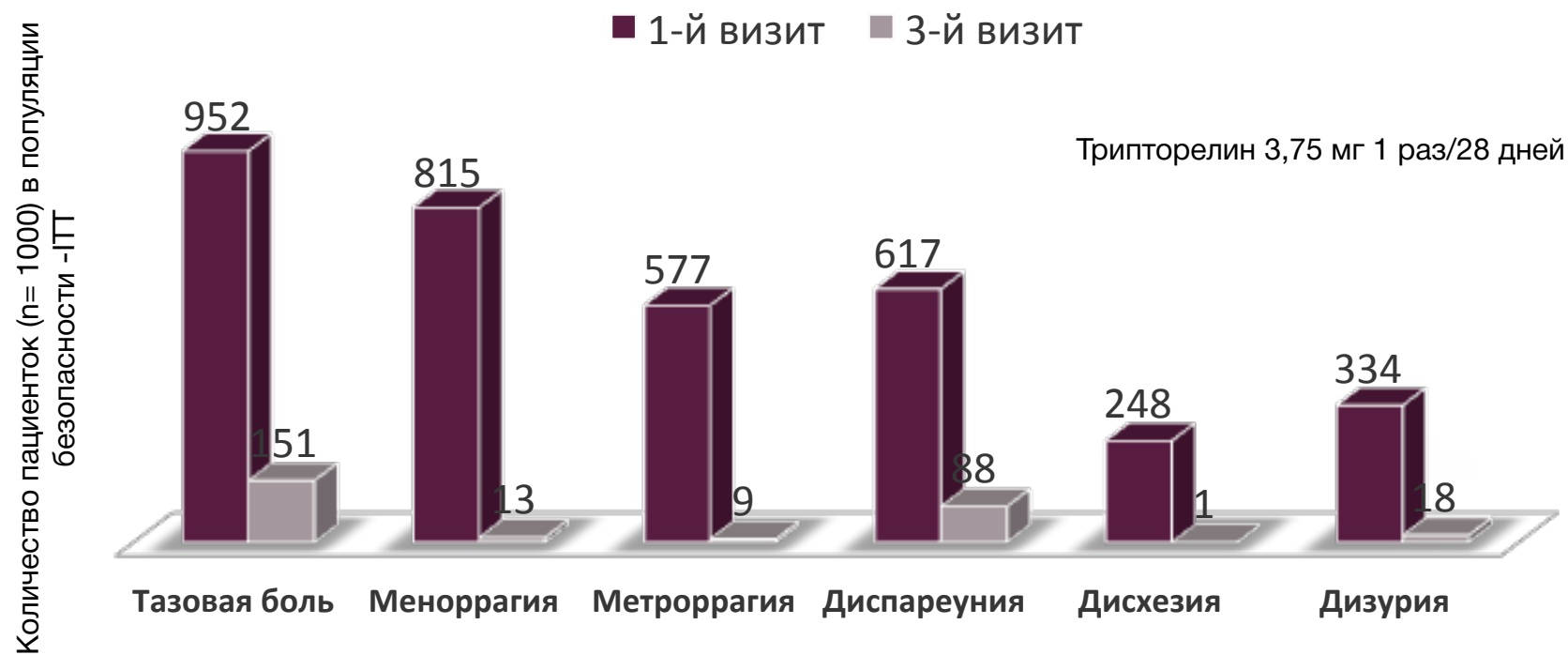
**Показатели безопасности лечения.** Частота развития НЯ, связанных с приемом препарата наблюдения.



\* Андреева Е.Н., Яроцкая Е.Л., Адамян Л.В. Клинический профиль российских пациенток с диагнозом «генитальный эндометриоз», получающих лечение агонистом гонадотропного релизинг гормона. Результаты российского открытого многоцентрового исследования//Проблемы репродукции 2/2011 Т .17, 50-62.

## Трипторелин (аГнРГ) уменьшает основные симптомы эндометриоза: адapt.\*

Динамика изменения симптомов эндометриоза у пациенток, получающих лечение трипторелином 3,75 мг на 1 и 3 визитах



\* Андреева Е.Н., Яроцкая Е.Л., Адамян Л.В. Клинический профиль российских пациенток с диагнозом «генитальный эндометриоз», получающих лечение агонистом гонадотропного релизинг гормона. Результаты российского открытого многоцентрового исследования//Проблемы репродукции 2/2011 Т.17, 50-62.



На фоне терапии трипторелином нежелательное явление метроррагия наблюдалось только у **1,1%** пациенток\*

Трипторелин\*

**% пациенток, у которых наблюдалась метроррагия при терапии трипторелином\*:**

До 3 инъекции	16,3%
До 4 инъекции	1,1%

\*Адамян Л.В. и соавторы. Проблемы репродукции, 2/2011;т.17;50-62. до 3-й инъекции: 2 визит в популяции безопасности, до 4-й инъекции: 3 визит в популяции безопасности

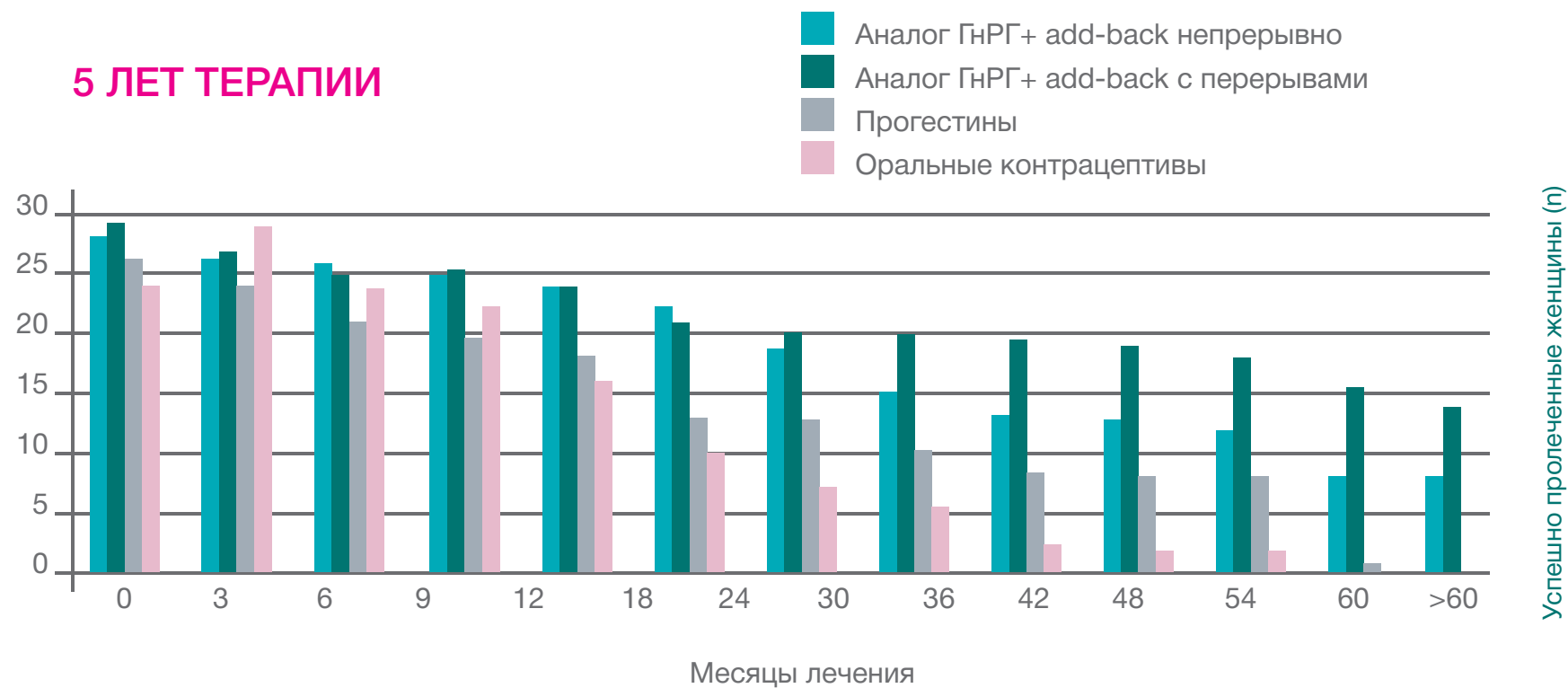




## Медикаментозное лечение

**аГнРГ наиболее эффективны в сравнении с КОК и прогестинами по результатам длительного лечения для предотвращения рецидивов пролиферативных заболеваний:\***

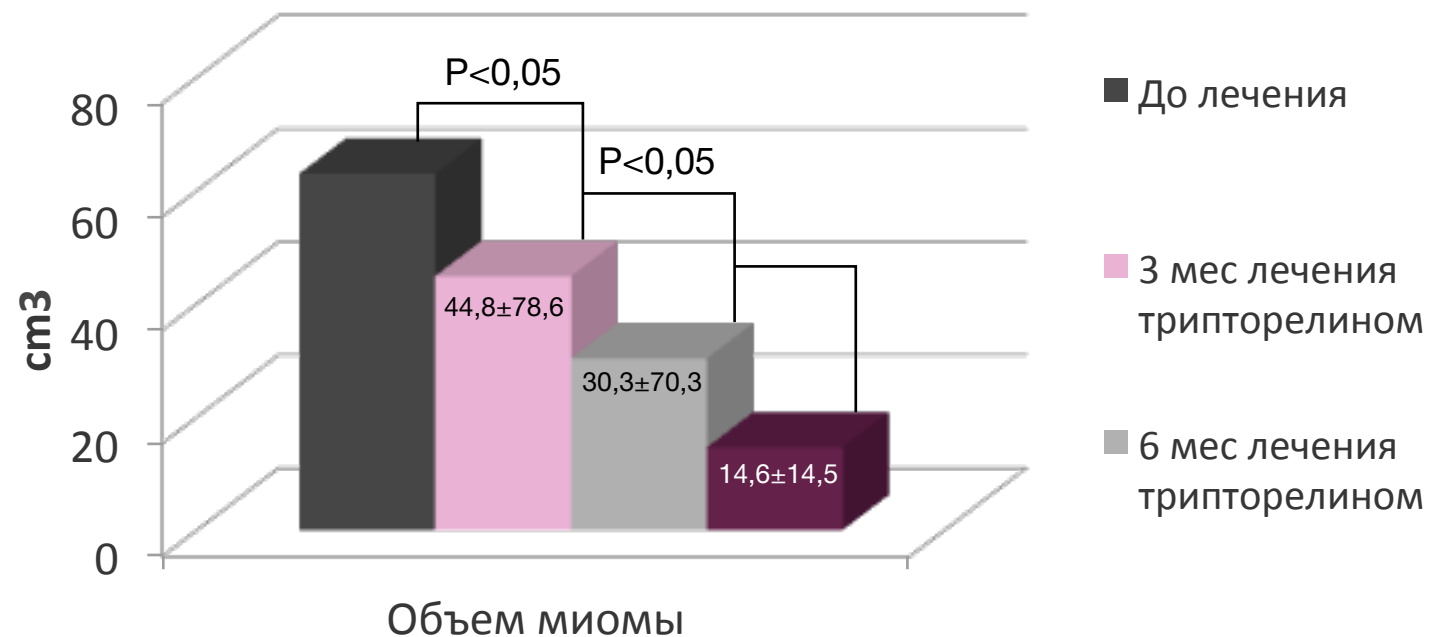
5 ЛЕТ ТЕРАПИИ



## Применение трипторелина (аГнРГ) обеспечивает значительное уменьшение объема миомы \*

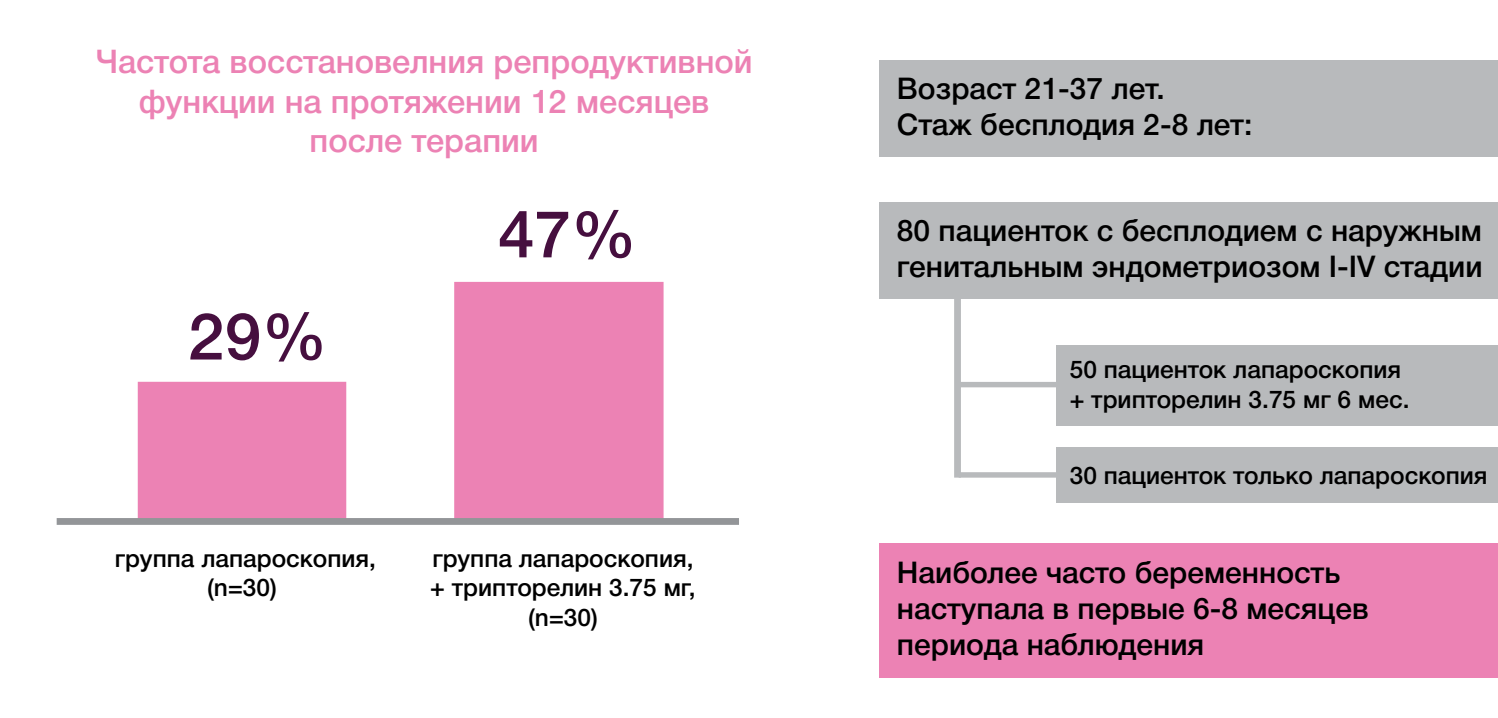
- 35 пациенток с симптоматической лейомиомой матки 32-48 лет
- Терапия трипторелином 3,75мг 1 раз в 28 дней в течение 6 месяцев

↓ объема миомы на 51,8% через 6 мес лечения



\*N. Kanelopulus, Doppler-ultrasound as a predictor of uterine fibroid response to GnRH therapy, International Journal of Gynecology and Obstetrics 82 (2003) 41-47

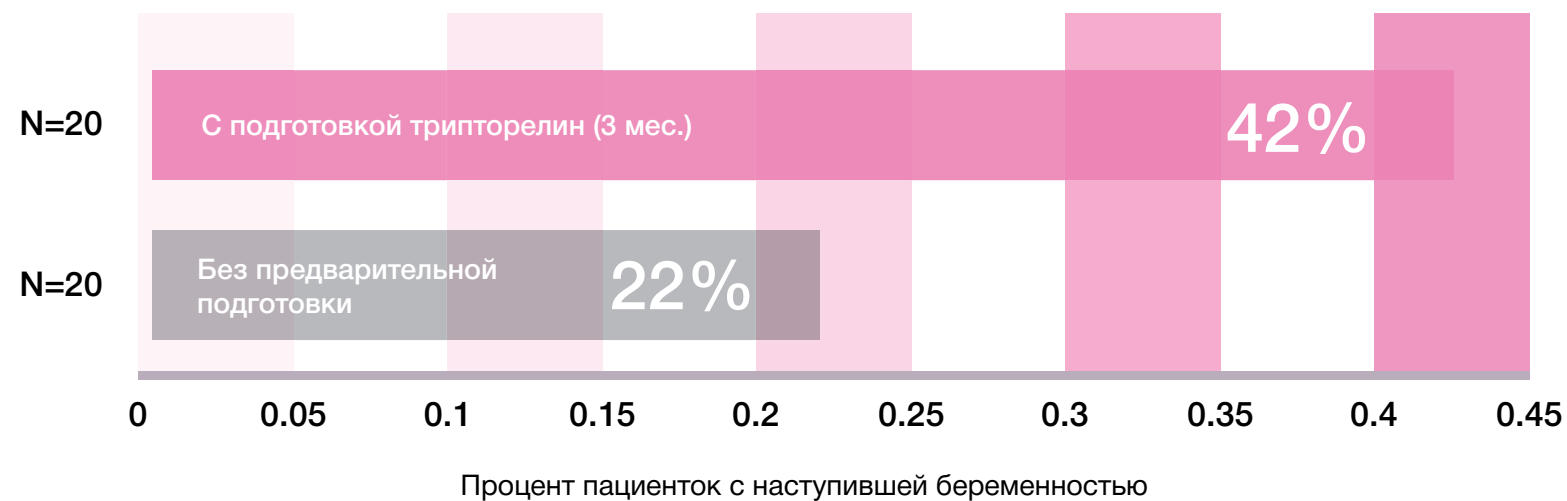
## Применение трипторелина (аГнРГ) способствовало наступлению беременности практически у каждой второй пациентки с эндометриоз-ассоциированным бесплодием\*



\* В.И. Кулаков, Б.И. Леонов, И.Е. Корнеева, И.Ю. Смольникова «Применение аГнРГ Диферелина при бесплодии». Акушерство и гинекология, №4, 2002 стр. 65-68.

**Применение трипторелина (аГнРГ) для предоперационной подготовки пациенток с миомой позволяет добиться наступления беременности почти в каждом втором случае и значительно оптимизировать лапароскопическую миомэктомию у пациенток с нарушением репродуктивной функции<sup>1,2,3,4,5</sup>**

Накопленная частота наступления беременности в течение 12 месяцев после оперативного лечения пациенток с миомами, %<sup>5</sup>



1. Вихляева Е.М., Паллади Г.А. Патогенез, клиника и лечение миомы матки- Кишинев. Штиница: - 1982. - 300с.
2. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии) - СПб: «ЭЛБИ-СПб», 2000, С. 90-139.
3. Laparoscopic myomectomy and myolysis / Dubuisson J.B., Charron C.H., Fauconnier A. et al. // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. - 1997. - Vol. 9. - P.233-238.
4. Pritts E.A. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence // Obstet. Gynecol. Surv. - 2001. - Vol. 56, № 8. - P.483-491.
5. В.И. Кулаков, Б.В. Леонов, И.Е. Корнеева, В.Ю. Смольникова. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА А-ГНРГ ДИФЕРЕЛИНА В КЛИНИКЕ БЕСПЛОДИЯ. Журнал «Акушерство и гинекология», № 4, 2002 г.



## аГНРГ эффективны и могут применяться при сочетанных доброкачественных заболеваниях матки

Аденомиоз

Миома матки

Гиперплазия эндометрия

Бесплодие



1. Вихляева Е.М., Паллади Г.А. Патогенез, клиника и лечение миомы матки- Кишинев. Штиница: - 1982. - 300с.
2. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии) - СПб: «ЭЛБИ-СПб», 2000, С. 90-139.
3. Laparoscopic myomectomy and myolysis / Dubuisson J.B., Charron C.H., Fauconnier A. et al. // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. - 1997. - Vol. 9. - P.233-238.
4. Pritts E.A. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence // Obstet. Gynecol. Surv. - 2001. - Vol. 56, № 8. - P.483-491.
5. В.И. Кулаков, Б.В. Леонов, И.Е. Корнеева, В.Ю. Смольникова. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА А-ГНРГ ДИФЕРЕЛИНА В КЛИНИКЕ БЕСПЛОДИЯ. Журнал «Акушерство и гинекология», № 4, 2002 г.



### Трудности с медикаментозным лечением сочетанных доброкачественных опухолей и гиперпластических процессов матки связаны со многими факторами:

не изученные  
до конца этиология  
и патогенез

широкое  
разнообразие  
клинических  
проявлений

дифференциальная  
диагностика  
с использованием  
не инвазивных  
методов сложна

биохимические  
маркеры  
отсутствуют

- ограниченный круг предложенных на данный момент методов безопасного лечения, рассчитанного на **длительную перспективу**, поскольку гормонально-зависимые заболевания, как правило, рецидивируют после прекращения лечения.



- Ведение больных с сочетанной патологией матки нередко затрудняет чрезвычайно вариабельная клиническая картина и тяжесть симптомов.
- Ключевое значение при ведении таких пациенток имеет ранняя диагностика и правильный выбор адекватных органосохраняющих методов лечения.

**аГнРГ назначаются курсом на 3-6 месяцев  
Что после аГнРГ?**

*Обзор научных работ*



## Терапия сочетания заболеваний (Kitawaki и соавт.): эндометриоз + миома матки\*

курс терапии  
аГнРГ в течение  
6-ти месяцев



назначение  
диеногеста в дозе  
2 мг/сутки также  
в течение 6 месяцев

Значительное снижение объема миомы /аденомиоза по сравнению с исходными показателями после курса аГнРГ у всех женщин.

В течение всего периода времени применения диеногеста объем миомы/аденомиоза оставался на том же уровне, не было ни одного случая возобновления роста опухоли.

Адекватное долгосрочное ослабление боли по сравнению с длительным применением только диеногеста (2 мг/сутки).

Существенное уменьшение нерегулярных маточных кровотечений в начале применения прогестагена.



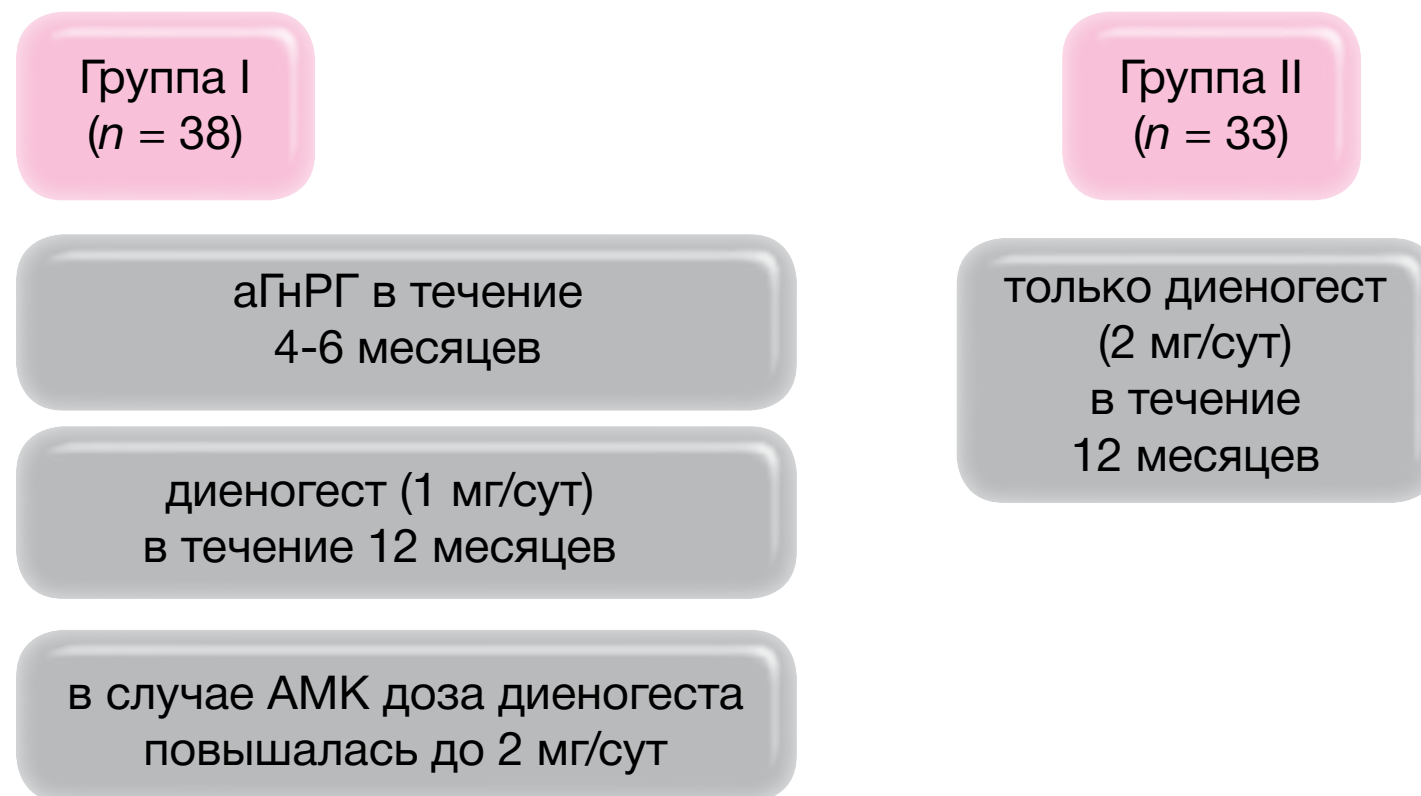
\*Kitawaki J, et al., 2011

**Потенцирование эффективности лечения при последовательном использовании аГнРГ и диеногеста в дозе 2 мг/сут при сочетанных доброкачественных опухолях и гиперпластических процессах матки позволяет увеличить продолжительность лечения\***

Проспективное нерандомизированное исследование

Пациентки с рецидивирующим эндометриозом и ассоциированной с ним ХТБ

## ТЕРАПИЯ



\*Imai A, et al., 2013

# Медикаментозное лечение

- В группе аГнРГ+диеногест были лучше показатели по снижению боли, чем в группе с диеногестом.
- С помощью режима терапии аГнРГ+диеногест удалось добиться снижения маточных кровотечений в начале терапии прогестагеном, которые характерны для этого препарата и снижают приверженность лечению\*.

## ТЕРАПИЯ

Группа I  
(n = 38)

аГнРГ в течение  
4-6 месяцев

диеногест (1 мг/сут)  
в течение 12 месяцев

в случае АМК доза диеногеста  
повышалась до 2 мг/сут

Группа II  
(n = 33)

только диеногест  
(2 мг/сут)  
в течение  
12 месяцев



\*Imai A, et al., 2013

## Ключевые выводы:

- Лечение сочетанных доброкачественных опухолей и гиперпластических процессов матки представляет особые трудности и часто требует наиболее мощного ингибирующего воздействия, например, с помощью аГнРГ, для достижения быстрого эффекта.
- С целью оптимизации соотношения профилей эффективности, безопасности и переносимости лечения, возможно использование преимуществ аГнРГ (3-4 месяца) и диеногеста (длительно) при их последовательном назначении.
- Разработка алгоритма лечения с помощью последовательных курсов препаратами различного класса представляется перспективной и требует дальнейшего изучения.





## План ведения больных

Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки

Миома + Аденомиоз

Миома + Гиперплазия

Аденомиоз + Гиперплазия

Миома + Аденомиоз + Гиперплазия

- Цели терапии
- Возраст
- Симптомы

Нет жалоб

Боли

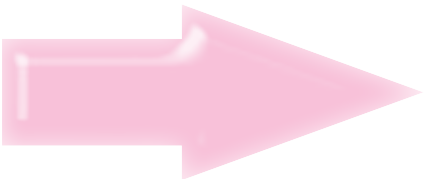
Кровотечения

Бесплодие

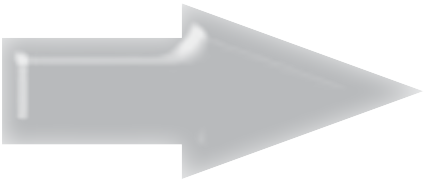
Большие размеры миомы



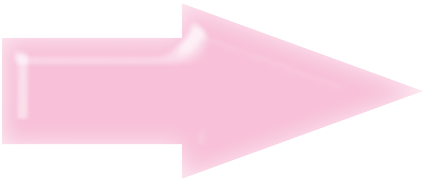
### Миома матки, особенно у женщин старшего возраста, часто ведет к бесплодию.



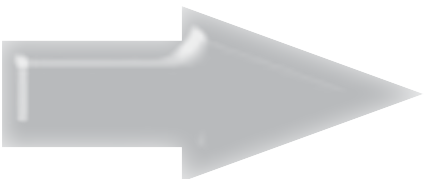
*Субмукозная миома, деформирующая полость матки, имеет доказанный негативный эффект на успех лечения бесплодия; в таких случаях миомэктомия представляется оправданной.*



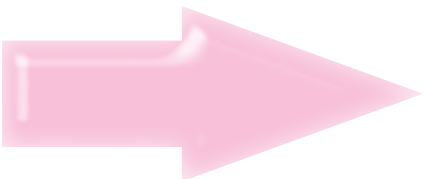
*Нет четких доказательств, что наличие небольших интрамурально расположенных опухолей, как и их удаление (миомэктомия), может повлиять на результаты ЭКО.*



*Снижение успеха ЭКО у таких пациенток может быть связано с нарушением перистальтики стенки матки, воспалительными процессами в эндометрии и деформацией полости матки.*



*Главная проблема состоит в том, как отличить опухоли, которые не повлияют на результаты ЭКО, от тех, которые могут оказать значимое негативное влияние и должны быть удалены перед этой процедурой.*



*Предпочтительны минимально-инвазивные хирургические методы лечения, поскольку они связаны с меньшим числом возможных осложнений.*



### Лечение бесплодия, связанного с эндометриозом, включает хирургические методы, гормональное лечение и ВРТ.

Стадии эндометриоза у женщин по классификации AFS/ASRM:

#### Эндометриоз I/II стадии и бесплодие

- следует проводить не только диагностическую, но и лечебную лапароскопию (эксцизию или абляцию эндометриоидных поражений), включая разделение спаек, с целью повышения уровней наступления беременности
- можно рассматривать проведение контролируемой стимуляции яичников с внутриматочной инсеминацией в течение 6 месяцев после хирургического лечения, при этом уровень клинической беременности сходен с таковым при бесплодии неясного генеза

#### Эндометриоз III/IV стадии и бесплодие

- следует рассматривать хирургическую лапароскопию, а не выжидательную тактику

#### Эндометриомы и бесплодие

- В случае хирургического лечения эндометриомы у пациенток с бесплодием следует произвести удаление капсулы кисты, а не дренаж или электрокоагуляцию стенки кисты, с целью повышения общего показателя спонтанного наступления беременности (уровень доказательности рекомендаций А)

**Использование аГнРГ в течение 3–6 месяцев перед процедурой ВРТ повышает вероятность наступления клинической беременности в 4 раза**



## Специальные вопросы. Бесплодие

### Лекарственные средства оказывающие наиболее выраженное влияние на снижение овариального резерва [Kim T, et al., 2014]

Препарат	PRR**	Yate's corrected chi-square***	Интерпретация сигнала
Химио/иммуно - терапия			
Циклофосфамид® (n=78)	24,22	1732,95	Нежелательное явление
Флударабина фосфат® (n=62)	116,08	6971,99	Нежелательное явление
Бетасерон® (n=22)	7,73	64,1	Нежелательное явление
Метотрексат® (n=11)	1,30	0,52	Нет взаимосвязи
Контрацептивы			
Мирена® (n=30)	11,84	289,72	Нежелательное явление
Депо-провера® (n=18)	33,10	654,74	Нежелательное явление
Антидепрессанты			
Элавил® (n=13)	7,53	67,61	Нежелательное явление
Эффексор® (n=10)	1,85	3,57	Нет взаимосвязи
Лексапро® (n=9)	1,97	3,42	Нет взаимосвязи
Статины			
Лескол® (n=24)	44,90	988,68	Нежелательное явление
Липитор® (n=9)	0,85	0,12	Нет взаимосвязи
Антигипертензивные препараты			
Микардис® (n=17)	15,75	222,14	Нежелательное явление
Ко-Апровель® (n=16)	114,37	1687,32	Нежелательное явление
Занидип® (n=9)	96,09	754,74	Нежелательное явление

Для гинеколога наибольший интерес представляют два гормональных препарата — ЛНГ-ВМС и Депо-провера, для которых показатель PRR составил 11,84 и 33,10 соответственно. Это следует учитывать у пациенток с исходно сниженным овариальным резервом. Также следует принять во внимание, что отсутствуют данные о преждевременном истощении функции яичников на фоне применения аГнРГ.





**Эндометриоз — самая частая причина вторичной дисменореи у подростков, поэтому клиницист должен относиться к тяжелым проявлениям дисменореи с повышенным вниманием. Ключевой фактор, свидетельствующий в пользу эндометриоза — не эффективность НПВС и КОК.**

Эндометриоз у подростков находится на начальной стадии и часто характеризуется атипичными проявлениями, особую важность приобретает оценка дополнительных факторов риска.

При подозрении на эндометриоз в качестве эмпирической терапии приемлемы агНРГ с поддерживающей терапией и прогестагены; низкодозированные КОК в непрерывном режиме должны назначаться под тщательным контролем до получения новых доказательных данных.

Эндометриоз у подростков находится на начальной стадии и часто характеризуется атипичными проявлениями, особую важность приобретает оценка дополнительных факторов риска.

**Особое внимание следует обратить на опасность неконтролируемого применения КОК в циклическом режиме в свете приведенных выше данных, о чем необходимо информировать юных пациенток и их родителей.**



# Специальные вопросы. Подростковый период

## Рекомендация

Все доступные методы лечения эндометриоза приемлемы и для подростков, но следует учитывать возраст пациентки и профили побочных эффектов лекарственных средств (уровень доказательности A).

### КОК

Эстрогенный компонент в составе КОК может стимулировать риск возникновения или прогрессирования эндометриоза, маскировать симптомы и удлинять время постановки диагноза

Вопрос правомочности бесконтрольного приема КОК у юных девушек приобретает особую важность в свете данных Chapron и соавт. [2011], показавших резкое возрастание в таких случаях диагностирования глубокого инвазивного эндометриоза во взрослом возрасте.

### Диеногест

По результатам исследования), в ходе которого диеногест в дозе 2 мг/сут назначался в течение 52 нед. **пациенткам в возрасте от 12 до 17 лет** с хирургически подтвержденным эндометриозом; продемонстрировано уменьшение боли по данным ВАШ 40%. Наблюдалось снижение МПК у части участниц, которое имело тенденцию к восстановлению в течение 6 месяцев после окончания курса лечения, этот вопрос требует дальнейшего изучения

### аГнРГ

Эмпирическая терапия обязательно с поддерживающей терапией возможна у девушек в возрасте 18 лет. Пациентки должны получить рекомендации о поддержании МПК, которая должна находиться под динамическим контролем согласно Z-критерию для соответствующего возраста.





### При ведении пациенток с эндометриозом в постменопаузе приходится решать две главные проблемы:

риски малигнизации, особенно в случае глубокого инвазивного эндометриоза с вовлечением кишечника, мочевого пузыря, уретры и др. и эндометриом, характерных для этого периода, в таких случаях проводится хирургическое вмешательство с диагностической и лечебной целью.

возможность назначения МГТ при наличии показаний

Moen MH, et al., 2010

#### Рекомендация

При необходимости назначения МГТ у пациенток с эндометриозом в анамнезе рекомендуется применение непрерывного комбинированного режима терапии или тиболона независимо от того, была ли произведена гистерэктомия или нет с целью снижения риска рецидива заболевания

Al Kadri H, et al. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD005997 (уровень доказательности A).



### Увеличение матки и/или миоматозных узлов в постменопаузе, если оно не связано с назначением МГТ:

1

Требует исключения  
гормонпродуцирующей опухоли  
яичников или саркомы матки

2

Является показанием  
к гистерэктомии, тем более  
что опухоль в трети случаев сочетается  
с гиперпластическими процессами  
эндометрия или аденомиозом.

Бессимптомная миома матки не является  
противопоказанием для МГТ,  
которую можно назначать при наличии  
не более 2–3 узлов размером  $\leq 3$  см



## Риски морцелляции:

Хотя саркома матки — редкое заболевание, отсутствие надежного метода разграничения доброкачественного или злокачественного характера опухоли вынудило FDA в апреле 2014 г. выступить с рекомендацией максимального ограничения использования при гистерэктомии и миомэктомии метода эндоскопической морцелляции (измельчение кусков ткани на фрагменты)

Если предполагается лапароскопическая морцелляция, необходимо провести исследование эндометрия до хирургического лечения, что позволит обнаружить эндометриальную стромальную саркому или рак эндометрия.

Следует избегать морцелляцию у женщин в постменопаузе с маточным кровотечением или быстрым ростом миомы в отсутствие лечения эстрогенами и, возможно, у женщин с жалобами на персистирующую боль.

Следует выполнить УЗИ с доплерометрией и избегать лапароскопическую морцелляцию богато васкуляризированных опухолей.

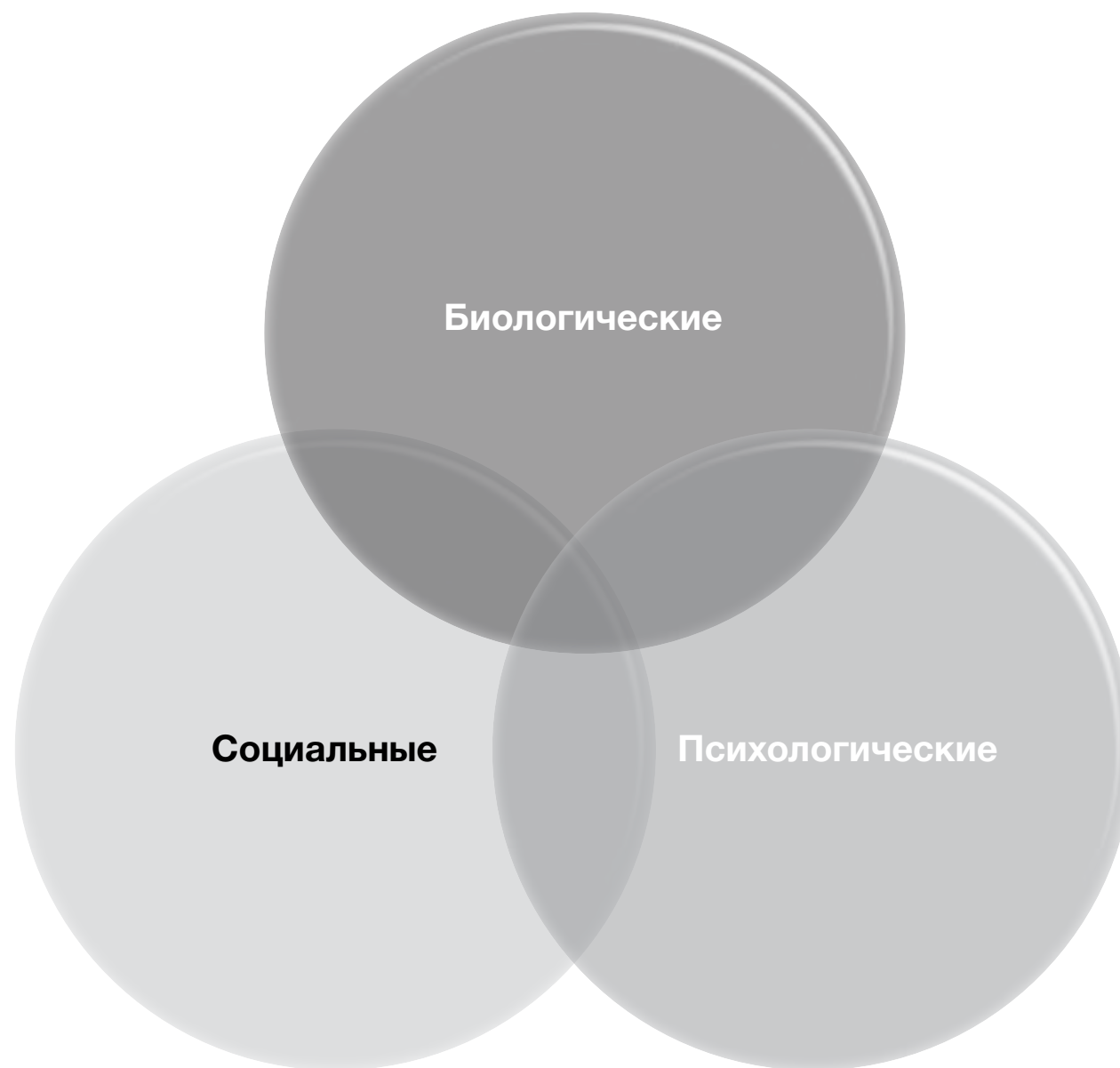


### Рак эндометрия занимает второе место среди других гинекологических онкологических заболеваний после рака шейки матки.

- *Ключевым фактором профилактики рака эндометрия служит ранняя диагностика и адекватное лечение гиперплазии эндометрия.*
- *Клеточная атипия — единственный значимый признак возможного наличия инвазивного рака в сочетании с гиперплазией эндометрия, а также вероятной персистенции, рецидивирования и прогрессирования процесса в сторону карциномы в случае использования консервативной терапии.*
- *Медикаментозная терапия приемлема у молодых женщин, желающих сохранить репродуктивную функцию, особенно при отсутствии клеточной атипии.*
- *Для женщин более старшего возраста и при наличии клеточной атипии гистерэктомия служит терапией первого выбора.*



## Биопсихосоциальная модель сексуальной дисфункции у женщин



Сексуальная дисфункция у женщин характеризуется множественными взаимосвязанными факторами риска

Биологические: гинекологические заболевания (эндометриоз, миома матки, бесплодие, преждевременная недостаточность яичников и др.), ятрогенные факторы

Социальные: партнерские взаимоотношения, стресс, связанный с бесплодием

Психологические: депрессия, тревожные расстройства, снижение самооценки



### Сексуальная дисфункция у женщин включает 4 группы нарушений DSM-IV, 1994:

*Снижение либидо  
(дефицит или отсутствие  
сексуальных фантазий/  
мыслей и/или желания  
вести половую жизнь);*

*Расстройство  
полового возбуждения;*

*Расстройство оргазма  
(сложности при  
достижении или  
отсутствии оргазма,  
отсроченный оргазм);*

*Болевые ощущения  
при половых  
контактах  
(диспареуния).*





**Назначение своевременного и адекватного лечения по поводу ключевых симптомов доброкачественных заболеваний матки (боль, кровотечения, бесплодие) приводит не только к улучшению общего самочувствия, но и коррекции различных расстройств, способствующих развитию сексуальных нарушений, а также оказывает прямое влияние на сексуальную функцию женщин.**

Глубокая диспареуния, тяжелые АМК и бесплодие могут способствовать развитию сексуальной дисфункции и связанных с нею аффективных расстройств; своевременное и адекватное лечение этих нарушений улучшает качество сексуальных отношений и общее благополучие женщин.

В случае длительного персистирования тяжелой тазовой боли улучшение соматического состояния на фоне запоздалого медикаментозного или консервативного хирургического лечения не всегда приводит к нормализации сексуальной функции женщин.

При выявлении клинически значимой аффективной и сексуальной патологии требуется междисциплинарный подход к ведению пациенток.



# Алгоритмы ведения больных

## Миома матки/гиперплазия эндометрия

### Алгоритм ведения больных с миомой матки / гиперплазией эндометрия



# Алгоритмы ведения больных

## Аденомиоз/гиперплазия эндометрия

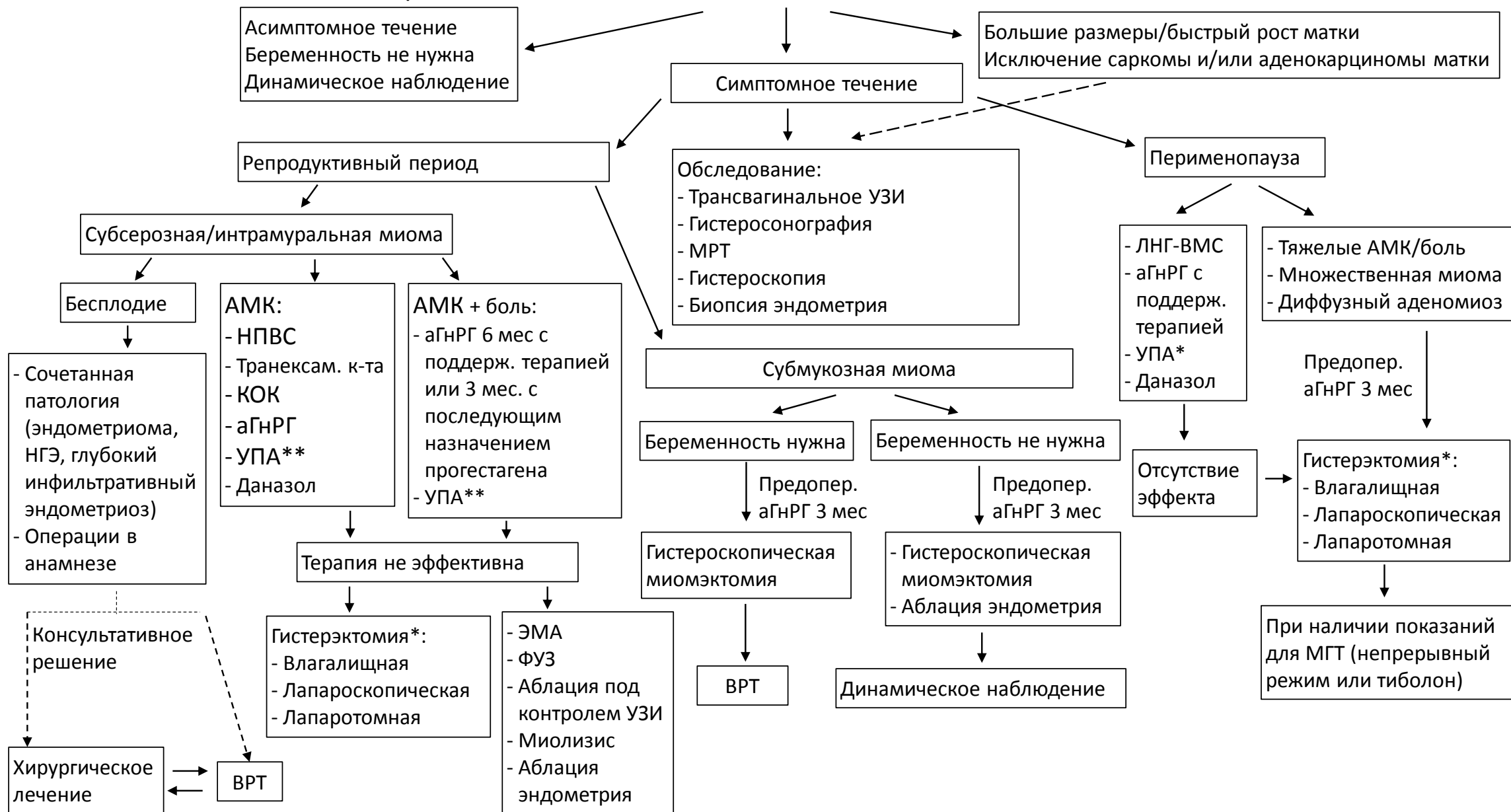
### Алгоритм ведения больных с аденомиозом / гиперплазией эндометрия



# Алгоритмы ведения больных

## Миома матки/аденомиоз

### Алгоритм ведения больных с миомой матки / аденомиозом



# Алгоритмы ведения больных

## Миома матки/аденомиоз/гиперплазия эндометрия

Алгоритм ведения больных с миомой матки / аденомиозом / гиперплазией эндометрия



\* При проведении гистерэктомии рекомендуется удалять маточные трубы с целью профилактики рака яичников (ACOG Committee Opinion No. 620 // Obstet Gynecol. – 2015. – Vol. 125. – №1. – P. 279-281).

\*\* Влияние улипристала ацетата при аденомиозе или сочетании миомы матки с аденомиозом не изучено (Perez-Lopez FR. Ulipristal acetate in the management of symptomatic uterine fibroids: facts and pending issues // Climacteric. – 2015. – Vol.18. – № 2. – P. 177-81).





## Заключение

Главная цель медикаментозного лечения рассматриваемых в данных рекомендациях заболеваний матки — это **улучшение качества жизни**, которое у конкретной женщины может заключаться в ослаблении боли и/или кровотечений, либо возможности избежать хирургической операции, либо в решении проблемы бесплодия. Поскольку не всегда имеются решающие доказательства в пользу определенного метода терапии, затраты на лечение и побочные эффекты нередко диктуют выбор того или иного препарата, хотя приоритетное значение должны иметь **клинические симптомы/признаки и те задачи, которые ставит перед врачом конкретная пациентка**. Современный подход к выбору терапии заключается в том, что именно пациентка, в конечном счете, делает **информированный выбор** в пользу того или иного метода лечения после получения подробных данных о балансе пользы /риска каждого из них в краткосрочной и долгосрочной перспективе.





# Список сокращений

ACOG — American College of Obstetricians and Gynecologists (Американская коллегия акушеров-гинекологов)  
AKAP13 — A-kinase anchor protein 13  
ASRM — American Society of Reproductive Medicine (Американское общество по репродуктивной медицине)  
ECG — Endometrial Collaborative Group  
EFI — Endometriosis fertility index (индекс фертильности при эндометриозе)  
EIN — endometrial intraepithelial neoplasia (эндометриальная интраэпителиальная неоплазия)  
EMAS — European Menopause and Andropause Society (Европейское общество по менопаузе и андропаузе)  
ESGE — European Society for Gynaecological Endoscopy (Европейская ассоциация гинекологов-эндоскопистов)  
FIGO — International Federation of Gynecology and Obstetrics (Международная федерация акушеров-гинекологов)  
HMGA2 — high-mobility group AT-hook 2  
HRQoL — health-related quality of life  
IARC — International Agency for Research on Cancer (Международное агентство по изучению рака)  
MED12 — mediator complex subunit 12  
MLH1 — MutL homolog 1  
аГнРГ — агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона  
АМК — аномальные маточные кровотечения

ВАШ — визуальная аналоговая шкала  
ВМС — внутриматочная спираль  
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения  
ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии  
ИФР — инсулиноподобный фактор роста  
КОК — комбинированные оральные контрацептивы  
КТ — компьютерная томография  
ЛНГ — левоноргестрел  
МГТ — менопаузальная гормональная терапия  
МКБ — международная классификация болезней  
МПК — минеральная плотность костной ткани  
МРТ — магнитно-резонансная томография  
НГЭ — наружный генитальный эндометриоз  
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства  
ОМК — обильное менструальное кровотечение  
ОР — относительный риск  
ОШ — отношение шансов  
ПР — прогестероновый рецептор  
ПРА — прогестероновый рецептор А  
ПРВ — прогестероновый рецептор В  
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование  
СМРП — селективные модуляторы рецепторов прогестерона  
УЗИ — ультразвуковое исследование  
ХТБ — хроническая тазовая боль  
ЦНС — центральная нервная система  
ЦОГ — циклооксигеназа  
ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение  
ЭР-α — эстрогеновый рецептор-α  
ЭР-β — эстрогеновый рецептор-β

