



Обзор

Сочетанные гиперпролиферативные болезни органов репродукции: от патогенеза к эффективной терапии

М.Р. Оразов^{✉1}, Е.Д. Долгов²¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия;² Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

✉omekan@mail.ru

Аннотация

XXI век создал для мирового медицинского сообщества ряд непреодолимых вызовов. Коморбидность, к сожалению, остается одним из главных атрибутов современной медицины в целом и репродуктивной медицины в частности. Абсолютное большинство гиперпролиферативных гинекологических заболеваний объединено едиными патогенетическими «лекалами», в основе которых лежат: патологическая пролиферация, аномальное воспаление, неоангиогенез и дисфункция апоптоза. Одними из часто сосуществующих гиперпролиферативных болезней органов репродуктивной системы, существенно снижающих качество жизни женщин вне возраста, остаются аденомиоз и лейомиома матки. В настоящем обзоре рассмотрены ключевые особенности патогенеза аденомиоза и лейомиомы матки, а также представлены современные подходы к медикаментозному менеджменту при сочетании данных нозологий с позиций современных отечественных и международных протоколов.

Ключевые слова: миома матки, эндометриоз, аденомиоз, патогенез, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, релуголикс, норэтистерона ацетат, эстрадиола гемигидрат.

Для цитирования: Оразов М.Р., Долгов Е.Д. Сочетанные гиперпролиферативные болезни органов репродукции: от патогенеза к эффективной терапии. *Клинический разбор в общей медицине*. 2026; 7 (8): 115–120. DOI: 10.47407/kr2026.7.8.00915

Review

Combined hyperproliferative disorders of the reproductive organs: from pathogenesis to effective therapy

Mekan R. Orazov^{✉1}, Evgeny D. Dolgov²¹ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;² Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russia

✉omekan@mail.ru

Abstract

The 21st century created a number of insurmountable challenges for the global medical community. Unfortunately, comorbidity remains one of the main attributes of modern medicine in general and reproductive medicine in particular. An absolute majority of hyperproliferative gynecological disorders have common pathogenetic patterns that are based on the following: abnormal proliferation, abnormal inflammation, neoangiogenesis, and dysfunction of apoptosis. Adenomyosis and uterine fibroid are still among the commonly co-existing hyperproliferative disorders of the reproductive system significantly reducing the quality of life of women, regardless of the age. The review considers the key features of the adenomyosis and uterine fibroid pathogenesis, provides modern approaches to the medication-based management of adenomyosis and uterine fibroid in cases of the combination of these disorders in terms of modern domestic and international protocols.

Keywords: uterine fibroid, endometriosis, adenomyosis, pathogenesis, gonadotropin-releasing hormone agonists, gonadotropin-releasing hormone antagonists, relugolix, norethisterone acetate, estradiol hemihydrate.

For citation: Orazov M.R., Dolgov E.D. Combined hyperproliferative disorders of the reproductive organs: from pathogenesis to effective therapy. *Clinical review for general practice*. 2026; 7 (8): 115–120 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2026.7.8.00915

Введение

Репродуктивная медицина XXI в. ознаменовала революционный переход от классических тенденций к предиктивной и профилактической модели ведения пациенток в зависимости от конкретных целей и задач каждой конкретной пациентки. Однако прогнозирование тех или иных нозологий и их последствий у конкретной женщины, к сожалению, до сих пор остается задачей «со звездочкой». Глобальные достижения доказательной медицины и стабильно публикуемые крупные рандомизированные клинические исследования, метаанализы позволили сформировать характерные/ключевые клинические портреты пациенток по различным гине-

кологическим нозологиям. Между тем камнем преткновения реальной рутинной практики остаются сочетанные заболевания, характеризующиеся нетипичной/размытой клинической симптоматикой и синергизмом на патогенетическом уровне. Вот почему наличие сочетанных гиперпролиферативных заболеваний для клинициста – «проблема в квадрате», требующая принятия патогенетически обоснованных решений. В этой связи преодоление проблем, ассоциированных с сочетанными гиперпролиферативными заболеваниями органов репродуктивной системы, остается на «первой полосе» приоритетности современной гинекологии.

Гинекологическая гиперпролиферативная коморбидность: в фокусе внимания – аденомиоз и миома матки

Аденомиоз. Одним из наиболее актуальных, распространенных и при этом трудно курируемых заболеваний современной гинекологии остается эндометриоз, в том числе и аденомиоз. Эндометриоз характеризуется появлением и развитием ткани, идентичной по морфофункциональным характеристикам эндометрию, за пределами полости матки [1–3]. Аденомиоз дефинируют как аномальную имплантацию эндометриоидной ткани (желез и стромы) в миометрий на фоне нарушения ангиоархитектоники соединительной маточной зоны. В настоящее время и эндометриоз, и аденомиоз представляют собой одну из глобальнейших медико-социальных проблем, служат ведущей причиной полиморфной тазовой боли и infertility у женщин [4]. Вместе с тем одним из контраверсионных вопросов остается показатель глобальной заболеваемости эндометриозом, поскольку «стандартная» и годами неизменная цифра в 10% пациенток репродуктивного возраста в настоящее время признана заниженной [5]. Согласно данным, полученным в ходе систематического обзора С. Harder и соавт. (2024), было выявлено, что концептуально эпидемиология эндометриоза представляет собой своеобразную «луковицу», поскольку показатели его распространенности напрямую зависят от метода оценки и изучаемой популяции. Так, по отчетам страховых компаний, усредненная распространенность эндометриоза составляет лишь около 0,7% женщин, в то время как по результатам диагностических исследований (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография и гистологическое исследование) данный показатель варьирует от 1% до 2% в зависимости от страны. При этом результаты физикального обследования позволяют верифицировать диагноз у 7%, а анализ характерной полиморфной алгологической симптоматики свидетельствует о наличии эндометриоза у 13% женщин [6]. Таким образом, ключевым парадоксом эндометриоза на современном этапе является недостаточная/несвоевременная верификация заболевания на ранних этапах [7]. Эндометриоз рассматривают как заболевание, в патогенезе которого ключевую роль играет воспалительный компонент, сопровождающийся гиперцитокинемией, что нередко ассоциировано с развитием системной коморбидности, включая полифенотипический алгологический синдром в различных анатомических локусах, а также сердечно-сосудистые, аутоиммунно-аллергологические и эндокринно-метаболические заболевания [8–11].

Вместе с тем современная клинито-топографическая характеристика эндометриоза подразумевает его градацию на несколько ключевых фенотипов: поверхностную перитонеальную, глубокую инфильтративную, овариальную (эндометриоидные кисты яичников) [12, 13]. И несмотря на схожие патогенетические механизмы, аденомиоз в настоящее время представляет наибольший интерес как отдельная нозология. Ключевым от-

личием аденомиоза от других форм эндометриоза служит локализация патологического процесса: строма и железы эутопического эндометрия инвагинируют в миометрий через соединительную маточную зону, формируя характерные изменения в стенке матки [14]. Установлено частое сочетание аденомиоза (у 9–62% пациенток изучаемой когорты) с наиболее распространенными фенотипами эндометриоза [15, 16].

Лейомиома матки. Согласно классическим представлениям, лейомиома матки – наиболее распространенная моноклональная доброкачественная псевдоинкапсулированная опухоль, происходящая из гладких миоцитов тела и шейки матки [17, 18]. Глобальные показатели распространенности лейомиомы матки в мире достигают 75%, однако только у 30% женщин регистрируются симптомы [19]. Вместе с тем данные последних лет демонстрируют прогрессирующий характер роста заболеваемости лейомиомой матки, а стабильные расходы на ее лечение только в США за 12 лет увеличились практически на 7 млрд долларов [20].

Именно поэтому лейомиома матки остается одним из самых актуальных и нерешенных вопросов современной репродуктивной медицины, однако отнюдь не за счет чрезвычайно высоких показателей распространенности, а в связи с доказанными краткосрочными и долгосрочными последствиями для женского здоровья. Классическими клиническими детерминантами лейомиомы матки, так же как и аденомиоза, служат маточный фактор infertility, аномальные маточные и обильные менструальные, в том числе и межменструальные кровотечения, а также полиморфная тазовая боль [19]. Доминирующая клиническая симптоматика определяется анатомо-топографическими характеристиками (субмукозное, интрамуральное или субсерозное расположение, повреждение соединительной маточной зоны) лейомиомы матки [21–25].

Исходя из всего сказанного, важно резюмировать, что аденомиоз (как изолированная/сочетанная гиперпролиферативная нозология), в том числе лейомиома матки, в полной мере отражает «синергичность и сопоставимость» с эпидемиологическими и клиническими позициями. Однако наиболее интересным вопросом остается их патогенетическая взаимосвязь, способствующая взаимному прогрессированию.

Патогенетические ассоциации аденомиоза и лейомиомы матки: в контексте единой патологической пролиферации

Современная парадигма патогенетического каскада аденомиоза и лейомиомы матки подразумевает «строгую иерархию» важнейших компонентов: эпигенетических, генетических, стероидно-рецепторных и воспалительных механизмов. Между тем основные различия между данными нозологиями кроются прежде всего в вышестоящих детерминантах – в частности, эпигенетических и генетических, в то время как локальные тканевые молекулярно-биологические свойства у них во многом схожи и часто совпадают. Например, доказанные

патогенетические сходства и различия аденомиоза и лейомиомы матки следующие:

1. Эпигенетические детерминанты:

- аденомиоз – доказан вклад гипометилирования сайтов стероидного фактора-1 и ESR2, что приводит к гиперэкспрессии эстрогеновых рецепторов типа β и потенцированию локального воспаления, интеграции патогенетической оси «простагландины-ароматаза-цитокнины» в очагах [26–28];

- лейомиома матки – характеризуется дисрегуляцией повышением экспрессии некодирующих микро-РНК (*miR-21*, *miR-29*, *miR-200*), длинных некодирующих микро-РНК (*H19*, *MIAT*, *XIST*) и циркулярных РНК, а также аномальными паттернами метилирования специфических сайтов ДНК (*MED12*) [29, 30].

2. Генетические детерминанты:

- аденомиоз – доказаны потенциальные механизмы генетических aberrаций локусов *KRAS*, *PIK3CA* и *PPP2R1A* эутопического эндометрия в реализации данной нозологии [31, 32], об этом свидетельствуют результаты, полученные в ходе недавнего исследования (2025), у пациенток с аденомиозом были выявлены ранее неизвестные нарушения экспрессии ряда генов, включая гипокспрессию локусов *EFCAB2*, *HLA-DQA2*, *RPS26* и гиперэкспрессию – *DNA2* и *INTS1* [33];

- лейомиома матки – доказана ассоциация между мутацией генов *MED12* у 77,4% женщин и *HMGA1/2* у 3% и 7,3% пациенток соответственно с указанной нозологией [34, 35].

3. Стероидно-рецепторные и воспалительные детерминанты:

- аденомиоз – доказанные локальные воспалительные изменения миометрия (повышение экспрессии провоспалительных цитокинов: интерлейкинов – ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли), активация пролиферации и подавление апоптоза, индукция ангиогенеза (повышение экспрессии VEGF), дисбаланс стероидных рецепторов (повышение экспрессии эстрогеновых и снижение экспрессии прогестероновых рецепторов), а также способность к аутосинтезу эстрадиола самими гетеротопиями – служат триггерами в реализации механизмов болезни [36–38];

- лейомиома матки – доказан вклад прогестерона на пролиферативную активность гладких миоцитов за счет активации медиаторов PCNA, WNT и Bcl-2 [39].

При этом эстрогены также выступают пролиферативным индуктором, однако только в качестве потенцирующего фактора [40]. Установлено повышение экспрессии провоспалительных маркеров (ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли), а также трансформирующего фактора роста- β [41] у женщин с лейомиомой матки.

Таким образом, аденомиоз и лейомиома матки являются, по своей сути, «патогенетическими синергистами», но с небольшими различиями – в частности, в отношении экспрессии эпигенетических и генетических факторов, а также участия прогестерона в контексте индуктора развития и роста лейомиомы. Подтверждением вышеизложенному выступают накопленные на-

учные данные, свидетельствующие о высокой встречаемости ассоциации аденомиоза и лейомиомы матки. Так, например, согласно результатам морфологического исследования, у 30% симптоматических пациенток после гистерэктомии отмечается сосуществование аденомиоза с лейомиомами [42]. При этом, согласно результатам недавнего исследования (2025), включавшего 1455 пациенток, было выявлено, что аденомиоз сочетается с лейомиомой матки у 43,3% женщин [43]. В этой связи становится очевидно, что сочетание аденомиоза и лейомиомы матки представляет архиважную проблему рутинной клинической практики и диктует необходимость в выборе персонифицированных стратегий с целью преодоления проблемы.

Менеджмент сочетанных гиперпролиферативных нозологий в рутинных реалиях

Клинический менеджмент пациенток с сочетанием аденомиоза с лейомиомой матки должен быть основан на патогенетически обоснованной стратегии. Подходы к медикаментозному менеджменту каждой нозологии регламентированы действующими отечественными рекомендациями, а также международными протоколами – например, австралийский гайдлайн по лечению эндометриоза и гайдлайн FIGO по лечению лейомиомы матки (2025). Исходя из этого, в таблице представлена резюмирующая характеристика имеющихся/доступных медикаментозных, патогенетически обоснованных подходов на основе отечественных и международных рекомендаций.

Таким образом, в настоящее время арсенал методов лекарственной терапии для лечения сочетанных форм аденомиоза с лейомиомой матки является ограниченным. Несмотря на высокую актуальность выделенных методов терапии в отношении лечения эндометриоза – в частности, это пероральные гестагены, левоноргестрелвысвобождающие внутриматочные системы (ЛНГ-ВМС) и комбинированные оральные контрацептивы (КОК), – крайне контрверсионной остается целесообразность их использования в контексте лечения лейомиомы. Согласно отечественным и международным рекомендациям, возможно использование гестагенов (в том числе ЛНГ-ВМС – при отсутствии лейомиомы, деформирующей полость матки) [46]. Однако важно помнить, что лейомиома матки является в том числе и прогестерон-зависимой опухолью, гестагены потенциально могут служить индуктором роста миомы, из-за чего их использование возможно только с целью купирования симптомов обильного или аномального маточного кровотечения, а не для патогенетической терапии [48]. При этом все же имеются некоторые данные о позитивном терапевтическом эффекте КОК в отношении размера миоматозных узлов и снижения объема менструальной кровопотери, однако требуются дальнейшие подтверждения вышеуказанных эффектов в исследованиях высокого качества, поэтому в настоящее время КОК остаются надежным

Сравнительная характеристика нехирургических подходов к лечению аденомиоза и лейомиомы матки [44–47] Comparative characteristics of non-surgical approaches to treatment of adenomyosis and uterine fibroid [44–47]				
Группы препаратов	Аденомиоз		Лейомиома матки	
	Клинические рекомендации РФ, 2024	Австралийский гайдлайн, 2025	Клинические рекомендации РФ, 2024	FIGO, 2025
Пероральные гестагены	+	+	+	+
ЛНГ-ВМС	+	+	+	+
КОК	+	+	+	+
аГнРГ	+	+	+	+
антГнРГ	–	+	–	+
Ингибиторы ароматазы	+	–	–	–
Селективные модуляторы рецепторов прогестерона				
Улипристала ацетат*	–	–	–	±
Мифепристон	–	–	+	+
<i>Примечание.</i> Консервативные патогенетические подходы к лечению обоих заболеваний выделены широкими черными рамками. *В настоящее время применение улипристала ацетата строго ограничено из-за случаев серьезного поражения печени.				

вариантом защиты от незапланированной беременности [49, 50].

Исходя из всего сказанного, становится очевидным, что **единственным патогенетически оправданным и эффективным методом лечения** часто существующих нозологий: аденомиоза и лейомиомы матки – **следует считать целесообразность назначения аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) – агонистов (аГнРГ) и антагонистов (антГнРГ)**. Долгое время классическим подходом к лечению пациенток данной когорты являлось использование аГнРГ, в то время как антГнРГ активно назначались лишь в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий. Основными ограничениями долгосрочной терапии аГнРГ служили: наличие начального периода стимуляции рецепторов ГнРГ с повышением уровня гонадотропинов и эстрадиола (и только затем наступала десенситизация с блокадой рецепторов), а также более выраженные признаки дефицита эстрогенов, сопровождающиеся реализацией не только вазомоторной симптоматики, но и снижением минеральной плотности костной ткани при лечении более 6 мес и требующие назначения add-back-терапии [51].

Поиск новых свойств антагонистов гонадолиберина показал, что они имеют значительные преимущества над аГнРГ – в частности, в сочетании с add-back-терапией: **отсутствие короткого периода** стимуляции гипофиза с моментальной блокадой рецепторов, **более мягкий и стабильный гонадотропный эффект, а также благоприятный профиль безопасности** [52]. Исходя из данных преимуществ, антГнРГ уже достаточно долгое время используются за рубежом с целью лечения эндометриоза и лейомиомы матки, и лишь недавно в Российской Федерации впервые был зарегистрирован пероральный уникальный оригинальный антГнРГ – релуголикс (40 мг) в сочетании с add-back-терапией (норэтистерона ацетат – НЭА 0,5 мг + эстрадиола гемигидрат – ЭГ 1,0 мг) **в одной таблетке под названием Риэко®**. В настоящее время накопле-

на внушительная доказательная база эффективного использования данного препарата с целью лечения эндометриоза и лейомиомы матки как изолированно, так и в сочетании, согласно которой препарат Риэко® **способствует не только полному купированию клинической симптоматики, но и повышению качества жизни женщин в долгосрочной перспективе** [53–60]. Однако в настоящее время опубликовано не так много исследований, направленных на изучение эффективности использования антГнРГ в контексте лечения аденомиоза, комбинированного с лейомиомой матки. В этой связи важно отметить, что совсем недавно было опубликовано исследование в формате серии клинических случаев (n=6), четко продемонстрировавшее ответ на данный вопрос. Установлено, что комбинированная терапия с антГнРГ: релуголикс 40 мг в сочетании с НЭА и ЭГ – у пациенток с аденомиозом и миомой матки способствовала полному купированию алгоритических симптомов (показатели по визуальной аналоговой шкале снизились до нуля), обильных менструальных и аномальных маточных кровотечений и значимому повышению уровня гемоглобина. Кроме того, на фоне терапии релуголиксом 40 мг в сочетании с НЭА и ЭГ у пациенток отмечалась сонографически подтвержденная редукция признаков аденомиоза и лейомиомы матки: объем матки уменьшился на 8,6–58,3%, а очаги аденомиоза частично регрессировали. Небезынтересно, что спустя 12 мес терапии не отмечалось развития негативных побочных эффектов и отказа пациенток от лечения, что демонстрирует крайне благоприятный профиль комплаентности [61].

Вместе с тем более репрезентативными следует считать результаты плацебо-контролируемого подгруппового анализа клинических испытаний LIBERTY 1 и LIBERTY 2, включавшего 111 женщин с верифицированным аденомиозом и лейомиомой матки. Установлено, что положительный ответ (высокая результативность!) на использование комбинированной терапии релуголиксом 40 мг в сочетании с НЭА и ЭГ отмечался

у 83,8% женщин, при этом аменорея в ходе лечения наступила у 64,9% пациенток изучаемой когорты, а сонографически подтвержденный объем матки уменьшился в среднем на 22,2% [62].

Исходя из всего сказанного, важно резюмировать, что аГнРГ и антГнРГ остаются, по сути, единственным эффективным и патогенетически оправданным вариантом медикаментозной терапии сочетанных форм гиперпролиферативных болезней органов репродукции, в частности аденомиоза с лейомиомой матки. При этом именно антГнРГ за счет удобства использования (таблетированная форма релуголикса 40 мг в сочетании с add-back-терапией) и отмеченных выше фармакодинамических преимуществ являются наиболее удачным, универсальным и безопасным вариантом долгосрочного лечения у пациенток данной когорты.

Заключение

Сочетанная коморбидная заболеваемость остается краеугольным камнем не только современной меди-

цинской науки в целом, но и в контексте гиперпролиферативных нозологий органов репродуктивной системы в рутинной гинекологической практике. При этом наиболее распространенными и актуальными нозологиями остаются эндометриоз, в том числе и аденомиоз, а также лейомиома матки. Основной патогенетической стратегией лечения пациенток с аденомиозом и лейомиомой матки по-прежнему остаются аналоги гонадолиберина – аГнРГ и антГнРГ. В новых реалиях именно антГнРГ (в частности, релуголикс 40 мг в сочетании с НЭА и ЭГ – препарат Ризко®) имеют ряд персонифицированных преимуществ, позволяющих повысить не только эффективность и комплаентность, но и безопасность пациенток в долгосрочной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Список литературы доступен на сайте журнала <https://klin-razbor.ru/>

The list of references is available on the journal's website <https://klin-razbor.ru/>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, ФГАОУ ВО РУДН.
E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Долгов Евгений Денисович – науч. сотр. лаб. клинической морфологии отд. патологической морфологии НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».
E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Mekan R. Orazov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Evgeny D. Dolgov – Research Officer, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209