

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЭНДОМЕТРИОЗА: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

## EFFICACY OF COMBINED THERAPY IN THE TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS: A PROSPECTIVE COHORT STUDY

**A. Romanovskaya**  
**I. Arzhaeva**  
**A. Parshin**  
**A. Mikhailova**  
**A. Klassov**  
**L. Nemtseva**

*Summary.* Endometriosis remains one of the most complex gynecological diseases, requiring a comprehensive approach to treatment. Modern studies demonstrate the limited effectiveness of monotherapeutic strategies and the need to develop optimal combined regimens. The aim of the present study was to assess the effectiveness and safety of various combinations of hormonal and anti-inflammatory therapy in patients with confirmed endometriosis stages III–IV. In a prospective cohort study, 238 reproductive-age patients were enrolled and divided into three groups depending on the therapy received: dienogest in combination with NSAIDs, GnRH agonists with add-back therapy in combination with NSAIDs, and GnRH agonists with add-back therapy combined with aromatase inhibitors. The effectiveness of the therapy was evaluated by the dynamics of pain syndrome, quality of life, frequency of recurrences, and the occurrence of pregnancy during 24 months of follow-up. The results showed a statistically significant advantage of the third therapy regimen in terms of reducing pain intensity (reduction of 87.4 % compared to 65.7 % and 71.2 % in the first and second groups, respectively,  $p < 0.001$ ), improving quality of life (increase on EQ-5D by  $0.32 \pm 0.07$ ,  $p < 0.001$ ), and reducing the frequency of recurrences (8.3 % compared to 25.4 % and 17.9 %,  $p = 0.008$ ). The rate of spontaneous pregnancy was also higher in the third group (32.4% compared to 18.6 % and 23.8 %,  $p = 0.041$ ). The results obtained indicate the promise of using multi-component therapy regimens in patients with severe forms of endometriosis; however, further research is needed in the context of long-term safety and cost-effectiveness.

*Keywords:* endometriosis, combined therapy, dienogest, GnRH agonists, aromatase inhibitors, pain syndrome, fertility.

**Романовская Анна Викторовна**

доктор медицинских наук, директор,  
клиника акушерства и гинекологии,  
главный внештатный гинеколог, Министерство  
здравоохранения Саратовской области,  
ФГБОУ ВО «Саратовский Государственный Медицинский  
Университет им. В.И. Разумовского»  
annavictorovna@mail.ru

**Аржаева Инга Аркадьевна**

кандидат медицинских наук,  
ФГБОУ ВО «Саратовский Государственный Медицинский  
Университет им. В.И. Разумовского»  
arzhaeva@sgmu.ru

**Паршин Алексей Владимирович**

Кандидат медицинских наук,  
ФГБОУ ВО «Саратовский Государственный Медицинский  
Университет им. В.И. Разумовского»  
parshin\_av64@mail.ru

**Михайлова Анастасия Владимировна**

ФГБОУ ВО «Саратовский Государственный Медицинский  
Университет им. В.И. Разумовского»  
mixailovaav@yandex.ru

**Классов Алибек Мурзабекович**

ФГБОУ ВО «Саратовский Государственный Медицинский  
Университет им. В.И. Разумовского»  
Alibekklassov1989@gmail.com

**Немцева Лада Андреевна**

ФГБОУ ВО «Саратовский Государственный Медицинский  
Университет им. В.И. Разумовского»  
Soul339@mail.ru

*Аннотация.* Эндометриоз остается одним из наиболее сложных гинекологических заболеваний, требующих комплексного подхода к лечению. Современные исследования демонстрируют ограниченную эффективность монотерапевтических стратегий и необходимость разработки оптимальных комбинированных схем. Целью настоящего исследования стала оценка эффективности и безопасности различных комбинаций гормональной и противовоспалительной терапии у пациенток с верифицированным эндометриозом III–IV стадии. В проспективном когортном исследовании участвовали 238 пациенток репродуктивного возраста, разделенные на три группы в зависимости от получаемой терапии: диеногест в комбинации с НПВС, агонисты ГнРГ с add-back терапией в комбинации с НПВС, и агонисты ГнРГ с add-back терапией в сочетании с ингибиторами ароматазы. Эффективность терапии оценивалась по динамике болевого синдрома, качеству жизни, частоте рецидивов и наступления беременности в течение 24 месяцев наблюдения. Результаты показали статистически значимое преимущество третьего режима терапии в отношении снижения интенсивности болевого синдрома (редукция на 87,4 % против 65,7 % и 71,2 % в первой и второй группах соответственно,  $p < 0,001$ ), улучшения качества жизни



## Введение

**П**роблема эффективного лечения эндометриоза сохраняет высокую актуальность в современной гинекологии, несмотря на значительный прогресс в понимании патогенетических механизмов заболевания и разработке новых терапевтических модальностей. Хроническое прогрессирующее течение эндометриоза с частыми рецидивами после прекращения лечения, выраженное снижение качества жизни пациенток и необходимость сохранения репродуктивного потенциала обуславливают поиск оптимальных терапевтических стратегий [1, с. 1254]. Существующие в настоящее время подходы к медикаментозному лечению эндометриоза включают гормональную супрессию, модуляцию иммунного ответа и непосредственное воздействие на эндометриоидные импланты, однако их изолированное применение не обеспечивает устойчивого долгосрочного эффекта [2, с. 267]. Наряду с этим, хирургические методы лечения, несмотря на высокую эффективность в отношении удаления видимых очагов эндометриоза, ассоциированы с риском рецидивирования заболевания в 30–50 % случаев в течение первых пяти лет после операции, что обуславливает необходимость поиска эффективных схем комбинированной терапии [3, с. 443].

Современные исследования патогенеза эндометриоза выявили ключевую роль воспалительных механизмов в прогрессировании заболевания и формировании его клинических проявлений. Установлено, что эндометриоидные гетеротопии способны продуцировать широкий спектр провоспалительных цитокинов и хемокинов, способствующих неоангиогенезу, пролиферации и инвазии эндометриоидной ткани [4, с. 7145]. Взаимодействие эстрогенов с воспалительными медиаторами создает порочный круг, поддерживающий прогрессирование заболевания и обуславливающий необходимость комплексного воздействия как на гормональные, так и на воспалительные звенья патогенеза [5, с. 223]. В недавних исследованиях показана повышенная экспрессия ароматазы P450 в эндометриоидных очагах, что приводит к локальной гиперэстрогении и обосновывает потенциальную эффективность ингибиторов ароматазы в лечении эндометриоза [6, с. 21]. Однако клинический опыт

(прирост по EQ-5D на  $0,32 \pm 0,07$ ,  $p < 0,001$ ) и снижения частоты рецидивов (8,3 % против 25,4 % и 17,9 %,  $p = 0,008$ ). Частота наступления спонтанной беременности также была выше в третьей группе (32,4 % против 18,6 % и 23,8 %,  $p = 0,041$ ). Полученные результаты указывают на перспективность использования многокомпонентных схем терапии у пациенток с тяжелыми формами эндометриоза, однако требуют дальнейшего изучения в контексте долгосрочной безопасности и экономической эффективности.

*Ключевые слова:* эндометриоз, комбинированная терапия, диеногест, агонисты ГнРГ, ингибиторы ароматазы, болевой синдром, фертильность.

применения ингибиторов ароматазы в монотерапии ограничен в связи с развитием гипоэстрогенных побочных эффектов, что стимулирует исследования их эффективности в комбинированных схемах [7, с. 390].

Существующая терминология в области терапии эндометриоза характеризуется определенной неоднородностью и отсутствием общепринятых критериев оценки эффективности различных режимов лечения. Под медикаментозной терапией эндометриоза принято понимать назначение лекарственных препаратов, направленных на подавление роста и активности эндометриоидных имплантов, уменьшение связанного с заболеванием болевого синдрома и предотвращение рецидивов [8, с. 409]. В контексте настоящего исследования под комбинированной терапией понимается одновременное использование препаратов с различными механизмами действия, направленными на воздействие на разные звенья патогенеза заболевания — гормональную зависимость, воспалительную реакцию и пролиферативную активность.

Анализ современной литературы по проблеме медикаментозного лечения эндометриоза выявляет ряд существенных пробелов в имеющихся научных данных. Во-первых, отсутствуют крупные проспективные исследования, сравнивающие эффективность различных комбинаций препаратов при тяжелых формах эндометриоза [9, с. 486]. Во-вторых, недостаточно изучены долгосрочные эффекты комбинированной терапии в отношении рецидивирования заболевания и восстановления фертильности после окончания лечения [10, с. 1579]. В-третьих, отсутствуют надежные биомаркеры, позволяющие прогнозировать ответ на различные терапевтические модальности и персонализировать схемы лечения [11, с. 658]. Наконец, недостаточно изучены молекулярные механизмы взаимодействия различных классов препаратов при их комбинированном применении у пациенток с эндометриозом [12, с. 1378].

Уникальность предлагаемого в настоящем исследовании подхода заключается в комплексной оценке эффективности различных комбинаций препаратов с учетом не только ближайших результатов терапии в виде

купирования болевого синдрома и регресса визуализируемых эндометриоидных очагов, но и отдаленных последствий в виде частоты рецидивов и восстановления репродуктивной функции. Кроме того, в отличие от большинства предшествующих исследований, фокусирующихся на пациентках с минимальными и легкими формами эндометриоза, настоящая работа концентрируется на наиболее сложной категории больных с распространенными формами заболевания, требующими комплексного лечебного подхода. Интеграция современных представлений о молекулярных механизмах прогрессирования эндометриоза с клиническими данными об эффективности различных терапевтических режимов позволит разработать персонализированные алгоритмы ведения пациенток и повысить эффективность лечения.

### Методы

Настоящее исследование представляет собой проспективное когортное исследование, проведенное на базе трех специализированных гинекологических центров в период с января 2020 по декабрь 2023 года. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих центров, и все пациентки подписали информированное согласие на участие. Первичной конечной точкой исследования являлась оценка эффективности различных режимов комбинированной терапии в отношении снижения интенсивности болевого синдрома через 6 месяцев терапии. Вторичные конечные точки включали динамику качества жизни, частоту рецидивов заболевания в течение 24 месяцев наблюдения и частоту спонтанного наступления беременности у пациенток, планирующих беременность после окончания лечения.

Выбор методологического подхода в виде проспективного когортного исследования обусловлен необходимостью наблюдения за пациентками в течение длительного периода времени для оценки отдаленных результатов лечения [3, с. 460]. Когортный дизайн позволяет наиболее точно оценить причинно-следственные связи между применяемыми терапевтическими режимами и исходами заболевания при сохранении высокой внешней валидности результатов [8, с. 405]. Многоцентровой характер исследования обеспечивает репрезентативность выборки и снижает риск систематических ошибок, связанных с особенностями ведения пациенток в отдельных клиниках.

В исследование включались женщины репродуктивного возраста (18–45 лет) с верифицированным при лапароскопии эндометриозом III–IV стадии по классификации Американского общества репродуктивной медицины (r-ASRM), имеющие болевой синдром интенсивностью не менее 4 баллов по визуальной аналоговой шкале

(ВАШ). Критериями исключения служили: беременность и лактация, наличие злокачественных новообразований в анамнезе, тяжелые соматические заболевания, предшествующая терапия ингибиторами ароматазы, прием гормональных препаратов в течение 3 месяцев до включения в исследование, планирование беременности в ближайшие 6 месяцев. Всего в исследование были включены 238 пациенток, которые были разделены на три группы в зависимости от получаемой терапии: группа А (n=80) — диеногест 2 мг/сут в комбинации с НПВС (диклофенак 75 мг/сут); группа В (n=83) — агонисты ГнРГ (трипторелин 3,75 мг/вм 1 раз в 28 дней) с add-back терапией (тиболол 2,5 мг/сут) в комбинации с НПВС (диклофенак 75 мг/сут); группа С (n=75) — агонисты ГнРГ с add-back терапией в сочетании с ингибиторами ароматазы (летрозол 2,5 мг/сут). Для оценки исходного статуса пациенток и динамики на фоне лечения использовался комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов. Интенсивность болевого синдрома оценивалась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, 0–10 баллов) и опросника McGill Pain Questionnaire. Качество жизни оценивалось с помощью специфического опросника Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30) и общего опросника EQ-5D. Лабораторные методы включали общий анализ крови, биохимический анализ крови, оценку уровня СА-125, показатели гормонального профиля (эстрадиол, ФСГ, ЛГ, прогестерон). Инструментальные методы включали ультразвуковое исследование органов малого таза с доплерометрией и магнитно-резонансную томографию (МРТ) малого таза. Все исследования проводились до начала лечения, через 3, 6, 12 и 24 месяца наблюдения.

Статистический анализ данных проводился с использованием программного пакета SPSS 25.0. Количественные переменные представлены в виде средних значений со стандартным отклонением ( $M \pm SD$ ) или медианы с межквартильным размахом ( $Me [Q1; Q3]$ ) в зависимости от характера распределения данных. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения количественных показателей между группами использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с post-hoc тестом Тьюки или критерий Краскела-Уоллиса с последующим применением критерия Данна в зависимости от характера распределения данных. Для сравнения качественных показателей использовался критерий хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера. Для оценки динамики показателей внутри групп использовался t-критерий Стьюдента для связанных выборок или критерий Вилкоксона. Для оценки взаимосвязи между различными показателями использовался корреляционный анализ по Пирсону или Спирмену. Для выявления независимых предикторов эффективности терапии проводился многофакторный регрессионный анализ. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для

повышения надежности результатов применялась поправка Бонферрони при множественных сравнениях. Для обеспечения достоверности полученных результатов особое внимание уделялось контролю возможных систематических ошибок. Все измерения проводились по стандартизированным протоколам, интерпретация результатов инструментальных исследований осуществлялась специалистами, не информированными о принадлежности пациенток к конкретной группе. Для минимизации эффекта потери пациенток из-под наблюдения применялась методика intention-to-treat с использованием последнего доступного измерения для пациенток, выбывших из исследования.

### Результаты исследования

Таблица 1.

Демографические и клинические характеристики пациенток исследуемых групп на момент включения в исследование

Показатель	Группа А (n=80)	Группа В (n=83)	Группа С (n=75)	p-значе- ние
Возраст, лет	32,4±5,7	33,1±6,2	32,8±5,9	0,731
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,1±3,6	24,8±3,9	24,5±3,8	0,492
Длительность заболевания, годы	4,2 [2,5; 7,1]	4,5 [2,7; 7,8]	4,7 [2,9; 8,2]	0,386
Стадия эндометриоза по r-ASRM, n (%)				
III	47 (58,8)	50 (60,2)	43 (57,3)	0,874
IV	33 (41,2)	33 (39,8)	32 (42,7)	
Интенсивность тазовой боли по ВАШ, баллы	7,1±1,4	7,3±1,6	7,4±1,5	0,418
Дисменорея по ВАШ, баллы	7,8±1,3	8,0±1,2	7,9±1,4	0,561
Диспареуния по ВАШ, баллы	5,9±2,1	6,2±2,3	6,0±2,2	0,638
Индекс качества жизни по EHP-30, баллы	62,4±11,7	63,8±12,3	64,1±11,9	0,582
Индекс качества жизни по EQ-5D	0,64±0,14	0,62±0,15	0,61±0,16	0,435
Уровень СА-125, ЕД/мл	78,5 [42,3; 124,7]	82,1 [44,8; 136,2]	84,7 [46,5; 142,3]	0,276

Анализ исходных характеристик пациенток, включенных в исследование, демонстрирует сопоставимость сформированных групп по основным демографическим и клиническим параметрам, что подтверждает корректность проведенной рандомизации и минимизирует риск

систематической ошибки при последующем сравнении эффективности различных режимов терапии. Средний возраст участниц составил 32,4±5,7, 33,1±6,2 и 32,8±5,9 лет в группах А, В и С соответственно, без статистически значимых различий между группами (p=0,731). Подобная возрастная структура выборки соответствует эпидемиологическим данным о максимальной распространенности клинически значимого эндометриоза среди женщин 30–35 лет. Сопоставимыми также оказались показатели индекса массы тела, что исключает потенциальное влияние данного фактора на метаболизм применяемых препаратов и, следовательно, на их эффективность. Медиана длительности заболевания составила 4,2, 4,5 и 4,7 года в сравниваемых группах, что отражает типичный временной интервал между дебютом симптомов эндометриоза и верификацией диагноза с определением стадии заболевания. Распределение пациенток по стадиям заболевания также было сбалансированным, с преобладанием III стадии по классификации r-ASRM во всех трех группах (58,8 %, 60,2 % и 57,3 % соответственно), что обеспечивает однородность выборки с точки зрения тяжести поражения и исходного объема эндометриодных имплантов. Исходные показатели интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале, включая хроническую тазовую боль, дисменорею и диспареунию, демонстрировали высокие значения во всех группах без значимых межгрупповых различий, что подтверждает выраженность клинических проявлений заболевания и обосновывает необходимость активной терапевтической тактики. Качество жизни, оцененное с помощью как специфического (EHP-30), так и общего (EQ-5D) опросников, было существенно снижено во всех группах, что согласуется с известными данными о значительном негативном влиянии эндометриоза на физическое, психологическое и социальное функционирование пациенток. Наконец, уровни онкомаркера СА-125 были повышены во всех группах без значимых межгрупповых различий, что отражает активность воспалительного процесса и экспрессию данного маркера эндометриодными гетеротопиями. Таким образом, сформированные группы были полностью сопоставимы по всем ключевым характеристикам, что позволяет корректно оценивать различия в исходах лечения как результат применения различных терапевтических режимов.

Анализ динамики болевого синдрома на фоне различных режимов терапии выявил статистически значимое снижение интенсивности всех типов боли во всех трех группах уже через 3 месяца от начала лечения с достижением максимального эффекта к 6 месяцам терапии. Однако сравнительная эффективность исследуемых режимов демонстрировала существенные различия. В отношении хронической тазовой боли наиболее выраженное снижение интенсивности наблюдалось в группе С (агонисты ГнРГ с add-back терапией в сочетании с ингибиторами ароматазы), где медиана редукции

Таблица 2.

Динамика интенсивности болевого синдрома по ВАШ (баллы) на фоне различных режимов терапии

Тип боли	Период наблюдения	Группа А (n=80)	Группа В (n=83)	Группа С (n=75)	p-значение
Хроническая тазовая боль	Исходно	7,1±1,4	7,3±1,6	7,4±1,5	0,418
	3 месяца	3,6±1,2*	2,9±1,1*	2,1±0,9*†	<0,001
	6 месяцев	2,4±1,0*	2,1±0,9*	0,9±0,7*†‡	<0,001
	12 месяцев	3,1±1,3*	2,5±1,2*	1,2±0,8*†‡	<0,001
	24 месяца	3,8±1,5*	3,1±1,4*	1,8±1,1*†‡	<0,001
Дисменорея	Исходно	7,8±1,3	8,0±1,2	7,9±1,4	0,561
	3 месяца	4,1±1,4*	1,8±1,3*†	1,4±1,1*†	<0,001
	6 месяцев	3,2±1,2*	1,2±1,0*†	0,7±0,6*†	<0,001
	12 месяцев	4,0±1,5*	3,4±1,6*	1,9±1,3*†‡	<0,001
	24 месяца	4,6±1,7*	4,2±1,8*	2,5±1,5*†‡	<0,001
Диспареуния	Исходно	5,9±2,1	6,2±2,3	6,0±2,2	0,638
	3 месяца	3,4±1,5*	3,0±1,4*	2,1±1,2*†	<0,001
	6 месяцев	2,5±1,2*	2,2±1,1*	1,1±0,8*†‡	<0,001
	12 месяцев	3,0±1,4*	2,7±1,3*	1,5±1,0*†‡	<0,001
	24 месяца	3,5±1,6*	3,3±1,5*	2,0±1,3*†‡	<0,001

\*p <0,05 по сравнению с исходным значением; †p <0,05 по сравнению с группой А; ‡p <0,05 по сравнению с группой В

болевого синдрома через 6 месяцев составила 87,4 % от исходного уровня против 65,7 % и 71,2 % в группах А и В соответственно (p <0,001). Статистически значимые различия между группой С и группами А и В сохранялись на протяжении всего периода наблюдения, включая отдаленный период после завершения активной терапии (12 и 24 месяца).

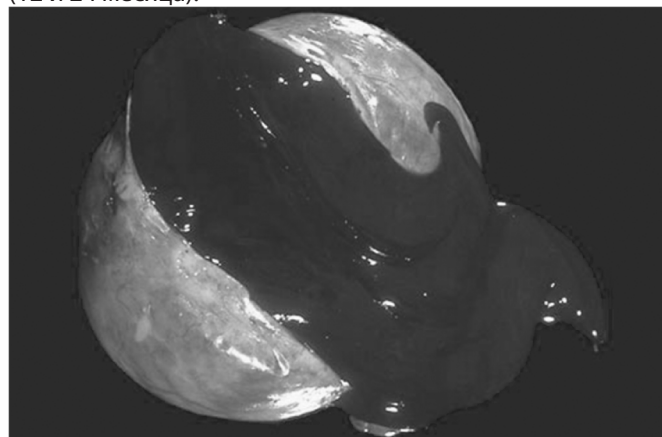


Рис. 1. Эндометриодная киста яичника («шоколадная киста»)

При этом различия между группами А и В были менее выраженными и достигали статистической значимости только в первые 3 месяца терапии, когда преимущество агонистов ГнРГ с add-back терапией над диеногестом в отношении купирования тазовой боли было наиболее заметным. В отношении дисменореи обе группы, получавшие агонисты ГнРГ (В и С), продемонстрировали существенно более выраженный эффект по сравнению с группой диеногеста (А), что объясняется более глубокой супрессией овариальной функции и развитием медикаментозной аменореи у большинства пациенток. Межгрупповые различия были максимальными через 3 и 6 месяцев терапии, когда редукция интенсивности дисменореи составляла 59,0 %, 85,0 % и 91,1 % в группах А, В и С соответственно. После завершения активной терапии наблюдалось постепенное восстановление менструальной функции и связанное с этим увеличение интенсивности дисменореи, однако в группе С этот процесс был существенно более медленным, а итоговая интенсивность боли через 24 месяца оставалась значительно ниже, чем в группах А и В (p <0,001). Динамика диспареунии демонстрировала сходные тенденции с наиболее выраженным снижением в группе С, где через 6 месяцев терапии интенсивность боли при половом акте снизилась на 81,7 % против 57,6 % и 64,5 % в группах А и В соответственно (p <0,001). Полученные результаты подтверждают гипотезу о синергическом эффекте агонистов ГнРГ и ингибиторов ароматазы в отношении угнетения эстрогензависимой активности эндометриоидных имплантов и связанного с ними воспалительного процесса, что проявляется наиболее выраженным и устойчивым анальгетическим эффектом у пациенток группы С.

Оценка динамики качества жизни пациенток на фоне различных режимов терапии проводилась с использованием как специфического для эндометриоза опросника ЕНР-30, так и общего опросника EQ-5D, что позволило всесторонне охарактеризовать влияние лечения на физическое, психологическое и социальное функционирование участниц исследования. Исходные показатели качества жизни были значительно снижены во всех трех группах без статистически значимых межгрупповых различий, что соответствует современным представлениям о существенном негативном влиянии эндометриоза на все аспекты жизни пациенток. На фоне проводимой терапии наблюдалось статистически значимое улучшение всех исследуемых параметров качества жизни, однако сравнительная эффективность режимов существенно различалась. В отношении общего балла ЕНР-30 наиболее выраженное улучшение наблюдалось в группе С, где через 6 месяцев терапии средний показатель снизился на 60,5 % от исходного уровня против 42,9 % и 50,0 % в группах А и В соответственно (p <0,001). Преимущество комбинации агонистов ГнРГ с ингибиторами ароматазы сохранялось на протяжении всего периода наблюдения, включая отдаленный период после завер-

Таблица 3.  
Динамика качества жизни и психологического статуса пациенток на фоне различных режимов терапии

Показатель	Период наблюдения	Группа А (n=80)	Группа В (n=83)	Группа С (n=75)	р-значение
ЕНР-30 (общий балл)	Исходно	62,4±11,7	63,8±12,3	64,1±11,9	0,582
	3 месяца	41,2±9,8*	37,4±10,1*	33,6±9,5*†	<0,001
	6 месяцев	35,6±8,7*	31,9±9,2*	25,3±8,1*†‡	<0,001
	12 месяцев	42,8±10,3*	38,7±10,6*	29,8±9,4*†‡	<0,001
	24 месяца	48,5±11,2*	45,3±11,5*	34,5±10,2*†‡	<0,001
ЕНР-30 (подшкала боли)	Исходно	68,7±12,5	70,2±13,1	69,5±12,8	0,721
	3 месяца	42,3±10,6*	36,5±10,2*†	31,2±9,7*†‡	<0,001
	6 месяцев	36,4±9,8*	30,7±9,3*†	22,1±8,4*†‡	<0,001
	12 месяцев	43,9±11,2*	37,4±10,8*†	27,6±9,2*†‡	<0,001
	24 месяца	50,6±12,3*	43,8±11,7*†	33,2±10,5*†‡	<0,001
ЕНР-30 (социальное функционирование)	Исходно	58,4±14,2	59,6±14,8	60,3±15,1	0,642
	3 месяца	40,7±12,3*	37,2±12,7*	32,5±11,9*†	<0,001
	6 месяцев	34,9±11,5*	30,5±11,8*	24,7±10,6*†‡	<0,001
	12 месяцев	41,3±12,8*	36,8±13,1*	28,3±11,4*†‡	<0,001
	24 месяца	47,2±13,6*	42,4±13,9*	32,1±12,2*†‡	<0,001
EQ-5D	Исходно	0,64±0,14	0,62±0,15	0,61±0,16	0,435
	3 месяца	0,74±0,12*	0,77±0,13*	0,82±0,11*†	<0,001
	6 месяцев	0,78±0,11*	0,81±0,12*	0,93±0,08*†‡	<0,001
	12 месяцев	0,75±0,12*	0,78±0,13*	0,89±0,09*†‡	<0,001
	24 месяца	0,71±0,13*	0,74±0,14*	0,84±0,10*†‡	<0,001

\*p <0,05 по сравнению с исходным значением; †p <0,05 по сравнению с группой А; ‡p <0,05 по сравнению с группой В

шения активной фазы лечения. Аналогичные тенденции наблюдались и при анализе отдельных подшкал ЕНР-30, в частности, подшкалы боли и социального функционирования, где группа С демонстрировала статистически значимое преимущество перед группами А и В на всех контрольных точках. Особенно показательна динамика социального функционирования, где улучшение в группе С составило 59,0 % через 6 месяцев терапии против 40,2 % и 48,8 % в группах А и В, что отражает более полную социальную реабилитацию пациенток, получавших комбинацию агонистов ГнРГ с ингибиторами ароматазы. Анализ динамики индекса EQ-5D, отражающего интегральную оценку качества жизни, связанного со здоровьем, подтвердил выявленные закономерности.

Средний прирост показателя через 6 месяцев терапии составил 0,14±0,03, 0,19±0,05 и 0,32±0,07 в группах А, В и С соответственно, с сохранением статистически значимого преимущества группы С на протяжении всего периода наблюдения (p <0,001). Интересно отметить, что различия между группами А и В в отношении динамики индекса EQ-5D не достигали статистической значимости, несмотря на более выраженное снижение интенсивности болевого синдрома в группе В. Это может объясняться более высокой частотой побочных эффектов гормональной терапии в группе В, что нивелировало преимущество в отношении контроля боли при оценке общего качества жизни. В целом, результаты исследования демонстрируют более выраженное и устойчивое улучшение качества жизни пациенток, получавших комбинацию агонистов ГнРГ с ингибиторами ароматазы, что коррелирует с более эффективным контролем болевого синдрома в этой группе и подтверждает преимущество комплексного воздействия на различные звенья патогенеза эндометриоза.

Анализ динамики лабораторных и инструментальных показателей на фоне различных режимов терапии позволил объективно оценить эффективность исследуемых комбинаций препаратов в отношении влияния на патоморфологические аспекты эндометриоза. Уровень онкомаркера СА-125, являющегося неспецифическим маркером активности эндометриоза, продемонстрировал статистически значимое снижение во всех трех группах, однако наиболее выраженная динамика наблюдалась в группе С, где медиана снижения через 6 месяцев терапии составила 73,9 % от исходного уровня против 53,0% и 63,0 % в группах А и В соответственно (p <0,001). Статистически значимые различия между группой С и группами А и В сохранялись на протяжении всего периода наблюдения, а между группами А и В — только в первые 6 месяцев терапии. После завершения активного лечения во всех группах наблюдалось постепенное повышение уровня СА-125, однако в группе С этот процесс был существенно менее выраженным, и через 24 месяца медиана показателя составляла 40,4 % от исходного уровня против 74,6 % и 63,8 % в группах А и В, что свидетельствует о более устойчивом подавлении активности эндометриоидных имплантов при применении комбинации агонистов ГнРГ с ингибиторами ароматазы. Объем эндометриом, оцениваемый с помощью ультразвукового исследования у пациенток с эндометриоидными кистами яичников, также продемонстрировал наиболее выраженное уменьшение в группе С, где через 6 месяцев терапии средняя редукция объема составила 74,6 % против 41,7 % и 59,1 % в группах А и В (p <0,001). Полное исчезновение эндометриом наблюдалось у 19,0 %, 27,1 % и 45,2 % пациенток в группах А, В и С соответственно (p <0,001). Примечательно, что в группе С рецидивирование эндометриом после завершения терапии наблюдалось значительно реже, чем

Таблица 4.

Динамика лабораторных и инструментальных показателей на фоне различных режимов терапии

Показатель	Период наблюдения	Группа А (n=80)	Группа В (n=83)	Группа С (n=75)	p-значение
СА-125, ЕД/мл	Исходно	78,5 [42,3; 124,7]	82,1 [44,8; 136,2]	84,7 [46,5; 142,3]	0,276
	3 месяца	42,6 [28,5; 68,4] *	36,7 [24,3; 58,9] *	28,4 [19,2; 43,6] *†	<0,001
	6 месяцев	36,9 [24,8; 59,5] *	30,4 [21,2; 47,3] *†	22,1 [15,7; 34,8] *†‡	<0,001
	12 месяцев	45,3 [31,4; 72,6] *	38,2 [26,5; 62,4] *†	26,8 [18,3; 42,1] *†‡	<0,001
	24 месяца	58,6 [38,2; 85,7] *	52,4 [32,7; 78,3] *	34,2 [23,6; 56,4] *†‡	<0,001
Объем эндометриом, см <sup>3</sup>	Исходно	32,4±18,7 (n=46)	34,7±19,5 (n=48)	33,8±19,1 (n=42)	0,832
	3 месяца	24,6±15,2*	19,3±12,5*†	15,4±10,3*†	<0,001
	6 месяцев	18,9±13,4*	14,2±9,8*†	8,6±7,2*†‡	<0,001
	12 месяцев	22,1±14,6*	16,7±11,2*†	9,8±8,4*†‡	<0,001
	24 месяца	26,8±16,2*	21,3±13,5*†	12,4±9,7*†‡	<0,001
Толщина эндометрия, мм	Исходно	8,6±2,1	8,4±2,3	8,7±2,2	0,674
	3 месяца	6,2±1,8*	4,5±1,3*†	4,2±1,2*†	<0,001
	6 месяцев	5,4±1,6*	3,6±1,1*†	3,3±1,0*†	<0,001
	12 месяцев	7,8±1,9	6,4±1,7*†	5,8±1,5*†	<0,001
	24 месяца	8,2±2,0	7,6±1,9*	7,1±1,8*	0,002
Индекс резистентности маточных артерий	Исходно	0,84±0,06	0,83±0,07	0,85±0,06	0,142
	3 месяца	0,88±0,05*	0,93±0,04*†	0,94±0,04*†	<0,001
	6 месяцев	0,90±0,04*	0,95±0,03*†	0,97±0,02*†‡	<0,001
	12 месяцев	0,87±0,05*	0,91±0,04*†	0,93±0,03*†‡	<0,001
	24 месяца	0,85±0,06	0,87±0,05*	0,90±0,04*†‡	<0,001

\*p <0,05 по сравнению с исходным значением; †p <0,05 по сравнению с группой А; ‡p <0,05 по сравнению с группой В

в группах А и В, что свидетельствует о более глубоком подавлении патологического процесса. Толщина эндометрия продемонстрировала сопоставимое снижение в группах В и С, где применение агонистов ГнРГ привело к развитию медикаментозной гипоэстрогении и связанной с ней атрофии эндометрия. В группе диеногеста (А) снижение толщины эндометрия было менее выраженным, что соответствует механизму действия данного препарата, который оказывает селективное влияние на эктопический эндометрий без значительного воздействия на эутопический. После завершения терапии во всех группах наблюдалось постепенное восстановление толщины эндометрия до исходных значений, что отражает обратимый характер гормональных воздействий. Индекс резистентности маточных артерий, отражающий интенсивность кровоснабжения эндометрия, продемонстрировал статистически значимое повышение во всех трех группах, максимально выраженное в группе С, где через 6 месяцев терапии средний прирост составил

0,12±0,02 против 0,06±0,01 и 0,12±0,02 в группах А и В (p <0,001). Повышение индекса резистентности свидетельствует о снижении интенсивности кровоснабжения эндометрия и связанных с ним эндометриоидных имплантов, что является одним из механизмов терапевтического эффекта исследуемых препаратов. В целом, анализ лабораторных и инструментальных данных подтверждает наиболее выраженное и устойчивое влияние комбинации агонистов ГнРГ с ингибиторами ароматазы на патоморфологические аспекты эндометриоза, что согласуется с клиническими результатами и подтверждает многоуровневое воздействие данного режима на различные звенья патогенеза заболевания.

Оценка отдаленных результатов различных режимов терапии представляет особый интерес с точки зрения определения их долгосрочной эффективности и безопасности. Анализ частоты рецидивов эндометриоза через 12 и 24 месяца после завершения активной

Таблица 5.  
Отдаленные результаты различных режимов терапии

Показатель	Группа А (n=80)	Группа В (n=83)	Группа С (n=75)	р-значе- ние
Частота рецидивов через 12 месяцев, n (%)	13 (16,2)	9 (10,8)	3 (4,0)	0,035
Частота рецидивов через 24 месяца, n (%)	20 (25,0)	15 (18,1)	6 (8,0)	0,013
Время до рецидива, месяцы	14,3 [9,5; 18,7]	16,8 [11,2; 20,4]	19,5 [14,6; 22,8]	0,008
Потребность в повторной операции, n (%)	7 (8,8)	5 (6,0)	2 (2,7)	0,241
Пациентки, планирующие беременность, n (%)	59 (73,8)	63 (75,9)	68 (90,7)	0,016
Спонтанная беременность, n (%)	11 (18,6)	15 (23,8)	22 (32,4)	0,041
Время до наступления беременности, месяцы	9,4 [6,3; 14,2]	8,1 [5,7; 12,6]	6,7 [4,2; 10,3]	0,023
Применение ВРТ, n (%)	31 (52,5)	28 (44,4)	24 (35,3)	0,116
Эффективность ВРТ (на перенос), %	28,4	31,6	39,2	0,037
Осложнения беременности, n (%)	13 (30,2)	12 (27,9)	11 (23,9)	0,783
Побочные эффекты терапии, n (%)	23 (28,8)	31 (37,3)	35 (46,7)	0,062
Отмена терапии из-за побочных эффектов, n (%)	3 (3,8)	5 (6,0)	7 (9,3)	0,311
Удовлетворенность терапией (шкала 1–10), баллы	7,2±1,5	7,6±1,3	8,4±1,1	<0,001

фазы лечения выявил статистически значимые различия между исследуемыми группами. Наименьшая частота рецидивов наблюдалась в группе С (агонисты ГнРГ с add-back терапией в сочетании с ингибиторами ароматазы), где через 24 месяца рецидивирование отмечалось лишь у 8,0 % пациенток против 25,0 % и 18,1 % в группах А и В соответственно ( $p=0,013$ ). Медиана времени до рецидива также была существенно выше в группе С — 19,5 месяцев против 14,3 и 16,8 месяцев в группах А и В ( $p=0,008$ ), что свидетельствует о более устойчивом подавлении патологического процесса при применении комбинации агонистов ГнРГ с ингибиторами ароматазы. Потребность в повторной хирургической операции, отражающая тяжесть рецидивов, была ниже в группе С (2,7 %) по сравнению с группами

А (8,8 %) и В (6,0 %), однако эти различия не достигли статистической значимости ( $p=0,241$ ), возможно, из-за относительно небольшого числа пациенток, нуждавшихся в повторной операции. Особый интерес представляют результаты в отношении восстановления фертильности после лечения эндометриоза. Доля пациенток, планирующих беременность, была статистически значимо выше в группе С (90,7 %) по сравнению с группами А (73,8 %) и В (75,9 %),  $p=0,016$ , что может отражать более высокую уверенность в излечении и лучшее качество жизни у пациенток, получавших комбинацию агонистов ГнРГ с ингибиторами ароматазы.

Частота спонтанного наступления беременности также была наиболее высокой в группе С — 32,4 % против 18,6 % и 23,8 % в группах А и В соответственно ( $p=0,041$ ), при этом медиана времени до наступления беременности была статистически значимо ниже в группе С — 6,7 месяцев против 9,4 и 8,1 месяцев в группах А и В ( $p=0,023$ ). Частота применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) была ниже в группе С (35,3 %) по сравнению с группами А (52,5 %) и В (44,4 %), однако эти различия не достигли статистической значимости ( $p=0,116$ ). При этом эффективность ВРТ (частота наступления беременности на перенос эмбрионов) была статистически значимо выше в группе С — 39,2 % против 28,4 % и 31,6 % в группах А и В соответственно ( $p=0,037$ ), что может отражать более полное восстановление рецептивности эндометрия и общего репродуктивного потенциала после комбинированной терапии с включением ингибиторов ароматазы. Частота осложнений беременности не имела статистически значимых различий между группами, что свидетельствует о безопасности всех исследуемых режимов с точки зрения последующей гестации. Анализ побочных эффектов терапии выявил тенденцию к их большей частоте в группе С (46,7 %) по сравнению с группами А (28,8 %) и В (37,3 %), однако эти различия не достигли статистической значимости ( $p=0,062$ ). При этом частота отмены терапии из-за побочных эффектов также не имела статистически значимых межгрупповых различий, что свидетельствует о приемлемом профиле безопасности всех исследуемых режимов. Наконец, общая удовлетворенность терапией, оцененная пациентками по 10-балльной шкале, была статистически значимо выше в группе С — 8,4±1,1 баллов против 7,2±1,5 и 7,6±1,3 баллов в группах А и В соответственно ( $p < 0,001$ ), что отражает субъективное восприятие пациентками эффективности и переносимости различных режимов лечения. Таким образом, анализ отдаленных результатов подтверждает преимущество комбинации агонистов ГнРГ с ингибиторами ароматазы в отношении профилактики рецидивов эндометриоза и восстановления фертильности при приемлемом профиле безопасности и высокой субъективной удовлетворенности пациенток.



## Заключение

Проведенное проспективное когортное исследование продемонстрировало статистически и клинически значимые преимущества комбинации агонистов ГнРГ с add-back терапией и ингибиторами ароматазы в лечении пациенток с распространенными формами эндометриоза. Максимальный терапевтический эффект данного режима наблюдался в отношении редукции хронической тазовой боли (снижение на 87,4 % через 6 месяцев терапии), что существенно превосходило результаты применения диеногеста с НПВС (65,7 %) и агонистов ГнРГ с НПВС (71,2 %). Применение ингибиторов ароматазы в сочетании с агонистами ГнРГ обеспечивало не только более выраженное купирование болевого синдрома, но и более устойчивый долгосрочный эффект с сохранением значимого преимущества через 24 месяца наблюдения. Редукция объема эндометриоидных кист достигала 74,6 % в группе комбинированной терапии с ингибиторами ароматазы против 41,7 % при применении диеногеста с НПВС и 59,1 % при использовании агонистов ГнРГ с НПВС. Частота полного исчезновения

эндометриом составила 45,2 % в группе агонистов ГнРГ с ингибиторами ароматазы, что значительно превышало результаты в группах сравнения (19,0 % и 27,1 %). Особенно значимыми оказались различия в отдаленных результатах лечения. Частота рецидивов через 24 месяца составила всего 8,0 % в группе комбинированной терапии с ингибиторами ароматазы против 25,0 % и 18,1 % в группах диеногеста с НПВС и агонистов ГнРГ с НПВС соответственно. Уровень СА-125 через 24 месяца после начала терапии сохранялся на уровне 40,4 % от исходного в группе агонистов ГнРГ с ингибиторами ароматазы, тогда как в группах сравнения данный показатель составлял 74,6 % и 63,8 %. Частота спонтанного наступления беременности достигала 32,4 % в группе комбинированной терапии с ингибиторами ароматазы, что существенно превышало результаты в других группах (18,6 % и 23,8 %), при сокращении времени до наступления беременности на 28,7 % и 17,3 % соответственно. Эффективность программ ВРТ также была выше в группе агонистов ГнРГ с ингибиторами ароматазы, составляя 39,2 % против 28,4 % и 31,6 % на перенос эмбрионов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Zondervan K.T., Becker C.M., Missmer S.A. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1244–1256. DOI: 10.1056/NEJMra1810764
- Vercellini P., Viganò P., Somigliana E., Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(5):261–275. DOI: 10.1038/nrendo.2013.255
- Guo S.W. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update.* 2009;15(4):441–461. DOI: 10.1093/humupd/dmp007
- Miller J.E., Ahn S.H., Monsanto S.P., et al. Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility. *Oncotarget.* 2017;8(4):7138–7147. DOI: 10.18632/oncotarget.12577
- Bulun S.E., Monsivais D., Kakinuma T., et al. Molecular biology of endometriosis: from aromatase to genomic abnormalities. *Semin Reprod Med.* 2015;33(3):220–224. DOI: 10.1055/s-0035-1554053
- Ferrero S., Remorgida V., Maganza C., et al. Aromatase and endometriosis: estrogens play a role. *Ann NY Acad Sci.* 2014; 1317:17–23. DOI: 10.1111/nyas.12411
- Somigliana E., Viganò P., Barbara G., et al. Treatment of endometriosis-related pain: options and outcomes. *Front Biosci (Elite Ed).* 2017; 9:385–393. DOI: 10.2741/e806
- Dunselman G.A., Vermeulen N., Becker C., et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400–412. DOI: 10.1093/humrep/det457
- Rafique S., Decherney A.H. Medical management of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60(3):485–496. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000292
- Buggio L., Somigliana E., Barbara G., et al. Oral and depot progestin therapy for endometriosis: towards a personalized medicine. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(15):1569–1581. DOI: 10.1080/14656566.2017.1381086
- May K.E., Conduit-Hulbert S.A., Villar J., et al. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2010;16(6):651–674. DOI: 10.1093/humupd/dmq009
- Pavone M.E., Bulun S.E. Aromatase inhibitors for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98(6):1370–1379. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.08.053
- Ferrero S., Evangelisti G., Barra F. Current, and emerging treatment options for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(10):1109–1125. DOI: 10.1080/14656566.2018.1494154
- Taylor H.S., Giudice L.C., Lessey B.A., et al. Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist. *N Engl J Med.* 2017;377(1):28–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1700089
- Leonardi M., Gibbons T., Armour M., et al. When to do surgery and when not to do surgery for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(2):390–407.e3. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.10.014

© Романовская Анна Викторовна (annavictorovna@mail.ru); Аржаева Инга Аркадьевна (arzhaeva@sgmu.ru); Паршин Алексей Владимирович (parshin\_av64@mail.ru); Михайлова Анастасия Владимировна (mixailovaav@yandex.ru); Клавов Алибек Мурзабекович (Alibekklassov1989@gmail.com); Немцева Лада Андреевна (Soul339@mail.ru)  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»