DOI: https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2026.368215
УДК 618.14-006.36-006.61-092-085

Патогенетичні аспекти та сучасні можливості консервативної терапії поєднаної гіперпроліферативної патології матки

О. В. Трохимович[1], О. М. Полуянова[1], Г. В. Чубей[1], А. О. Калюта[1], М. В. Зінченко[1], О. І. Блажко[2]
[1]ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ
[2]Центр інноваційної діяльності Київського столичного університету імені Бориса Грінченка, м. Київ

Поєднаний перебіг гіперпроліферативної патології матки (ГПМ), найпоширенішими формами якої є лейоміома матки, аденоміоз і гіперплазія ендометрію, залишається однією з найактуальніших і найскладніших проблем сучасної гінекології, оскільки суттєво обтяжує клінічний перебіг захворювання та потребує патогенетично обґрунтованого підходу до лікування.
У статті здійснено комплексний аналіз наукових джерел, присвячених вивченню епідеміологічних, клінічних і патогенетичних особливостей поєднаного перебігу лейоміоми матки й аденоміозу, а також окреслено провідну роль гормонального дисбалансу, хронічного локального запалення та імунної дисрегуляції у генезі клітинної проліферації. Обґрунтовано доцільність персоніфікованого, патогенетично виправданого системного підходу до лікування та профілактики поєднаної ГПМ.
У статті наведено різні підходи до вибору гормональної терапії. Особливу увагу приділено результатам міжнародних багатоцентрових клінічних досліджень (зокрема програм LIBERTY та SPIRIT), які демонструють високу терапевтичну ефективність інноваційного перорального антагоніста гонадотропін-рилізинг-гормону – релуголіксу – щодо зменшення волюметричних параметрів лейоміоматозних і аденоміозних вогнищ, що супроводжується зменшенням об'єму менструальної крововтрати, зниженням інтенсивності дифузного тазового болю та дисменореї за візуально-аналоговою шкалою. Відповідно до наведених даних, застосування релуголіксу у пацієнток із поєднаною ГПМ є патогенетично обґрунтованою та безпечною стратегією довготривалого контролю симптомів, що сприяє збереженню репродуктивного потенціалу й покращенню якості життя пацієнток.
Ключові слова: *лейоміома матки, аденоміоз, гіперпроліферативна патологія матки, коморбідність, гормональна терапія, релуголікс, пероральні антагоністи гонадотропін-рилізинг-гормону, огляд літератури.*

Pathogenetic aspects and modern possibilities of conservative therapy of combined hyperproliferative pathology of the uterus

O. V. Trokhymovych, O. M. Poluyanova, G. V. Chubei, A. O. Kalyuta, M. V. Zinchenko, O. I. Blazhko

The combined course of hyperproliferative pathology of the uterus (HPU), among which the most common are uterine leiomyoma, adenomyosis and endometrial hyperplasia, remains one of the most urgent and complex problems of modern gynecology, as it significantly complicates the clinical picture, requiring a pathogenetically justified approach to treatment.
The article provides a comprehensive analysis of scientific data about the epidemiological, clinical and pathogenetic features of the combined course of uterine leiomyoma and adenomyosis, outlines the leading role of hormonal imbalance, chronic local inflammation and immune dysregulation in the genesis of cell proliferation. The need for a personalized, pathogenetically justified systemic approach to the treatment and prevention of combined HPU is substantiated.
The article presents different approaches to the choice of hormonal therapy. Particular attention is paid to the results of international multicenter clinical trials (in particular, the LIBERTY and SPIRIT programs), which demonstrate the high therapeutic efficacy of the innovative oral gonadotropin-releasing hormone antagonist – relugolix – in reducing the volumetric parameters of leiomyomatous and adenomyotic foci, which is accompanied by a decrease in the volume of menstrual blood loss, a decrease in the intensity of diffuse pelvic pain and dysmenorrhea according to the visual analog scale.
According to the presented data, the use of relugolix in patients with combined HPU is a pathogenetically justified and safe strategy for long-term symptom control, which allows to preserve the reproductive potential and improve the quality of life of patients.
Keywords: *uterine leiomyoma, adenomyosis, hyperproliferative pathology of the uterus, comorbidity, hormonal therapy, relugolix, oral gonadotropin-releasing hormone antagonists, literature review.*

В умовах сьогодення збереження репродуктивного потенціалу населення є фундаментальним вектором демографічної стратегії України. Поєднаний перебіг гіперпроліферативної патології матки (ГПМ), найпоширенішими формами якої є лейоміома матки, аденоміоз та гіперплазія ендометрію, залишається однією з найактуальніших і найбільш дискусійних проблем сучасної гінекології. Ізольований перебіг цих нозологій трапляється дедалі рідше, натомість спостерігається тенденція до їхнього симультанного розвитку [1, 2]. Залежно від вікової когорти поширеність поєднаної ГПМ варіює в межах 11,1–35,7% у загальній

© The Author(s) 2026 This is an open access article under the Creative Commons CC BY license

популяції [3, 4], стрімко зростаючи до 87% випадків і більше у жінок пізнього репродуктивного та перименопаузального віку [5]. Така висока частота поєднаної патології не є випадковою, оскільки вона зумовлена генетичною схильністю та спільними ланками молекулярно-біологічного патогенезу [6–8].

Особливу тривогу викликає виражена тенденція до «омолодження» ГПМ. У жінок фертильного віку розвиток ГПМ супроводжується маніфестним клінічним синдромом, що включає аномальні маткові кровотечі, тазовий біль і порушення репродуктивної функції [5, 6]. Зокрема, безплідність діагностується у 20–30% пацієнток із лейоміомою матки [9]. Своєю чергою, аденоміоз демонструє високий рівень синергізму з іншими естрогензалежними процесами: із зовнішнім генітальним ендометріозом він асоційований у 41–91,1% випадків (залежно від застосованого методу діагностики) [10], з лейоміомою матки – у 50% [11], а з гіперплазією ендометрію – у 30,8% випадків [3]. Окрім суттєвого зниження якості життя, поєднання цих нозологій підвищує ризик розвитку неоплазій, що потребує розробки персоніфікованого підходу до моніторингу та лікування пацієнток [12, 13].

Попри значну кількість наукових праць, присвячених цій проблемі, первинні етіологічні чинники та фундаментальні внутрішньоклітинні механізми поєднаного розвитку ГПМ залишаються остаточно нез'ясованими. Традиційно в основі патогенезу ГПМ розглядають наявність відносної або абсолютної гіперестрогенії, порушення рецептивності тканин-мішеней, наявність хронічних запальних процесів і системного імунного дисбалансу [14–17]. В останнє десятиліття вектор наукових пошуків змістився у бік вивчення саме імунологічної складової, процесів неоангіогенезу, аберацій апоптозу та епігенетичних модифікацій, які виступають ключовими драйверами клітинної проліферації [8, 12, 18, 19].

З огляду на зазначене вище, важливе місце в патогенезі ГПМ належить дисбалансу гормонального гомеостазу, хоча на сучасному етапі розвитку гінекології точна роль різних ендокринних порушень у детермінації цієї патології залишається остаточно невизначеною [8, 12]. Безумовно, матка є гормонозалежним органом-мішенню з високою чутливістю до стероїдних і пептидних регуляторів. Ключова роль статевих стероїдів у макро- та мікроструктурній еволюції лейоміоми матки підтверджується низкою клінічних закономірностей: маніфестація та ріст пухлини в препубертатному періоді практично не спостерігаються; інтенсифікація проліферативних процесів та гіпертрофія вузлів часто фіксуються під час вагітності; натомість у постменопаузальному періоді або на тлі індукції медикаментозного гіпогонадотропного гіпогонадизму (зокрема при застосуванні агоністів гонадотропін-рилізинг-гормону (аГнРГ)) відзначається стійка спонтанна або терапевтична регресія неопластичних вогнищ [2, 20–22]. Тривалий час головна роль в індукції росту міоматозних вузлів належала виключно естрадіолу. Сучасні імуногістохімічні дослідження суттєво розширили ці уявлення, продемонструвавши, що щільність рецепторів естрогенів у проліферуючих міоматозних вузлах є достовірно вищою, ніж в інтактному міометрії та у вузлах у стані анабіозу чи гіалінозу. Було встановлено пряму кореляцію між експресією рецепторів естрогенів та об'ємом гладком'язового компонента пухлини [8, 23, 24].

Сучасна концепція пухлинного росту доводить, що естрогени виконують роль пермісивного фактора, забезпечують праймування тканин та індукують експресію рецепторів прогестерону, тоді як прогестерон виступає безпосереднім і потужним мітогеном для міоцитів. Прогестерон через свої специфічні рецептори запускає патологічний каскад транскрипційних факторів, які стимулюють локальний синтез факторів росту (зокрема епідермального фактора росту, інсуліноподібного фактора росту-1, трансформувального фактора росту бета), блокують процеси фізіологічного апоптозу та стимулюють неоангіогенез [25–27]. Водночас дослідження доводять, що лейоміоматозні вузли великих розмірів можуть характеризуватися вираженою гетерогенністю рецепторного апарату стероїдних гормонів. При цьому в центрі пухлини, як правило, відзначаються аномально висока щільність стероїдних рецепторів та значна експресія ароматази, що забезпечують автономний локальний гормоногенез і стимулюють неконтрольований ріст новоутворення незалежно від системного гормонального фону [28–32].

Сучасна парадигма розглядає аденоміоз як класичну гормонозалежну патологію, ключовим вектором розвитку якої є глибока десинхронізація стероїдного гомеостазу та порушення рецептивності тканин-мішеней. Ендокринна теорія морфогенезу цього захворювання еволюціонувала від констатації системного дисбалансу гонадотропінів до верифікації тонких внутрішньоклітинних сигнальних шляхів і феномену автономного тканинного метаболізму стероїдних гормонів безпосередньо у вогнищах ураження [33, 34]. Відповідно до цього провідним драйвером проліферації, міграції та виживання ендометріальних гетеротопій у товщі міометрію є естрогеновий стимул. На відміну від попередніх гіпотез, які фокусувалися на сироваткових концентраціях естрадіолу, сучасні дослідження доводять наявність стійкої локальної (тканинної) гіперестрогенії. Молекулярною основою цього процесу є дві взаємопов'язані патогенетичні ланки: гіперекспресія ароматази й дефіцит інактивації естрогенів. В ектопічному ендометрії та прилеглій до нього зоні міометрію виявляється надзвичайно висока активність ферменту ароматази цитохрому Р450, що запускає інтенсивний автономний синтез естрадіолу *in situ* з андрогенів-попередників, створюючи вогнище безперервної мітотичної стимуляції. Автономія вогнища посилюється критичним зниженням активності ферменту 17β-гідроксистероїддегідрогенази 2-го типу, що блокує процеси фізіологічної утилізації естрадіолу та призводить до хронічної кумуляції активних естрогенових фракцій усередині уражених тканин. Зазначені ферментативні зсуви відбуваються на тлі вираженої ампліфікації рецепторного апарату: у зоні інвазії фіксується висока щільність естрогенових рецепторів альфа. Це зумовлює стан локальної гіпер-

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

сенситивності клітин, які починають проліферувати навіть у відповідь на мінімальні базові концентрації гормонів у системному кровотоці [26, 27, 35].

Як зазначалося раніше, у патогенезі лейоміоми матки прогестерон виступає синергічним мітогеном, тоді як у генезі аденоміозу фундаментальне значення має формування резистентності до прогестерону. У здоровому ендометрії прогестерон під час лютеїнової фази блокує індуковану естрогенами проліферацію, забезпечуючи секреторну трансформацію тканини. При аденоміозі цей захисний механізм повністю нівелюється. На молекулярному рівні резистентність зумовлена специфічним блокуванням і зниженням експресії В-ізоформи рецепторів прогестерону за відносного збереження або компенсаторного зростання А-ізоформи. Оскільки саме В-ізоформа рецепторів прогестерону є основним медіатором антипроліферативних сигналів прогестерону, зміна співвідношення вищезазначених ізоформ рецепторів прогестерону призводить до того, що клітини втрачають здатність адекватно сприймати гальмівні сигнали цього гормону. Як наслідок, ендометріальні залози перебувають у стані перманентної, незалежної від фази менструального циклу, естрогенової стимуляції, що суттєво полегшує їхню інвазивну здатність [26, 27].

Водночас особливістю ендокринного патогенезу аденоміозу є його нерозривний зв'язок із локальною імунною відповіддю та запальним каскадом, що функціонує за принципом позитивного зворотного зв'язку. Надлишок локального естрадіолу виступає безпосереднім індуктором експресії гена циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) у стромальних та епітеліальних клітинах гетеротопій. Активація ЦОГ-2 зумовлює значне посилення секреції простагландину Е2, який є не лише медіатором альгогенного синдрому (хронічного тазового болю), а й потужним паракринним стимулятором. Вивільнений простагландин Е2 зв'язується зі своїми рецепторами на мембранах клітин і через каскад циклічного аденозинмонофосфату повторно активує промотор гена ароматази, унаслідок чого формується патологічне порочне коло надлишкового синтезу естрогенів [26, 36]. Цей автономний метаболічний контур забезпечує стійкість патологічного процесу до стандартних методів системної консервативної терапії.

Локальні гормональні зрушення безпосередньо погіршують біомеханічні властивості матки через вплив на субендометріальний міометрій – так звану перехідну зону. Тканинна гіперестрогенія індукує стан стійкої гіперрецептивності до окситоцину у міоцитах цієї зони. Наслідком цього є виникнення некоординованої, високоамплітудної та дисинергічної макроперистальтики матки. Хронічний гіпертонус і спастична активність призводять до виникнення мікророзривів та механічного пошкодження базальної мембрани ендометрію. Ці мікротравми запускають патологічний каскад тканинної репарації відповідно до концепції TIAR (Tissue Injury and Repair – концепція ушкодження та відновлення тканин). Процес репарації супроводжується масивним локальним вивільненням факторів росту (зокрема трансформувального фактора росту бета та фактора росту ендотелію судин), що індукує епітеліально-мезенхімальний перехід клітин ендометрію, завершуючи формування аденоміотичного вогнища [37].

Розуміння цих молекулярних взаємозв'язків є критично важливим для створення патогенетично обґрунтованого, персоніфікованого та системного підходу до ведення хворих із поєднаною ГПМ [38–41]. Розробка лікувального алгоритму за умов цієї коморбідності потребує інтегративного підходу, який враховує не лише топографо-анатомічні характеристики міоматозних вузлів, а й ступінь інвазії та поширеність аденоміозу.

Головною метою консервативного лікування поєднаної ГПМ є одночасна супресія локальної тканинної гіперестрогенії, блокування прогестеронової резистентності (характерної для аденоміозу) та редукція прозапального простагландинового каскаду. З цією метою можуть застосовуватися гормональні препарати з різними механізмами дії: аГнРГ, прогестагени та антагоністи гонадотропін-рилізинг-гормону (ГнРГ).

АГнРГ залишаються досить потужним інструментом системного впливу на обидві гіперпроліферативні патології. Механізм дії цієї групи препаратів полягає у конкуренції з ГнРГ за відповідні рецептори ГнРГ у передній частці гіпофіза, що призводить до зменшення їхньої кількості. Надалі це знижує стимулювальний ефект ГнРГ на гіпофіз, пригнічує вивільнення гонадотропіну, індукує розвиток глибокого медикаментозного гіпогонадизму й забезпечує швидке зменшення об'єму як міоматозних вузлів (через гіпоестрогенію та блокування факторів росту), так і аденоміозних гетеротопій (шляхом атрофії ектопічного ендометрію). Проте, враховуючи високу частоту рецидивів після завершення стандартного 6-місячного курсу лікування, а також значну частоту побічних ефектів, застосування аГнРГ при поєднаній патології найчастіше розглядається як етап передопераційної підготовки або як перехідна терапія перед призначенням довготривалих підтримувальних схем [42–44].

Внутрішньоматкова система з левоноргестрелом демонструє достатню терапевтичну ефективність при поєднаній ГПМ за відсутності стрімкого росту, великих розмірів вузлів і значної деформації порожнини матки міоматозними вузлами. Локальне щоденне вивільнення левоноргестрелу забезпечує потужний антипроліферативний та атрофічний ефекти на еутопічний та ектопічний ендометрій, а також на перехідну зону міометрію. Це дозволяє досягти зменшення об'єму матки та товщини ендометрію (без істотного впливу на об'єм лейоміоматозних вузлів), зменшення об'єму менструальних кровотеч та ліквідації больового синдрому. При цьому частота екпульсії системи є низькою, що пов'язано насамперед із розміром лейоміоматозних вузлів (понад 3 см), а не з їхньою локалізацією. Цей варіант гормональної терапії може бути рекомендований жінкам із реалізованою репродуктивною функцією у пременопаузальний період [44, 45].

Дієногест (селективний прогестин) першочергово рекомендований для лікування ендометріозу (включно з аденоміозом), а його застосування за наявності

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

супутньої невеликої лейоміоми матки (до 3–4 см) також є патогенетично обґрунтованим. Дієногест чинить виражений локальний прогестагенний ефект, знижує експресію ароматази та ЦОГ-2, пригнічує неоангіогенез і спричиняє децидуалізацію з подальшою атрофією ендометріоїдних вогнищ [44, 46]. ІЩодо впливу дієногесту на лейоміому матки, то, як і для інших препаратів прогестинового ряду, отримано досить суперечливі результати досліджень [46]. Максимальний діаметр та об'єм міоми матки збільшувалися через 3 міс., 6 міс. та 1 рік лікування дієногестом порівняно з вихідними показниками ($p < 0,01$). Кореляційний аналіз Пірсона показав, що збільшення об'єму фіброміоми матки після 3 міс. лікування дієногестом позитивно корелювало з її базовим об'ємом ($r = 0,792$; $p < 0,01$). Водночас у пацієнток уже через 6 міс. лікування дієногестом відзначалося значне зменшення вираженості дисменореї [47]. Отже, дієногест не зупиняє ріст міоматозних вузлів і не сприяє їхньому зменшенню, хоча може певною мірою покращувати якість життя жінок завдяки зменшенню як больового синдрому, так і об'єму менструальної крововтрати.

Новою віхою у патогенетично обґрунтованій консервативній терапії гормонозалежних захворювань матки стало впровадження перорального непептидного антагоніста рецепторів ГнРГ – релуголіксу. На відміну від класичних депо-форм аГнРГ, релуголікс забезпечує швидку, дозозалежну та повністю зворотну супресію секреції гонадотропінів аденогіпофізом шляхом прямої конкурентної блокади центральних рецепторів. Це призводить до миттєвого зниження системних і тканинних концентрацій естрадіолу й прогестерону до посткастраційного рівня, блокуючи овуляцію та мітотичну активність у клітинах-мішенях [48–51].

У сучасних клінічних протоколах релуголікс застосовується у вигляді комбінованої терапії, у якій доза 40 мг поєднується з низькими дозами естрадіолу (1,0 мг) та норетистерону ацетату (0,5 мг). Реалізація принципу зворотного насичення ("add-back"-терапії) дозволяє підтримувати рівень естрогенів у межах так званого «терапевтичного вікна» (30–60 пг/мл), що є достатнім для запобігання системним естрогендефіцитним ускладненням (вазомоторним розладам та резорбції кісткової тканини), однак недостатнім для стимуляції проліферативних процесів в ендометрії та міометрії [48–51].

Клінічний потенціал комбінації релуголіксу при симптомній лейоміомі матки було доведено у двох ідентичних міжнародних рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях III фази – LIBERTY 1 ($n = 388$) та LIBERTY 2 ($n = 382$). Клінічну ефективність лікування оцінювали за зменшенням об'єму менструальної крововтрати до фізіологічних значень (< 80 мл) та її сумарним зниженням на ≥ 50% від вихідного рівня. Така відповідь була досягнута у 73% (LIBERTY 1) та 71% (LIBERTY 2) пацієнток, які отримували релуголікс, порівняно лише з 19% та 15% відповідно у групах плацебо ($p < 0,001$) [48].

Зменшення менструальної крововтрати від вихідного рівня до 24-го тижня в групах комбінованої терапії релуголіксом становило 84,3% (LIBERTY 1 та LIBERTY 2) порівняно з 23,2% та 15,1% відповідно в групах плацебо ($p < 0,001$ для обох порівнянь). Зменшення крововтрати відзначалося вже до 4-го тижня лікування та зберігалося до 24-го тижня. Повне припинення менструальних кровотеч після 35 днів терапії було зафіксовано у 52% (LIBERTY 1) та 50% (LIBERTY 2) пацієнток. В обох дослідженнях (LIBERTY 1 та LIBERTY 2) показники тазового дискомфорту значно покращилися порівняно з вихідним рівнем у групах комбінованої терапії релуголіксом порівняно з групами плацебо. Серед приблизно 50% учасниць із помірним або вираженим тазовим болем на початку дослідження після 35 днів лікування спостерігалося зменшення його вираженості до мінімального рівня або повне усунення (максимальний бал за числовою шкалою ≤ 1), що достовірно відрізнялося від показників у групах плацебо (10% та 17% відповідно; $p < 0,001$). Водночас було зареєстровано стійке зменшення загального об'єму матки, а також, хоча й меншою мірою, розміру домінантних міоматозних вузлів. Цей ефект асоціювався зі значним покращенням гематологічного профілю, зокрема ліквідацією залізодефіцитної анемії та підвищенням рівнів гемоглобіну й феритину. При цьому в обох дослідженнях не зафіксовано негативного впливу комбінованої терапії релуголіксом на мінеральну щільність кісткової тканини, оскільки виявлені зміни у поперековому відділі хребта (L1–L4) та кульшовому суглобі були подібними до таких у групі плацебо [48].

При вивченні впливу довготривалої комбінованої терапії релуголіксом (протягом 52 тиж.) стійке покращення рясних менструальних кровотеч відзначалося у 87,7% пацієнток, при цьому 70,6% жінок досягли аменореї. Водночас спостерігалося стійке зменшення об'єму матки та розмірів лейоміоми без негативного впливу на мінеральну щільність кісткової тканини [49].

З огляду на високу частоту симультанної патології міометрію, особливий науковий інтерес становлять результати постфактумного аналізу даних програми LIBERTY щодо пацієнток із верифікованим за допомогою ультрасонографії або магнітно-резонансної томографії супутнім аденоміозом, які становили 18,2% ($n = 141$) від загальної когорти дослідження [50].

Клінічна інтерпретація результатів у цій підгрупі продемонструвала такі закономірності. Серед пацієнток із симультанним перебігом захворювання (лейоміома матки поєднано з аденоміозом), які отримували терапію релуголіксом, частота терапевтичної відповіді щодо зменшення аномальних маткових кровотеч становила 83,8% порівняно з 27,6% у групі плацебо. Стабільного припинення кровотеч (досягнення аменореї) вдалося досягти у 64,9% пацієнток із поєднаною патологією, що має вирішальне значення для усунення хронічної гіпоксії тканин та відновлення депо заліза. Крім того, застосування релуголіксу продемонструвало виражений знеболювальний ефект. Зафіксовано статистично значуще зниження інтенсивності дифузного тазового болю та дисменореї, аж до повного зникнення симптомів. Також відзначалося зменшення середнього об'єму матки у пацієнток з аденоміозом на 22,2% протягом 24 тиж. терапії релуголіксом [50].

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Клінічну ефективність комбінованої терапії релуголіксом із метою лікування болю, асоційованого з ендометріозом, було вивчено у двох міжнародних рандомізованих подвійних сліпих клінічних дослідженнях III фази – SPIRIT 1 (n = 638) та SPIRIT 2 (n = 623). Більшість пацієнток, включених до досліджень, на момент їхнього початку мали помірну або тяжку дисменорею та неменструальний тазовий біль [51].

У групі комбінованої терапії релуголіксом зменшення вираженості дисменореї відзначалося у 75% пацієнток як у дослідженні SPIRIT 1, так і у дослідженні SPIRIT 2, тоді як у групах плацебо цей показник становив 27% та 30% відповідно. Щодо неменструального тазового болю, терапевтичну відповідь було досягнуто у 59% пацієнток у дослідженні SPIRIT 1 та у 66% – у дослідженні SPIRIT 2, тоді як у групах плацебо відповідні показники становили 40% та 43%. Полегшення симптомів дисменореї та неменструального тазового болю при застосуванні комбінованої терапії релуголіксом відзначалося вже через 4 тиж. лікування, максимальний ефект щодо дисменореї досягався через 8 тиж., а щодо неменструального тазового болю – через 12 тиж. і зберігався протягом 24 тиж. Упродовж останніх 90 днів лікування майже три чверті пацієнток, які отримували комбіновану або відстрочену комбіновану терапію релуголіксом, не мали кровотеч або відзначали нечасті кровотечі. Переваги комбінованої терапії релуголіксом також проявлялися у покращенні якості життя пацієнток завдяки зменшенню вираженості болю. Крім того, спостерігалося зменшення диспареунії та потреби у застосуванні анальгетиків і опіоїдів. Частота серйозних і несерйозних побічних ефектів загалом була подібною у групах комбінованої терапії релуголіксом та плацебо [51].

У довгостроковому клінічному дослідженні ефективності та безпеки комбінованої терапії релуголіксом у жінок з ендометріозом, яке тривало до 104 тиж. (відкрите розширене дослідження SPIRIT; n = 501), у 84,8% пацієнток відзначалося стійке зменшення вираженості дисменореї, диспареунії та покращення якості життя. На 104-му тижні дослідження 91% пацієнток не потребували застосування опіоїдів, а 75% – анальгетиків. Аналіз безпеки довготривалого застосування релуголіксу підтвердив високий комплаєнс і сприятливий профіль переносимості препарату. Найбільш поширеними (проте слабко вираженими побічними реакціями) були транзиторний головний біль та помірні вазомоторні симптоми (припливи), інтенсивність яких поступово зменшувалася через 2–3 міс. лікування. Згідно з даними денситометрії, через 104 тиж. безперервної комбінованої терапії релуголіксом не було виявлено клінічно значущої втрати мінеральної щільності кісткової тканини у поперековому відділі хребта та шийці стегна. Зареєстровані зміни показників перебували в межах фізіологічної похибки та відповідали нормі або легким зворотним проявам остеопенії, що підтверджує безпеку застосованої “add-back”-терапії [52].

Отже, результати сучасних міжнародних багатоцентрових клінічних досліджень позиціонують комбіновану терапію пероральним антагоністом ГнРГ релуголіксом як високоефективний інструмент довготривалого патогенетичного контролю поєднаної патології матки. Здатність препарату симультанно зменшувати волюметричні параметри лейоміоматозних та аденоміозних вогнищ, індукувати стабільну аменорею й повністю нівелювати больовий синдром без ризику системної демінералізації кісток дозволяє розглядати його як патогенетично обґрунтовану та безпечну альтернативу радикальному хірургічному втручанню у жінок репродуктивного віку.

Таким чином, стратегія ведення пацієнток із поєднаною ГПМ має ґрунтуватися на принципах персоніфікованого підходу, максимального органозбереження та довготривалого консервативного контролю. Застосування сучасних пероральних гормональних препаратів дозволяє оптимізувати лікувальний алгоритм, знизити частоту необґрунтованих радикальних оперативних втручань (гістеректомій) та зберегти фертильність у жінок репродуктивного віку.

Відомості про авторів

Трохимович Ольга Віталіївна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (097) 831-66-31. *E-mail: o.trohimovych@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-7423-5281

Полуянова Оксана Михайлівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-38-61. *E-mail: lusuchka1985@gmail.com*
ORCID: 0009-0003-9323-6388

Чубей Галина Валеріївна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (044) 483-38-61. *E-mail: chubey.galina@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-5425-6739

Калюта Аліна Олександрівна – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (050) 175-35-62. *E-mail: alina5kaliuta@gmail.com*
ORCID: 0009-0001-0765-7027

Зінченко Максим Вікторович – ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», м. Київ; тел.: (095) 692-08-22. *E-mail: m.v.zinchenko@hotmail.com*
ORCID: 0009-0000-4542-7372

Блажко Олена Іванівна – Центр інноваційної діяльності Київського столичного університету імені Бориса Грінченка, м. Київ; тел.: (098) 388-70-19. *E-mail: olena.ozdorov@gmail.com*
ORCID: 0009-0001-4365-6478

Information about the authors

Trokhymovych Olha V. – SI "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine", Kyiv; tel.: (097) 831-66-31. *E-mail: o.trohimovych@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-7423-5281

Poluyanova Oksana M. – SI "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine", Kyiv; tel.: (044) 483-38-61. *E-mail: lusuchka1985@gmail.com*
ORCID: 0009-0003-9323-6388

Chubei Galyna V. – SI "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine", Kyiv; tel.: (044) 483-38-61. *E-mail: chubey.galina@gmail.com*
ORCID: 0000-0001-5425-6739

Kalyuta Alina O. – SI "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine", Kyiv; tel.: (050) 175-35-62. *E-mail: alina5kaliuta@gmail.com*
ORCID: 0009-0001-0765-7027

Zinchenko Maksym V. – SI "Ukrainian Center of Maternity and Childhood of NAMS of Ukraine", Kyiv; tel.: (095) 692-08-22. *E-mail: m.v.zinchenko@hotmail.com*
ORCID: 0009-0000-4542-7372

Blazhko Olena I. – Center for Innovation of Borys Grinchenko Kyiv Metropolitan University, Kyiv; tel.: (098) 388-70-19. *E-mail: olena.ozdorov@gmail.com*
ORCID: 0009-0001-4365-6478

ПОСИЛАННЯ

1. Dubenko OD, Flaksemberh MA, Dubchak AYe. Optimization of diagnostic hyperplastic processes in the hormone-sensitive organs (uterus, breast) during reproductive function rehabilitation. Reprod Health Woman. 2021;(6):27-31. doi: 10.30841/2708-8731.6.2021.244373.
2. Dubchak AE, Kornatska AG, Revenko OO, Trokhymovych OV, Shevchuk OV, Raksha II, et al. Prevention of recurrence of uterine leiomyoma and endometriosis with coexisting disease in women of reproductive age after surgical treatment. Reprod Endocrinol. 2026;(82):66-72. doi: 10.18370/2309-4117.2026.82.66-72.
3. Lomakina IS, Moroz NV. Comorbid hyperproliferative pathology of myometrium and endometrium in patients with abnormal uterine bleeding. Odesa Med J. 2023;(2):37-41. doi: 10.32782/2226-2008-2023-2-6.
4. Salekh OS. Clinical and pathogenetic substantiation of uterine fibroid growth prognosis [dissertation]. Odesa: Odesa National Medical University; 2025. 202 p.
5. Zaporozhchenko MB, Sydorenko AV. Effectiveness of the proposed complex, step-by-step personalized conservative therapy in women of reproductive age in patients with combined uterine pathology – leiomyoma and adenomyosis. Health Woman. 2019;1(137):114-19. doi: 10.15574/HW.2019.137.114.
6. Bulun SE, Yildiz S, Adli M, Chakravarti D, Parker JB, Milad M, et al. Endometriosis and adenomyosis: shared pathophysiology. Fertil Steril. 2023;119(5):746-50. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.03.006.
7. Yang S, Yan Q, Liu F, Yan W, Yuan S, Zhang M, et al. Navigating the future landscape of uterine fibroid research: a comprehensive summary of patient-centered outcome measures and implications. BMC Womens Health. 2025;25(1):368. doi: 10.1186/s12905-025-03926-6.
8. Flaksemberh MA. Reproductive health of women with uterine leiomyoma: pathogenesis, molecular genetic mechanisms of development, treatment and rehabilitation [dissertation]. Kyiv: Shupyk National Healthcare University of Ukraine; 2021. 342 p.
9. Khmil SV, Korda IV, Drozdovska YB, Khmil MS, Chudiyovych NY. Uterine leiomyoma and infertility: literature review. Bull Soc Hyg Health Prot Organ Ukr. 2017;(4):97-100. doi: 10.11603/1681-2786.2017.4.8661.
10. Senthilkumar S, Chen L, Dodoo C, Wasson M. Concurrent rates of pathology-confirmed adenomyosis and endometriosis. J Endometr Uterine Disord. 2026;14:100149. doi: 10.1016/j.jeud.2025.100149.
11. Agostinho L, Cruz R, Osório F, Alves J, Setúbal A, Guerra A. MRI for adenomyosis: a pictorial review. Insights Imaging. 2017;8(6):549-56. doi: 10.1007/s13244-017-0576-z.
12. Chubei GV. Current issues of etiology and pathogenesis of uterine leiomyoma in women of reproductive age. Health Woman. 2015;10(106):10-5.
13. Verit FF, Yucel O. Endometriosis, leiomyoma and adenomyosis: the risk of gynecologic malignancy. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(10):5589-97. doi: 10.7314/APJCP.2013.14.10.5589.
14. Potapov VO, Ivakh VI. Strategy for prevention of uterine leiomyoma recurrence in combination with adenomyosis after organ-conserving operations in reproductive-aged women. Reprod Endocrinol. 2019;(49):12-6. doi: 10.18370/2309-4117.2019.49.12-16.
15. Leyendecker G, Kunz G, Kissler S, Wildt L. Adenomyosis and reproduction. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2006;20(4):523-46. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.008.
16. Garmendia JV, De Sanctis CV, Hajd ch M, De Sanctis JB. Endometriosis: an immunologist's perspective. Int J Mol Sci. 2025;26(11):5193. doi: 10.3390/ijms26115193.
17. Bober GS. Prevention of recurrences in women of early reproductive age with uterine myoma. Reprod Health Woman. 2020;3(3):18-20. doi: 10.30841/2708-8731.3.2020.215004.
18. Beniuk VO, Kurochka VV, Beniuk SV, Altibaieva DM. Menstrual function in women with adenomyosis in combination with endometrial hyperplastic processes against the background of hormone therapy. Health Woman. 2017;4(120):115-18. doi: 10.15574/HW.2017.120.115.
19. Brakta S, Diamond JS, Al-Hendy A, Diamond MP, Halder SK. Role of vitamin D in uterine fibroid biology. Fertil Steril. 2015;104(3):698-706. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.031.
20. Donnez J, Dolmans MM. Hormone therapy for intramural myoma-related infertility from ulipristal acetate to GnRH antagonist: a review. Reprod Biomed Online. 2020;41(3):431-42. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.05.017.
21. Bradley LD, Singh SS, Simon JA, Gemzell-Danielsson K, Petersdorf K, Groettrup-Wolfers E, et al. Vilaprisan in women with uterine fibroids: the randomized phase 2b ASTEROID 1 study. Fertil Steril. 2019;111(2):240-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.012.
22. Hodgson R, Bhave Chittawar P, Farquhar C. GnRH agonists for uterine fibroids. Cochrane Database Syst Rev. 2017;2017(10):CD012846. doi: 10.1002/14651858.CD012846.
23. Genc M, Genc B, Cengiz H. Adenomyosis and accompanying gynecological pathologies. Arch Gynecol Obstet. 2015;291(4):877-81. doi: 10.1007/s00404-014-3498-8.
24. Mykytyn K. Morphological and immunohistochemical changes of the endometrium in women with hyperproliferative pathology of the uterus and reproductive dysfunction. East Ukr Med J. 2022;10(3):241-6. doi: 10.21272/eumj.2022;10(3):241-246.
25. Yoo JY, Ku BJ, Kim TH, Ilagan Y, Ahn JY, Li J, et al. β-catenin activates TGF-β-induced epithelial-mesenchymal transition in adenomyosis. Exp Mol Med. 2020;52(10):1754-65. doi: 10.1038/s12276-020-00514-6.
26. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. Endocr Rev. 2019;40(4):1048-79. doi: 10.1210/er.2018-00242.
27. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, Huang SJ, Chapron C, Guo SW, et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. Reprod Biomed Online. 2017;35(5):592-601. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016.
28. Ishikawa H, Ishi K, Serna VA, Kakazu R, Bulun SE, Kurita T. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. Endocrinology. 2010;151(6):2433-42. doi: 10.1210/en.2009-1225.
29. Ishikawa H, Reierstad S, Demura M, Rademaker AW, Kasai T, Inoue M, et al. High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(5):1752-56. doi: 10.1210/jc.2008-2327.
30. Khan KN, Fujishita A, Koshiba A, Ogawa K, Mori T, Ogi H, et al. Expression profiles of E/P receptors and fibrosis in GnRHa-treated and -untreated women with different uterine leiomyomas. PLoS One. 2020;15(11):0242246. doi: 10.1371/journal.pone.0242246.
31. Tanos V, Lingwood L, Balami S. Junctional zone endometrium morphological characteristics and functionality: review of the literature. Gynecol Obstet Invest. 2020;85(2):107-17. doi: 10.1159/000505650.
32. Reis FM, Bloise E, Ortiga-Carvalho TM. Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. Best Pract Res Clin

ISSN 2708-8723 (print)
ISSN 2708-8731 (online)

Obstet Gynaecol. 2016;34:13-24. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.015.
33. Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, Giudice LC. Adenomyosis: mechanisms and pathogenesis. Semin Reprod Med. 2020;38(2-03):129-43. doi: 10.1055/s-0040-1716687.
34. Taylor HS, Kotlyar AM, Flores VA. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. Lancet. 2021;397(10276):839-52. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00389-5.
35. Yilmaz BD, Bulun SE. Endometriosis and nuclear receptors. Hum Reprod Update. 2019;25(4):473-85. doi: 10.1093/humupd/dmz005.
36. Sharara FI, Kheil MH, Feki A, Rahman S, Klebanoff JS, Ayoubi JM, et al. Current and prospective treatment of adenomyosis. J Clin Med. 2021;10(15):3410. doi: 10.3390/jcm10153410.
37. Leyendecker G, Wildt L. A new concept of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. Horm Mol Biol Clin Investig. 2011;5(2):125-42. doi: 10.1515/HMBCI.2011.002.
38. Vannuccini S, Petraglia F. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. F1000Res. 2019;8:283. doi: 10.12688/f1000research.17242.1.
39. Schlaff WD, Ackerman RT, Al-Hendy A, Archer DF, Barnhart KT, Bradley LD, et al. Elagolix for heavy menstrual bleeding in women with uterine fibroids. N Engl J Med. 2020;382(4):328-40. doi: 10.1056/NEJMoa1904351.
40. Moawad G, Youssef Y, Fruscalzo A, Faysal H, Merida M, Pirtea P, et al. The impact of conservative surgical treatment of adenomyosis on fertility and perinatal outcomes. J Clin Med. 2024;13(9):2531. doi: 10.3390/jcm13092531.
41. Harmsen MJ, Van den Bosch T, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, et al. Consensus on revised definitions of Morphological Uterus Sonographic Assessment features of adenomyosis: results of modified Delphi procedure. Ultrasound Obstet Gynecol. 2022;60(1):118-31. doi: 10.1002/uog.24786.
42. Zaporozhchenko MB, Sydorenko AV, Parubina DY. Concomitant endometriosis and leiomyoma in women of reproductive age. Reprod Endocrinol. 2017;(36):24-30. doi: 10.18370/2309-4117.2017.36.24-30.
43. Wang DG, Ji LM, Jia CL, Shao MJ. Effects of GnRH agonist and dienogest in combination on HE4 and CA125 levels in patients with adenomyosis and adenomyoma: a prospective cohort study. Clin Exp Obstet Gynecol. 2023;50(7):156. doi: 10.31083/j.ceog5007156.
44. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen FW, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. Hum Reprod Open. 2022;2022(2). doi: 10.1093/hropen/hoac009.
45. Jiang W, Shen Q, Chen M, Wang Y, Zhou Q, Zhu X, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use in premenopausal women with symptomatic uterine leiomyoma: a systematic review. Steroids. 2014;86:69-78. doi: 10.1016/j.steroids.2014.05.002.
46. Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Pattanittum P. Progestogens or progestogen-releasing intrauterine systems for uterine fibroids other than preoperative medical therapy. Cochrane Database Syst Rev. 2020;11(11). doi: 10.1002/14651858.CD008994.pub3.
47. Zhang DY, Huang Y, Peng C, Zhou YF. Effect of dienogest treatment on uterine fibroid volume in patients with endometriosis or adenomyosis complicated by uterine fibroids. World J Clin Cases. 2024;12(21):4601-08. doi: 10.12998/wjcc.v12.i21.4601.
48. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN 3rd, Venturella R, Villarroel C, Critchley HOD, et al. Treatment of uterine fibroid symptoms with relugolix combination therapy. N Engl J Med. 2021;384(7):630-42. doi: 10.1056/NEJMoa2008283.
49. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN 3rd, Venturella R, Villarroel C, McKain L, et al. Long-term relugolix combination therapy for symptomatic uterine leiomyomas. Obstet Gynecol. 2022;140(6):920-30. doi: 10.1097/AOG.0000000000004988.
50. Donnez J, Dolmans MM. Gonadotropin-releasing hormone antagonist in uterine adenomyosis: some light at the end of the tunnel. Fertil Steril. 2025;124(3):454-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2025.06.013.
51. Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA, et al. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind studies. Lancet. 2022;399(10343):2267-79. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00622-5.
52. Becker CM, Johnson NP, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Abrao MS, Wilk K, et al. Two-year efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with endometriosis-associated pain: SPIRIT open-label extension study. Hum Reprod. 2024;39(3):526-37. doi: 10.1093/humrep/dead263.

Стаття надійшла до редакції 06.05.2026. – Дата першого рішення 13.05.2026. – Стаття подана до друку 19.06.2026