

Гормональная терапия больных эндометриозом – современное состояние проблемы (обзор литературы)

А.В. Козаченко, ORCID: 0000-0002-5573-6694, e-mail: andreykozachenko@list.ru

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Статья посвящена крайне актуальной проблеме лечения эндометриоза, которая является предметом изучения ученых всего мира. Ни в нашей стране, ни за ее рубежами не существует лекарственного средства, обладающего 100% эффективностью в отношении эндометриодных гетеротопий и лишённого выраженных побочных действий. В дополнение к этому доказательная база, полученная при проведении рандомизированных клинических исследований по эффективности лекарственной терапии эндометриоза, не обладает достаточным качеством с позиции методологии проведения исследования.

В российских клинических рекомендациях по лечению эндометриоза постулировано, что оперативное вмешательство является основным этапом в лечении этого заболевания. Задачи лечения эндометриоза состоят в удалении эндометриодного очага, уменьшении интенсивности болей, лечении бесплодия, предотвращении прогрессирования и профилактике рецидивов заболевания.

В настоящее время отсутствует универсальная медикаментозная терапия эндометриоза, а применяемое лекарственное лечение является неспецифическим и направлено преимущественно на уменьшение выраженности имеющихся симптомов. Лекарственное лечение эндометриоза подбирают индивидуально, в зависимости от степени распространения заболевания, клинической симптоматики и потребностей самой пациентки. Помимо указанного при выборе гормональной терапии эндометриоза следует принимать во внимание эффективность лекарственного средства, его индивидуальную переносимость, стоимость лечения, опыт врача в лечении этим препаратом, выполнение пациенткой рекомендаций доктора.

В статье приведены возможные алгоритмы выбора стратегии лечения эндометриоза хирургическими и медикаментозными средствами. Рассмотрены принципы и особенности действия гормональных препаратов, предназначенных для лечения эндометриоза. Проведен обзор и анализ современных клинических данных, касающихся проблемы лечения эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз, наружный генитальный эндометриоз, диеногест, гормональная терапия эндометриоза, гидрогестерон

Для цитирования: Козаченко А.В. Гормональная терапия больных эндометриозом – современное состояние проблемы (обзор литературы). *Медицинский совет*. 2020;(13):116–123. doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-116-123.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Hormone therapy for patients with endometriosis: status update on the problem (literature review)

Andrey V. Kozachenko, ORCID: 0000-0002-5573-6694, e-mail: andreykozachenko@list.ru

National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The article is devoted to the extremely pressing issue of the treatment of endometriosis, which is the object of a thorough study by scientists around the world. There is no drug that is 100% effective against endometrioid heterotopias and has no pronounced side effects either in our country, or abroad. In addition, the quality of evidence base generated on the basis of randomized clinical trials on the effectiveness of drug therapy for endometriosis is not sufficient in terms of research methodology.

The Russian clinical guidelines for the management of endometriosis postulate that operational intervention is the main stage in the treatment of this disease. The treatment of endometriosis is aimed to remove the endometriotic lesion, reduce pain intensity, treat infertility, prevent progression or recurrences of the disease.

There is currently no universal drug therapy for endometriosis, and the drug therapy used to treat it is nonspecific and primarily aims to reduce the severity of existing symptoms. The drug therapy for endometriosis is chosen on case-by-case basis, depending on the extent of the disease, clinical symptoms and the patient's needs. In addition to the above, the choice of hormone therapy for endometriosis should take into account the efficacy of a drug, its individual tolerance, the cost of treatment, the doctor's experience in using this drug, the patient's compliance with the doctor's recommendations.

The article presents possible algorithms for choosing strategies in the treatment of endometriosis using surgical and pharmaceutical methods. The authors discussed the principles and mechanisms of action of hormonal drugs intended for the treatment of endometriosis. The review and analysis of modern clinical data on the problem of treatment of endometriosis is presented.

Keywords: endometriosis, external genital endometriosis, dienogest, hormone therapy for endometriosis, dydrogesterone

For citation: Kozachenko A.V. Hormone therapy for patients with endometriosis: status update on the problem (literature review). *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(13):116–123. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-13-116-123.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз представляет собой часто встречающееся гинекологическое заболевание, являющееся социально значимой проблемой, которая оказывает негативное влияние на функционирование различных органов и систем женского организма.

Одна из проблем терапии эндометриоза связана с отсутствием универсальных лекарственных средств. Наибольшей эффективностью обладают гормональные препараты, имеющие допустимые побочные эффекты, снижающие вероятность прогрессирования и рецидивирования заболевания, выполнения повторного оперативного вмешательства. Патогенетической основой действия гормональных препаратов в лечении эндометриоза является временное угнетение функции яичников с помощью агонистов или антагонистов Гн-РГ, ингибиторов ароматазы или запуск механизмов атрофии очагов эндометриоза за счет гестагенов, селективных модуляторов прогестероновых рецепторов или комбинированных оральных контрацептивов. Атрофия эндометриодных гетеротопий достигается за счет подавления овуляции, значительного снижения эстрадиола в сыворотке крови, уменьшения кровоснабжения матки.

Следовательно, гормональное лечение эндометриоза основано на допущении, что эндометриодные гетеротопии или эктопический эндометрий также подвержены воздействию стероидных гормонов, как и эутопический эндометрий, и претерпевают те же циклические изменения [1]. Вследствие этого направленность действия медикаментозной терапии ориентирована на местное и системное снижение уровня эстрогенов в крови, восстановление резистентности рецепторов прогестерона. Идеальный гормональный препарат для лечения эндометриоза должен устранять тазовую боль, не вызывая гипоестрогенное состояние, при этом сохраняя и повышая фертильность, не иметь побочных воздействий на организм, применяться длительное время с хорошей переносимостью и быть недорогим.

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

Гормональное лечение может использоваться в качестве эмпирической терапии пациенток с симптомами, характерными для эндометриоза, а также в качестве адъювантной терапии после хирургического вмешательства для профилактики рецидива.

К применяемым внутрь гестагенам относятся медроксипрогестерона ацетат, норэтистерона ацетат, дидрогестерон и диеногест. Помимо этого, ряд гестагенов для лечения эндометриоза могут вводиться в организм женщины внутримышечно, подкожно или внутриматочно [2]. Преимуществами лечения с помощью содержащей левоноргестрел ВМС являются отсутствие необходимости в ежедневном приеме таблеток и контрацептивное действие спирали.

Среди основных недостатков терапии агонистами Гн-РГ следует отметить снижение минеральной плотности

костной ткани, тяжелые вегетативные реакции в виде «приливов», которые требуют дополнительной заместительной терапии эстрогенами, и высокую стоимость препаратов.

Достаточной эффективностью в купировании симптомов, связанных с эндометриозом, обладает антагонист Гн-РГ элаголикс, который применяется внутрь ежедневно в дозировке от 150 до 400 мг [3, 4]. Это действие препарата обеспечивается дозозависимым выраженным снижением уровня эстрогенов в крови, что почти у каждой второй пациентки может вызывать «приливы». Элаголикс также способствует снижению минеральной плотности костной ткани [5, 6]. К сожалению, в Российской Федерации этот препарат пока не прошел государственную регистрацию.

В Российской Федерации зарегистрированы только 2 пероральных гестагена для лечения эндометриоза – диеногест и дидрогестерон [7]. В США Food and Drug Administration одобрила для лечения эндометриоза тоже только 2 гестагена – норэтиндрона ацетат и депонированный медроксипрогестерона ацетат.

В систематическом обзоре 128 статей, посвященных медикаментозному лечению гистологически верифицированного эндометриоза после хирургического лечения, в качестве лекарственных препаратов первой линии терапии указаны гестагены и комбинированные оральные контрацептивы [8].

Однако в своем систематическом обзоре французские исследователи рекомендуют в качестве первой линии терапии эндометриоза комбинированные оральные контрацептивы и содержащую левоноргестрел ВМС (уровень доказательности В) [9]. Ко второй линии терапии они относят дезогестрел, имплантаты с этоноргестрелом, агонисты Гн-РГ и диеногест (уровень доказательности С). При лечении агонистами Гн-РГ авторы рекомендуют дополнительную поддерживающую терапию эстрогенами (уровень доказательности В). Для предотвращения рецидива болевого синдрома после хирургического лечения устанавливается содержащая левоноргестрел ВМС или назначаются КОК (уровень доказательности В).

По мнению отечественных ученых [10], препаратом выбора для лечения женщин с хроническим болевым синдромом при наружном генитальном эндометриозе (НГЭ) является диеногест 2 мг (Зафрилл[®]), зарегистрированный в России в 2019 г.

Как и натуральный прогестерон, Зафрилл[®] демонстрирует преимущественно периферический гестагенный эффект в отличие от других синтетических гестагенов. Его способность вызывать секреторную трансформацию эндометрия выше, чем у других прогестагенов (медроксипрогестерона, левоноргестрела, норэтистерона, дроспиренона). Зафрилл[®] обладает выраженным антиэстрогенным действием на эндометрий, нормализует иммунологические показатели в перитонеальной жидкости: уменьшает количество мононуклеаров в перитонеальной жидкости, усиливает их естественную киллерную активность, снижает продуцирование брюшинными макрофагами интерлейкина-1 β . Эффективность 2 мг диеногеста при ежедневном приеме в течение 24 нед. сравнима с эффек-

тивностью традиционной схемы применения даназола или агонистов гонадотропин-рилизинг гормона. Однако в отношении безопасности и переносимости терапия диеногестом имеет явные преимущества: меньшее количество побочных эффектов, чем в большинстве известных терапевтических схем.

Этот препарат также эффективен при бесплодии, ассоциированном с эндометриозом [11]. В рандомизированное открытое многоцентровое исследование Н.В. Артымук и соавт. было включено 150 больных с гистологически подтвержденным эндометриозом и бесплодием, которые после хирургического лечения были разделены на 2 группы: получавшие агонисты ГнРГ (бусерелин или диферелин) в течение 3 мес. и получавшие диеногест 2 мг в течение 6 мес. В результате проведенного лечения частота наступления спонтанной беременности в обеих группах статистически не различалась ($p = 0,870$).

По результатам проведенного метаанализа данных, касающихся эффективности лечения болевого синдрома при эндометриозе, наиболее выраженное снижение боли отмечалось при приеме диеногеста в сравнении с даназолом, медроксипрогестероном и гозерелином [12].

Высокая эффективность диеногеста обеспечивается не только его супрессивным действием на эндометриоидные гетеротопии, но и противовоспалительным влиянием на ткани, окружающие очаг эндометриоза, путем воздействия на синтез простагландинов, провоспалительных цитокинов, тканевых факторов роста и сигнальных киназ [13].

Проблема хронической тазовой боли при НГЭ является чрезвычайно сложной, а ее решение находится на стыке нескольких специальностей: гинекологии, неврологии, хирургии, психологии. Синдром хронической тазовой боли при эндометриозе имеет смешанный патогенетический механизм развития, включающий как местную воспалительную реакцию, так и формирование синдрома центральной сенситизации [14]. В исследовании Д.Е. Кузнецовой и соавт. при изучении результатов лечения 105 пациенток с НГЭ было выявлено, что для купирования болевого синдрома помимо приема диеногеста 2 мг необходимо дополнительное назначение препаратов центрального действия – габапентина и amitриптилина, которые способствуют снижению восприятия инвертированной болевой импульсации и улучшению параметров вегетативного гомеостаза.

Интенсивность болевого синдрома при НГЭ имеет прямую корреляционную зависимость от степени распространения заболевания. Применение гестагена в качестве единственного лекарственного средства после хирургического лечения эндометриоза обеспечивает значительное уменьшение болевых ощущений, воздействуя не только на рецепторы прогестерона, но и на другие стероидные рецепторы: эстрогеновые, андрогеновые, глюкокортикоидные [15]. А прием в послеоперационном периоде в дополнение к диеногесту нестероидных противовоспалительных препаратов и трициклических антидепрессантов достоверно снижает выраженность болевого синдрома по сравнению с монотерапией диеногестом [16].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Частота рецидива НГЭ после оперативного лечения в течение 3 лет может быть 22%. Факторами риска рецидива заболевания являются: интенсивная ациклическая тазовая боль, наличие операций по поводу эндометриоза в анамнезе, бесплодие, стимуляция овуляции гормональными препаратами в рамках проведения программы ВРТ, 3–4 степень распространения заболевания, выраженный спаечный процесс в малом тазу, инфильтративные формы эндометриоза, большие размеры эндометриоидных кист, двустороннее поражение яичников. Наибольшая эффективность профилактики рецидива НГЭ обеспечивается приемом диеногеста 2 мг в течение 6–9 мес. [17].

Применение диеногеста в дозе 2 мг в послеоперационном лечении больных с тяжелыми формами связанного с эндометриозом бесплодия позволяет увеличить шансы наступления спонтанной беременности, уменьшить проявления болевого синдрома и снизить частоту рецидивов заболевания [18, 19].

В проспективном рандомизированном исследовании 62 больных НГЭ, подвергшихся хирургическому лечению, были изучены в сравнительном аспекте эффективность и переносимость диеногеста 2 мг в течение 6 мес. и агониста Гн-РГ в течение 3 мес. [20]. Проводилась оценка первичного исхода (частота наступления беременности) и вторичного исхода (интенсивность болевого синдрома, диспареунии, дисменореи, а также побочных эффектов терапии). Авторы установили, что диеногест и агонисты Гн-РГ обладают одинаковой эффективностью в отношении купирования связанных с эндометриозом симптомов, при этом после приема диеногеста была отмечена значительно меньшая частота неразвивающихся беременностей (5% против 11,9% в группе с агонистами Гн-РГ).

В дополнение к этому назначение диеногеста 2 мг в течение 6 мес. после удаления эндометриоидных кист яичников и иссечения очагов эндометриоза брюшины способствует снижению тазовой боли в 2 раза, выраженности диспареунии – в 3,5 раза [21]. Следует отметить, что восстановление нормального менструального цикла через 1,5–2 мес. после терапии диеногестом отмечается у 94% больных, а из побочных эффектов препарата преобладает снижение либидо в 3% наблюдений.

В рандомизированном двойном слепом исследовании 220 пациенток с эндометриозом в китайской популяции была констатирована высокая эффективность диеногеста в купировании связанного с эндометриозом болевого синдрома при отсутствии негативного воздействия на минеральную плотность костной ткани [22]. Схожие данные были получены в плацебо-контролируемом рандомизированном двойном слепом исследовании эффективности диеногеста 2 мг в течение 6 мес. у 255 больных эндометриозом в Китае [23].

В научной литературе неоднократно отмечалось, что частота рецидивов эндометриоза с возвращением клинической симптоматики в полном объеме после проведенного хирургического лечения значительно выше у

пациенток, не получавших противорецидивное гормональное лечение [24].

В настоящее время считается, что различия в клиническом ответе на гормональное лечение объясняются различной концентрацией нервных волокон в эндометриоидных гетеротопиях или окружающих их тканях, особенностями местной чувствительности и центральной сенситизации, преобладанием того или иного симптома – дисменореи или диспареунии, а также психосоциальными факторами [25, 26].

Уменьшение частоты рецидивов эндометриоза не имеет различий при использовании как диеногеста, так и агонистов гонадотропин-рилизинг гормона, однако тяжесть побочных эффектов была более выражена у пациенток, получавших агонисты [18].

Длительный прием диеногеста 2 мг обеспечивает значительное улучшение качества жизни больных с верифицированным диагнозом «эндометриоз», способствует достижению длительной ремиссии заболевания [27–32], уменьшению проявлений болевого синдрома и диспареунии [33–35]. Этот эффект обеспечивается выраженным антипролиферативным действием препарата, устраняющего основные симптомы эндометриоза. В дополнение к этому, по данным В.Е. Балан и соавт., длительный прием диеногеста 2 мг более 1 года практически не приводит к снижению минеральной плотности костной ткани, что было изучено с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника и шейки бедра [36].

Однако в исследовании корейских ученых было выявлено негативное влияние диеногеста на минеральную плотность костной ткани больных эндометриозом после хирургического лечения, получавших препарат длительное время [37]. При этом максимальное снижение минеральной плотности, определявшейся по той же методике, как и в работе отечественных исследователей, отмечалось в первые 6 мес. приема диеногеста.

Длительный прием диеногеста демонстрирует свою высокую эффективность даже при лечении распространенного инфильтративного эндометриоза с поражением кишечной трубки – колоректального эндометриоза, обеспечивая уменьшение объема эндометриоидного инфильтрата, снижение болей, устранение кишечной симптоматики (запоров, диареи, кишечной колики) и повышение качества жизни [38].

По данным проспективного когортного исследования в рамках рутинной клинической практики, проведенного в 36 медицинских центрах стран Юго-Восточной Азии (Таиланд, Индонезия, Республика Корея, Малайзия, Филиппины и Сингапур), было выявлено значительное повышение качества жизни больных эндометриозом, получавших диеногест, и достоверное ослабление или исчезновение тазовой боли [39].

На основании анализа результатов лечения 37 больных эндометриозом, у которых непрерывно применялся диеногест 2 мг в течение 5 лет, было отмечено достоверное уменьшение выраженности болевого синдрома, снижение частоты повторных хирургических вмешательств

по поводу рецидива заболевания [35]. Из побочных эффектов преобладали эпизоды угнетения настроения и редко – крайне скудные ациклические кровяные выделения из половых путей.

В отечественной литературе имеется описание нескольких случаев приема диеногеста 2 мг в течение 6 лет больными аденомиозом с хорошим клиническим эффектом, без выраженных побочных реакций [40]. В поддержку длительного применения диеногеста (Зафрилл®) для устранения хронической тазовой боли у больных аденомиозом высказываются и другие отечественные ученые [41].

На основании систематического анализа данных литературы было отмечено, что уменьшение болевого синдрома при лечении больных аденомиозом достигается при использовании содержащей левоноргестрел ВМС и диеногеста [42]. В систематическом обзоре и метаанализе проспективных исследований, проведенном А.М. Abbas et al., были убедительно показаны высокая эффективность и безопасность применения содержащей левоноргестрел ВМС при медикаментозном лечении больных аденомиозом. Авторы также отметили уменьшение или полное исчезновение клинических симптомов заболевания, уменьшение объема матки и толщины эндометрия, улучшение лабораторных показателей – нормализацию уровня гемоглобина [43].

По данным недавно опубликованного метаанализа 10 тщательно отобранных статей, проведенного А. Zakhari et al., убедительно доказано, что прием диеногеста значительно снижает риск рецидива эндометриоза у больных после проведения хирургического лечения (1184 больные) в сравнении с пациентками, не получавшими гормональную терапию (846 пациенток) [44].

На основании большого количества клинических наблюдений в исследовании М.И. Ярмолинской и соавт. было установлено, что длительное применение диеногеста 2 мг в течение 10–37 мес. после хирургического лечения НГЭ является эффективным, в т.ч. у больных с распространенной формой заболевания, рецидивирующим характером его течения и, что особенно важно, у пациенток со сниженным овариальным резервом, планирующих беременность [45]. Так, на фоне 6-месячного курса лечения диеногестом было отмечено достоверное уменьшение болевого синдрома: выраженность дисменореи снизилась в 4,4 раза, диспареунии – в 2 раза, тазовой боли – в 2,5 раза, дизурии – в 3 раза, дисхезии – в 3,4 раза. После длительной терапии диеногестом беременность наступила у 33,8% женщин, страдавших бесплодием: в естественном цикле – у 41,5%, в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий – у 58,5%.

Ряд исследователей, проводивших сравнительное изучение эффективности диеногеста и гозерелина при синдроме хронических тазовых болей, вызванных эндометриозом, установили их одинаковую результативность. Также было отмечено улучшение самочувствия больных, их настроения, активности, качества жизни, снижение уровня тревожно-депрессивных состояний при дополнительном применении психотерапии [10].

По результатам метаанализа литературных источников, проведенного A. Samy et al., прием диеногеста, комбинированных оральных контрацептивов и элаголикса (антагониста Гн-РГ) в течение 3 мес. обеспечивает значительное снижение болевого синдрома, в то время как через 6 мес. лечения наибольший эффект в снижении боли обеспечивается агонистами Гн-РГ, содержащей левоноргестрел ВМС и диеногестом [46]. Однако необходимо отметить, что, по мнению R.F. Casper, применение комбинированных оральных контрацептивов при лечении эндометриоза является «off-label» терапией [47].

Большую проблему представляет лечение больных эндометриозом кистами яичников на фоне бесплодия и исходно сниженного овариального резерва. Известно, что энуклеация эндометриозной кисты или резекция яичника приводят к еще большему уменьшению числа примордиальных фолликулов, что требует бережного, дифференцированного подхода к лечению этого контингента больных [48].

В исследовании S. Angioni et al. было проведено изучение результатов лечения 81 пациентки с эндометриозом кистами яичников, 40 из которых получали диеногест 2 мг, а 41 – комбинированные оральные контрацептивы [49]. В обеих группах больных было одинаковое по степени уменьшение болевых ощущений, однако в группе, получавшей диеногест, отмечено более выраженное уменьшение диаметра эндометриозных кист ($p < 0,001$). Данный подход позволил в ряде случаев избежать хирургического вмешательства.

Схожие результаты были получены A. Xholli et al. [50], а также Jae Hoon Lee et al., изучавшими эффективность лечения больных с рецидивом эндометриозных кист яичника с помощью диеногеста 2 мг в течение более 6 мес. [51].

На основании систематического обзора и проведенного метаанализа 7 рандомизированных контролируемых исследований и 17 когортных Wattanayingcharoenchai et al. установили, что наиболее эффективной профилактикой рецидива эндометриозных кист после хирургического лечения является совместное применение агонистов Гн-РГ и содержащей левоноргестрел ВМС, следующая по эффективности терапия представлена принимаемыми в непрерывном режиме КОК, далее следуют только агонисты Гн-РГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить, что обилие разных лечебных подходов и схем лекарственной терапии больных эндометриозом лишь раз свидетельствует о значимости этой патологии в структуре гинекологической заболеваемости. Имеющиеся в арсенале гинеколога медикаменты не излечивают от эндометриоза, а лишь временно устраняют или ослабляют клиническую симптоматику заболевания. Следовательно, использование дорогостоящих препаратов целесообразно у больных эндометриозом при непереносимости или отсутствии эффекта от лекарств первой линии терапии.

Установлено, что курсовое применение диеногеста 2 мг значительно снижает риск рецидива эндометриоза у больных после проведения хирургического лечения в сравнении с пациентками, не получавшими гормональную терапию. Кроме того, в ряде случаев применение диеногеста позволяет избежать хирургического вмешательства, обеспечивает наиболее выраженное снижение болевого синдрома в сравнении с даназолом, медроксипрогестероном и гозерелином.

Этот препарат также эффективен при бесплодии, ассоциированном с эндометриозом.

Высокая эффективность препарата Зафрилл® обеспечивается не только его супрессивным действием на эндометриозные гетеротопии, но и противовоспалительным влиянием на ткани, окружающие очаг эндометриоза, путем воздействия на синтез простагландинов, провоспалительных цитокинов, тканевых факторов роста и сигнальных киназ.

Длительный прием диеногеста также демонстрирует свою высокую эффективность даже при лечении распространенного инфильтративного эндометриоза с поражением кишечной трубки – колоректального эндометриоза, обеспечивая уменьшение объема эндометриозного инфильтрата, снижение болей, устранение кишечной симптоматики (запоров, диареи, кишечной колики) и повышение качества жизни.

Применение гестагена в качестве единственного лекарственного средства при НГЭ после хирургического лечения обеспечивает значительное уменьшение болевых ощущений.

Наибольшая эффективность профилактики рецидива НГЭ обеспечивается приемом диеногеста 2 мг в течение 6–9 мес.

Назначение диеногеста в дозе 2 мг в послеоперационном лечении больных с тяжелыми формами связанного с эндометриозом бесплодия позволяет увеличить шансы наступления спонтанной беременности, уменьшить проявления болевого синдрома и снизить частоту рецидивов заболевания.

Таким образом, длительный прием диеногеста 2 мг обеспечивает значительное улучшение качества жизни больных с верифицированным диагнозом «эндометриоз», способствует достижению длительной ремиссии заболевания, уменьшению проявлений болевого синдрома и диспареунии.

У каждой пациентки, безусловно, план лечения должен составляться в зависимости от большого числа известных и вышеприведенных факторов и быть строго индивидуальным.

Следует также подчеркнуть, что для снижения частоты прогрессирования эндометриоза и особенно его тяжелых инфильтративных форм большое значение имеет проведение реабилитации после различных гинекологических вмешательств.



Поступила / Received 31.08.2020
Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2020
Принята в печать / Accepted 18.09.2020

- Tosti C., Biscione A., Morgante G., Bifulco G., Luisi S., Petraglia F. Hormonal therapy for endometriosis: from molecular research to bedside. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;209:61–66. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.05.032.
- Vercellini P., Buggio L., Frattaruolo M.P., Borghi A., Dridi D., Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;51:68–91. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015.
- Perricos A., Wenzl R. Efficacy of elagolix in the treatment of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(13):1391–1397. doi: 10.1080/14656566.2017.1359258.
- Taylor H.S., Dun E.C., Chwalisz K. Clinical evaluation of the oral gonadotropin-releasing antagonist elagolix for the management of endometriosis-associated pain. *Pain Manag.* 2019;9(5):497–515. doi: 10.2217/pmt-2019-0010.
- Taylor H.S. Use of Elagolix in Gynaecology. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(7):931–934. doi: 10.1016/j.jogc.2018.01.004.
- Vercellini P., Viganò P., Barbara G., Buggio L., Somigliana E. Elagolix for endometriosis: all that glitters is not gold. *Hum Reprod.* 2019;34(2):193–199. doi: 10.1093/humrep/dey368.
- Дубровина С.О., Берлиман Ю.Д. Гестагены в терапии эндометриоза. *Акушерство и гинекология.* 2018;5(5):150–154. doi: 10.18565/aig.2018.5.150-155.
- Jeng Ch.-J., Chuang L., Shen J. A comparison of progestogens or oral contraceptives and gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(6):767–773. doi: 10.1517/14656566.2014.888414.
- Sauvan M., Chabbert-Buffet N., Canis M., Collinet P., Fritel X., Geoffron S. et al. Medical treatment for the management of painful endometriosis without infertility: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018;46(3):267–272. doi: 10.1016/j.gofs.2018.02.028.
- Адамян Л.В., Гарданова Ж.Р., Яроцкая Е.Л., Овакимян А.С., Козаченко И.Ф. Эффективность комплексного подхода к лечению болевого синдрома и психоэмоциональных нарушений у женщин с наружным генитальным эндометриозом. *Проблемы репродукции.* 2016;22(2):85–93. doi: 10.17116/repro201622285-93.
- Артымук Н.В., Данилова Л.Н., Тачкова О.А. Возможности комбинированного подхода к лечению эндометриоз-ассоциированного бесплодия. *Акушерство и гинекология.* 2019;10(1):148–156. doi: 10.18565/aig.2019.10.148-156.
- García Uranga-Romano J., Hernández-Valencia M., Zárate A., Basavilazo-Rodríguez M.A. Dienogest usefulness in pelvic pain due to endometriosis. A meta-analysis of its effectiveness. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017;55(4):452–455. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28591499>.
- Grandi G., Mueller M., Bersinger N.A., Cagnacci A., Volpe A., McKinnon B. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflamm Res.* 2016;65(3):183–192. doi: 10.1007/s00011-015-0909-7.
- Кузнецова Д.Е., Макаренко Т.А., Прокопенко С.В. Лечение хронической тазовой боли у пациенток с тяжелыми формами наружного генитального эндометриоза. *Фарматека.* 2019;26(13):53–57. doi: 10.18565/pharmateca.2019.13.53-56.
- Barra F., Scala C., Ferrero S. Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(4):399–415. doi: 10.1080/17425255.2018.1461840.
- Ласкевич А.В., Адамян Л.В., Сонова М.М., Шаров М.Н., Яроцкая Е.Л., Оганесян Т.Т., Логинова О.Н., Куприянова В.А. Комплексное лечение хронической тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе. *Проблемы репродукции.* 2017;23(6):83–89. doi: 10.17116/repro201723683-89.
- Борисова А.В., Козаченко А.В., Франкевич В.Е., Чаговец В.В., Кононихин А.С., Стародубцева Н.Л., Коган Е.А., Адамян Л.В. Факторы риска развития рецидива наружного генитального эндометриоза после оперативного лечения: проспективное когортное исследование. *Медицинский совет.* 2018;7(7):32–38. doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-32-38.
- Артымук Н.В., Данилова Л.Н., Червов В.О., Рыбников С.В., Тачкова О.А. Эффективность комбинированного лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриозом. *Фарматека.* 2017;12(2):56–61. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/35214>.
- Охалкин М.Б., Заболотнов В.С., Шепелева К.В. Комбинированный подход к лечению больных с тяжелыми формами эндометриоз-ассоциированного бесплодия. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2017;17(3):90–96. doi: 10.17116/rosakush201717390-96.
- Артымук Н.В., Данилова Л.Н., Червов О.В., Рыбников С.В., Тачкова О.А., Черняева В.И. Сравнительная оценка комбинированного лечения пациенток, страдающих эндометриозом и бесплодием, с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона и диеногеста. *Проблемы репродукции.* 2017;23(2):61–65. doi: 10.17116/repro201723261-65.
- Доброхотова Ю.Э., Калиматова Д.М., Ильина И.Ю. Вопросы послеоперационного ведения пациенток с эндометриозом. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2020;14(2):182–191. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.099.
- Yu Q., Zhang S., Li H., Wang P., Zvolanek M., Ren X. et al. Dienogest for Treatment of Endometriosis in Women: A 28-Week, Open-Label, Extension Study. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(2):170–177. doi: 10.1089/jwh.2018.7084.
- Lang J., Yu Q., Zhang S., Li H., Gude K., von Ludwig C., Ren X., Dong L. Dienogest for Treatment of Endometriosis in Chinese Women: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Phase 3 Study. *J Womens Health (Larchmt).* 2018;27(2):148–155. doi: 10.1089/jwh.2017.6399.
- Koga K., Takamura M., Fujii T., Osuga Y. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis. *Fertil Steril.* 2015;104(4):793–801. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.026.
- Morotti M., Vincent K., Brawn J., Zondervan K.T., Becker C.M. Peripherical changes in endometriosis-associated pain. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):717–736. doi: 10.1093/humupd/dmu021.
- Vercellini P., Buggio L., Berlanda N., Barbara G., Somigliana E., Bosari S. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril.* 2016;106(7):1552–1571. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.022.
- Балан В.Е., Орлова С.А., Титченко Ю.П., Белая Ю.М., Будыкина Т.С. Безопасность длительного применения диеногеста (Визанна) при эндометриозе. *Медицинский алфавит.* 2017;1(3):12–15. Режим доступа: https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/25?locale=ru_RU.
- Калинкина О.Б., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Аравина О.Р., Балдина О.А., Арчибасова О.В., Ерещенко А.А. Длительное применение диеногеста для лечения эндометриоза. *Аспирантский вестник Поволжья.* 2017;17(1–2):18–23. doi: 10.17816/2072-2354.2017.0.1-2.18-23.
- Лисовская Е.В., Чупрынин В.Д. Оценка эффективности противорецидивной терапии диеногестом после оперативного лечения женщин с колоректальным эндометриозом. *Медицинский совет.* 2018;13(3):57–60. doi: 10.21518/2079-701X-2018-13-57-60.
- Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Возможности и перспективы консервативной терапии эндометриоза как хронического прогрессирующего заболевания (обзор литературы). *Гинекология.* 2020;22(1):14–18. doi: 10.26442/20795696.2020.1.200045.
- Bedaiwy M., Allaire C., Alfara S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. *Fertil Steril.* 2017;107(3):537–548. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.024.
- Lee S.R., Yi K.W., Song J.Y., Seo S.K., Lee D.Y., Cho S., Kim S.H. Efficacy and Safety of Long-Term Use of Dienogest in Women With Ovarian Endometrioma. *Reprod Sci.* 2018;25(3):341–346. doi: 10.1177/1933719117725820.
- Волков В.Г., Малых Н.Е. Эффективность и безопасность длительного применения диеногеста у женщин с глубоким инфильтративным эндометриозом. *ПМЖ. Мать и дитя.* 2019;2(3):226–230. doi: 10.32364/2618-8430-2019-2-3-226-230.
- Хилькевич Е.Г., Лисицына О.И. Современные аспекты лечения эндометриоза. Применение диеногеста. *Медицинский совет.* 2017;13(3):54–56. doi: 10.21518/2079-701X-2017-13-54-56.
- Römer T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(4):747–753. doi: 10.1007/s00404-018-4864-8.
- Балан В.Е., Орлова С.А., Кузнецов С.Ю., Григорьева Д.В., Лазарева И.Н. Влияние лечения эндометриоза диеногестом в течение года на минеральную плотность костной ткани. *Проблемы репродукции.* 2017;23(6):66–70. doi: 10.17116/repro201723666-70.
- Seo J.W., Lee D.Y., Yoon B.K., Choi D. Effects of long-term postoperative dienogest use for treatment of endometriosis on bone mineral density. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;212:9–12. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.03.011.
- Barra F., Scala C., Leone Roberti Maggiore U., Ferrero S. Long-Term Administration of Dienogest for the Treatment of Pain and Intestinal Symptoms in Patients with Rectosigmoid Endometriosis. *J Clin Med.* 2020;9(1):154. doi: 10.3390/jcm9010154.
- Techaraisak K., Hestiantoro A., Ruy S., Banal-Silao M.J., Kim M.R., Seong S.J. et al. Effectiveness of dienogest in improving quality of life in Asian women with endometriosis (ENVISeN): interim results from a prospective cohort study under real-life clinical practice. *BMC Womens Health.* 2019;19(1):68. doi: 10.1186/s12905-019-0758-6.
- Олина А.А., Метелева Т.А. Опыт длительного применения диеногеста в терапии эндометриоза. *Акушерство и гинекология.* 2018;7(7):97–102. doi: 10.18565/aig.2018.7.97-102.
- Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Семенов П.А. Тазовая боль и аденомиоз – опасный тандем. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020;19(3):110–116. doi: 10.20953/1726-1678-2020-3-110-116.
- Benetti-Pinto C.L., Mira T.A.A., Yela D.A., Teatin-Juliano C.R., Brito L.G.O. Pharmacological treatment for symptomatic adenomyosis: a systematic review. *Rev Bras Gynecol Obstet.* 2019;41(9):564–574. doi: 10.1055/s-0039-1695737.
- Abbas A.M., Samy A., Atwa K., Ghoneim H.M., Lotfy M., Mohammed H. S. et al. The role of levonorgestrel intra-uterine system in the management of adenomyosis: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(5):571–581. doi: 10.1111/aogs.13798.
- Zakhari A., Edwards D., Ryu M., Matelski J.J., Bougie O., Murji A. Dienogest and the Risk of Endometriosis Recurrence Following Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020. doi: 10.1016/j.jmig.2020.05.007.
- Ярмолинская М.И., Флорова М.С. Возможности терапии диеногестом 2 мг у больных наружным генитальным эндометриозом. *Проблемы репродукции.* 2017;23(1):70–79. doi: 10.17116/repro201723170-79.

46. Samy A., Taher A., Sileem S.A., Abdelhakim A.M., Fathi M., Haggag H. et al. Medical therapy options for endometriosis related pain, which is better? A systemic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101798.
 47. Casper R.F. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril*. 2017;107(3):535–536. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.003.
 48. Филиппова Е.С., Козаченко И.Ф., Адамян Л.В., Дементьева В.О. Влияние хирургического лечения эндометриозных кист яичников на состояние овариального резерва у женщин репродуктивного возраста. *Проблемы репродукции*. 2018;24(4):71–80. doi: 10.17116/rep20182404171.
 49. Angioni S., Pontis A., Malune M.E., Cela V., Luisi S., Litta P. et al. Is dienogest the best medical treatment for ovarian endometriomas? Results of a multicentric case control study. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(1):84–86. doi: 10.1080/09513590.2019.1640674.
 50. Xholli A., Filip G., Previtera F., Cagnacci A. Modification of endometrioma size during hormone therapy containing dienogest. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(6):545–549. doi: 10.1080/09513590.2019.1703942.
 51. Lee J.H., Song J.Y., Yi K.W., Lee S.R., Lee D.Y., Shin J.H. et al. Effectiveness of dienogest for treatment of recurrent endometriosis: a multicenter data. *Reprod Sci*. 2018;25(10):1515–1522. doi: 10.1177/1933719118779733.
-
- ## References
1. Tosti C., Biscione A., Morgante G., Bifulco G., Luisi S., Petraglia F. Hormonal therapy for endometriosis: from molecular research to bedside. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;209:61–66. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.05.032.
 2. Vercellini P., Buggio L., Frattaruolo M.P., Borghi A., Drudi D., Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:68–91. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015.
 3. Perricos A., Wenzl R. Efficacy of elagolix in the treatment of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(13):1391–1397. doi: 10.1080/14656566.2017.1359258.
 4. Taylor H.S., Dun E.C., Chwalisz K. Clinical evaluation of the oral gonadotropin-releasing antagonist elagolix for the management of endometriosis-associated pain. *Pain Manag*. 2019;9(5):497–515. doi: 10.2217/pmt-2019-0010.
 5. Taylor H.S. Use of Elagolix in Gynaecology. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(7):931–934. doi: 10.1016/j.jogc.2018.01.004.
 6. Vercellini P., Viganò P., Barbara G., Buggio L., Somigliana E. Elagolix for endometriosis: all that glitters is not gold. *Hum Reprod*. 2019;34(2):193–199. doi: 10.1093/humrep/dey368.
 7. Dubrovina S.O., Berlim Y.D. Gestagens in the therapy of endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;5(5):150–155. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.5.150-155.
 8. Jeng Ch.-J., Chuang L., Shen J. A comparison of progestogens or oral contraceptives and gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(6):767–773. doi: 10.1517/14656566.2014.888414.
 9. Sauvan M., Chabbert-Buffet N., Canis M., Collinet P., Fritel X., Geoffron S. et al. Medical treatment for the management of painful endometriosis without infertility: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018;46(3):267–272. doi: 10.1016/j.gofs.2018.02.028.
 10. Adamyan L.V., Gardanova Zh.R., Yarotskaya E.L., Ovakiyan A.S., Kozachenko I.F. The efficiency of chronic pain syndrome and psychological disorders treatment in women with external genital endometriosis. *Problemy reproduktivii = Russian Journal of Human Reproduction*. (In Russ.) 2016;22(2):85–93. doi: 10.17116/rep201622285-93.
 11. Artyuk N.V., Danilova L.N., Tachkova O.A. Possibilities of a combined approach to treating endometriosis-associated infertility. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2019;10(10):148–156. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2019.10.148-156.
 12. García Uranga-Romano J., Hernández-Valencia M., Zárate A., Basavilvazo-Rodríguez M.A. Dienogest usefulness in pelvic pain due to endometriosis. A meta-analysis of its effectiveness. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(4):452–455. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28591499>.
 13. Grandi G., Mueller M., Bersinger N.A., Cagnacci A., Volpe A., McKinnon B. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflamm Res*. 2016;65(3):183–192. doi: 10.1007/s00011-015-0909-7.
 14. Kuznetsova D.E., Makarenko T.A., Prokopenko S.V. Treatment of chronic pelvic pain in patients with severe external genital endometriosis. *Farmateka*. 2019;26(13):53–57. (In Russ.) doi: 10.18565/pharmateka.2019.13.53-56.
 15. Barra F., Scala C., Ferrero S. Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(4):399–415. doi: 10.1080/17425255.2018.1461840.
 16. Laskevich A.V., Adamyan L.V., Sonova M.M., Sharov M.N., Yarotskaya E.L., Oganetsyan T.T., Loginova O.N., Kupriyanova V.A. Complex treatment of chronic pelvic pain at external genital endometriosis. *Problemy reproduktivii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(6):83–89. (In Russ.) doi: 10.17116/rep201723683-89.
 17. Borisova A.V., Kozachenko A.V., Frankevich V.E., Chagovets V.V., Kononokhin A.S., Starodubtseva N.L., Kogan E.A., Adamyan L.V. Risk factors for recurrence of external genital endometriosis after surgical treatment: prospective cohort study. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;7(7):32–38. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-32-38.
 18. Artyuk N.V., Danilova L.N., Chervov V.O., Rybnikov S.V., Tachkova O.A. Efficacy of combined treatment of infertility associated with endometriosis. *Farmateka*. 2017;12(5):56–61. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/35214>.
 19. Okhapkin M.B., Zabolotnov V.S., Shepeleva K.V. A combined approach to treating patients with severe forms of endometriosis-associated infertility. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2017;17(3):90–96. (In Russ.) doi: 10.17116/rosakush201717390-96.
 20. Artyuk N.V., Danilova L.N., Chervov V.O., Rybnikov S.V., Tachkova O.A., Chernyayeva V.I. Comparison of the gonadotropin-releasing hormone agonist and dienogest in the combined treatment of infertile patients with endometriosis. *Problemy reproduktivii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(2):61–65. (In Russ.) doi: 10.17116/rep201723261-65.
 21. Dobrokhotova J.E., Kalimatova D.M., Ilyina I.Yu. Postoperative management of patients with endometriosis. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivaya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(2):182–191. (In Russ.) doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.099.
 22. Yu Q., Zhang S., Li H., Wang P., Zvolanek M., Ren X. et al. Dienogest for Treatment of Endometriosis in Women: A 28-Week, Open-Label, Extension Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019;28(2):170–177. doi: 10.1089/jwh.2018.7084.
 23. Lang J., Yu Q., Zhang S., Li H., Gude K., von Ludwig C., Ren X., Dong L. Dienogest for Treatment of Endometriosis in Chinese Women: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Phase 3 Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(2):148–155. doi: 10.1089/jwh.2017.6399.
 24. Koga K., Takamura M., Fujii T., Osuga Y. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis. *Fertil Steril*. 2015;104(4):793–801. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.026.
 25. Morotti M., Vincent K., Brawn J., Zondervan K.T., Becker C.M. Peripheral changes in endometriosis-associated pain. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):717–736. doi: 10.1093/humupd/dmu021.
 26. Vercellini P., Buggio L., Berlanda N., Barbara G., Somigliana E., Bosari S. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1552–1571. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.022.
 27. Balan V.E., Orlova S.A., Titchenko Yu.P., Belaya Yu.M., Budykina T.S. Safety of prolonged use of dienogest (Visanne) with endometriosis. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2017;1(3):12–15. (In Russ.) Available at: <https://www.med-alphabet.com/jour/article/view/25>.
 28. Kalinkina O.B., Tezikov Y.V., Lipatov I.S., Aravina O.R., Baldina O.A., Archibasova O.V., Ereshchenko A.A. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *Aspirantskiy Vestnik Povolzh'ya = Postgraduate Bulletin of the Volga Region*. 2017;17(1–2):18–23. (In Russ.) doi: 10.17816/2072-2354.2017.0.1-2.18-23.
 29. Lisovskaya E.V., Chuprynin V.D. Assessment of Efficiency of Anti-Relapse Therapy with Dienogest after Surgery Treatment of Women with Colorectal Endometriosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;13(5):57–60. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-13-57-60.
 30. Pestrikova T.Y., Yurasova E.A., Yurasov I.V. Possibilities and prospects of conservative therapy for endometriosis, as a chronic progressing disease (review of literature). *Ginekologiya = Gynecology*. 2020;22(1):14–18. (In Russ.) doi: 10.26442/20795696.2020.1.200045.
 31. Bedaiwy M., Allaire C., Alfara S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. *Fertil Steril*. 2017;107(3):537–548. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.024.
 32. Lee S.R., Yi K.W., Song J.Y., Seo S.K., Lee D.Y., Cho S., Kim S.H. Efficacy and Safety of Long-Term Use of Dienogest in Women With Ovarian Endometrioma. *Reprod Sci*. 2018;25(3):341–346. doi: 10.1177/1933719117725820.
 33. Volkov V.G., Malykh N.E. Efficacy and safety of long-term administration of dienogest for deep infiltrative endometriosis. *RMZH. Mat i ditya = Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(3):226–230. (In Russ.) doi: 10.32364/2618-8430-2019-2-3-226-230.
 34. Khilkevich E.G., Lisitsyna O.I. Modern aspects of endometriosis treatment. Use of dienogest. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;13(5):54–56. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-13-54-56.
 35. Römer T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(4):747–753. doi: 10.1007/s00404-018-4864-8.
 36. Balan V.E., Orlova S.A., Kuznetsov S.U., Grigoreva D.V., Lazareva I.N. Effects of dienogest on bone mineral density during the year of endometriosis treatment. *Problemy reproduktivii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(6):66–70. (In Russ.) doi: 10.17116/rep201723666-70.

37. Seo J.W., Lee D.Y., Yoon B.K., Choi D. Effects of long-term postoperative dienogest use for treatment of endometriosis on bone mineral density. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;212:9–12. doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.03.011.
38. Barra F., Scala C., Leone Roberti Maggiore U., Ferrero S. Long-Term Administration of Dienogest for the Treatment of Pain and Intestinal Symptoms in Patients with Rectosigmoid Endometriosis. *J Clin Med.* 2020;9(1):154. doi: 10.3390/jcm9010154.
39. Techatrasak K., Hestiantoro A., Ruey S., Banal-Silao M.J., Kim M.R., Seong S.J. et al. Effectiveness of dienogest in improving quality of life in Assian women with endometriosis (ENVISIOeN): interim results from a prospective cohort study under real-life clinical practice. *BMC Womens Health.* 2019;19(1):68. doi: 10.1186/s12905-019-0758-6.
40. Olina A.A., Meteleva T.A. Experience of prolonged use of dienogest in the treatment of endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology.* 2018;(7):97–102. (In Russ.) doi: 10.18565/aig.2018.7.97-102.
41. Orazov M.R., Toktar L.R., Semenov P.A. Pelvic pain and adenomyosis: a dangerous tandem. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2020;19(3):110–116. (In Russ.) doi: 10.20953/1726-1678-2020-3-110-116.
42. Benetti-Pinto C.L., Mira T.A.A., Yela D.A., Teatin-Juliato C.R., Brito L.G.O. Pharmacological treatment for symptomatic adenomyosis: a systematic review. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019;41(9):564–574. doi: 10.1055/s-0039-1695737.
43. Abbas A.M., Samy A., Atwa K., Ghoneim H.M., Lotfy M., Mohammed H.S. et al. The role of levonorgestrel intra-uterine system in the management of adenomyosis: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(5):571–581. doi: 10.1111/aogs.13798.
44. Zakhari A., Edwards D., Ryu M., Matelski J.J., Bougie O., Murji A. Dienogest and the Risk of Endometriosis Recurrence Following Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020. doi: 10.1016/j.jmig.2020.05.007.
45. Yarmolinskaya M.I., Florova M.S. The possibility of treatment with dienogest 2 mg in patients with genital endometriosis. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction.* 2017;23(1):70–79. (In Russ.) doi: 10.17116/repro201723170-79.
46. Samy A., Taher A., Sileem S.A., Abdelhakim A.M., Fathi M., Haggag H. et al. Medical therapy options for endometriosis related pain, which is better? A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101798.
47. Casper R.F. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril.* 2017;107(3):535–536. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.003.
48. Filippova E.S., Kozachenko I.F., Adamyan L.V., Demytyeva V.O. Influence of surgical treatment of ovarian endometriomas cysts on ovarian reserve in women of reproductive age. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction.* 2018;24(4):71–80. (In Russ.) doi: 10.17116/repro20182404171.
49. Angioni S., Pontis A., Malune M.E., Cela V., Luisi S., Litta P. et al. Is dienogest the best medical treatment for ovarian endometriomas? Results of a multicentric case control study. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(1):84–86. doi: 10.1080/09513590.2019.1640674.
50. Xholli A., Filip G., Previtera F., Cagnacci A. Modification of endometrioma size during hormone therapy containing dienogest. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(6):545–549. doi: 10.1080/09513590.2019.1703942.
51. Lee J.H., Song J.Y., Yi K.W., Lee S.R., Lee D.Y., Shin J.H. et al. Effectiveness of dienogest for treatment of recurrent endometriosis: a multicenter data. *Reprod Sci.* 2018;25(10):1515–1522. doi: 10.1177/1933719118779733.

Информация об авторе:

Козаченко Андрей Владимирович, профессор РАН, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: andreykozachenko@list.ru

Information about the author:

Andrey V. Kozachenko, Professor of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: andreykozachenko@list.ru