

Тактика выбора гормональной терапии при эндометриозе у пациенток репродуктивного возраста

И.А. Иванов, <https://orcid.org/0000-0003-0751-7566>, doctor.i.ivanov@yandex.ru

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Эндометриоз – одно из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, ассоциированных с болевым синдромом, кровотечениями и снижением фертильности. Существующие методы лечения включают хирургическое удаление эндометриоидных гетеротопий и медикаментозную терапию. Эндометриоз является хроническим заболеванием, для которого характерно рецидивирующее течение. Вследствие этого ключевую роль в ведении пациенток играет выбор долгосрочной супрессивной терапии, обладающей высокой эффективностью, переносимостью, благоприятным профилем безопасности, а также способной обеспечить стойкую ремиссию и улучшение качества жизни. В представленном обзоре проведено обобщение имеющихся данных о существующих методах консервативного лечения пациенток, механизмах терапевтического влияния гормональной терапии на эндометриоидные очаги. Проанализированы национальные рекомендации российских и международных сообществ по акушерству и гинекологии по ведению пациенток с эндометриозом в репродуктивном периоде с учетом результатов систематических обзоров, метаанализов и рандомизированных клинических исследований. Традиционно одним из основных методов гормональной терапии является применение комбинированных оральных контрацептивов и прогестагенов, выбор которых является наиболее дискуссионным вопросом и требует четкого представления об их влиянии на различные формы эндометриоза. В обзоре проанализированы сравнительные данные об эффективности, безопасности, побочных эффектах, влиянии на качество жизни, частоте рецидивирования при монотерапии различными прогестагенами и их комбинациями с эстрогенами, в т. ч. с учетом различного режима дозирования. Представленные сведения позволяют сделать оптимальный выбор тактики ведения в долгосрочной перспективе с высокой степенью приверженности пациенток к терапии, а значит, высокой эффективностью и низкой частотой рецидивирования.

Ключевые слова: эндометриоз, гормональная терапия, комбинированные оральные контрацептивы, прогестагены, диеногест

Для цитирования: Иванов И.А. Тактика выбора гормональной терапии при эндометриозе у пациенток репродуктивного возраста. *Медицинский совет*. 2023;17(6):157–163. <https://doi.org/10.21518/ms2022-001>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The issues of endometriosis hormonal treatment in reproductive age women

Ilya A. Ivanov, <https://orcid.org/0000-0003-0751-7566>, doctor.i.ivanov@yandex.ru

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

Abstract

Endometriosis is one of the most common gynecological diseases associated with severe pelvic pain, uterine bleeding, and infertility. Current treatment patterns include endometriosis excision and medical management. Since endometriosis is a chronic disease with a recurrent clinical course, the crucial role holds a long-term suppressive therapy. It should be characterized by high efficacy, tolerability, a favorable safety profile, as well providing sustained remission and improving the quality of life. The current review summarizes the modern data on conservative management, mechanisms of hormonal therapeutic effects. The national recommendations of Russian and international obstetrics and gynecology societies were analyzed, taking into account the results of systematic reviews, meta-analyses and randomized clinical trials. Combined oral contraceptives and progestogens are considered as first-line hormone therapy. Choosing the proper medication is a controversial issue that requires a comprehensive understanding of its effect on various forms of endometriosis. The review analyzes comparative data on the effectiveness, safety, side effects, impact on the quality of life, the frequency of relapse during various progestogens monotherapy and oral contraceptives, including different dosage regimens. This data allows making an optimal choice of long-term management, with high compliance and efficiency, associated with low recurrence rate.

Keywords: endometriosis, hormone therapy, combined oral contraceptives, progestogens, dienogest

For citation: Ivanov I.A. The issues of endometriosis hormonal treatment in reproductive age women. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(6):157–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-001>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз – одно из наиболее распространенных гинекологических заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), оно диагностируется у каждой десятой женщины репродуктивного возраста¹ [1, 2]. Пик заболеваемости с его выраженным болевым синдромом и снижением фертильности приходится на 25–35 лет, наиболее активный период в профессиональной и репродуктивной жизни женщины, что еще раз подчеркивает социальную значимость данного заболевания [3, 4]. Несмотря на длительную историю изучения и неоднократные пересмотры существующих подходов к диагностике и ведению пациенток, период от возникновения первых симптомов до постановки диагноза может занимать от 3 до 10 лет [3, 5, 6]. Упущенное время без терапии способствует прогрессирующему росту эндометриоидных очагов, более выраженной клинической манифестации, снижению качества жизни и может снижать эффективность дальнейшего лечения [6–8].

Как известно, эндометриоз ассоциирован с дисменореей, диспареунией, кровотечениями, хронической тазовой болью и бесплодием, может повреждать близлежащие органы малого таза, резко снижает качество жизни женщин и их репродуктивный потенциал [7, 9]. Этиопатогенетические механизмы эндометриоза остаются предметом дискуссий со множеством контрверсий. Было предложено множество теорий возникновения эндометриоза, включая имплантационную, метапластическую, эмбриональную, дисгормональную, иммунологическую, теории генетических мутаций, эпигенетических модификаций и др. Как полагают, ключевыми факторами развития заболевания и инфильтративного роста гетеротопий служат воспалительные изменения, системная и локальная гиперэстрогения, резистентность к прогестерону с чрезмерным ангио- и нейрогенезом, недостаточным апоптозом [7–9].

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОЗОМ

На современном этапе развития медицины эндометриоз невозможно вылечить полностью, однако существуют эффективные методы купирования болевого синдрома, остановки инвазивного роста очагов, кровотечений и преодоления бесплодия, что и является основной целью при ведении пациенток с данным заболеванием² [7–11].

Выбор тактики ведения пациенток с эндометриозом должен быть основан на индивидуальном подходе с учетом клинической симптоматики, локализации и распространенности, прогрессирующего и рецидивирующего течения. Методы терапии включают хирургическое и медикаментозное лечение. Однако даже оперативное вмешательство не приводит к стойкой ремиссии ввиду невоз-

можности радикального удаления эндометриоидных гетеротопий, что способствует высокой частоте рецидивов, которая, по разным данным, может достигать 40–50% в течение 2–5 лет после хирургического вмешательства [12–16].

Как известно, любые оперативные вмешательства на яичниках, в т. ч. по поводу удаления эндометриоидных кист, вызывают снижение овариального резерва и могут привести к преждевременной менопаузе. Несмотря на то что эндометриоз является самостоятельной причиной болевого синдрома, многократное резецирование глубоких инфильтративных и перитонеальных форм эндометриоза ассоциировано с риском поражений нервных окончаний и развития нейрогенной тазовой боли, резистентной к гормональной терапии. Аналогичным образом многократное хирургическое лечение усугубляет спаечный процесс, усложняя полноценное удаление эндометриоидных гетеротопий. В связи с этим одной из наиболее важных задач, возникающих перед клиницистом, является профилактика рецидивов эндометриоза и повторных оперативных вмешательств, что достигается путем рационального подбора медикаментозной терапии [8, 15, 16].

Согласно российским и международным клиническим рекомендациям, медикаментозная терапия эндометриоза включает использование нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), нейромодуляторов и гормональной терапии [7–11]. Препараты группы НПВС обладают умеренной эффективностью на начальных стадиях заболевания, для которых характерна слабовыраженная симптоматика, но не способны оказать достаточный эффект при распространенном эндометриозе и не предотвращают прогрессирование заболевания [7–11]. Нейромодуляторы применяются при наличии т. н. нейропатической боли, вызванной поражением нервных окончаний эндометриоидными очагами или вследствие повторных оперативных вмешательств. Соответственно, данная категория препаратов используется при отсутствии эндометриоидных кист, очагов и инфильтратов в брюшной полости. Таким образом, основным направлением консервативного лечения эндометриоза является гормональная терапия.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Первые попытки лечения эндометриоза при помощи гормональной терапии были предприняты в середине прошлого века, когда было отмечено, что во время беременности симптомы эндометриоза нивелировались. Было предположено, что основной эффект связан со значительным повышением уровня прогестерона в крови беременной женщины [17]. Терапевтический эффект обусловлен влиянием прогестагенов на специфические прогестероновые (ПР) и эстрогеновые рецепторы (ЭР) [17–19]. В отличие от нормального эндометрия, в котором наблюдаются колебания экспрессии ЭР и ПР в соответствии с фазами менструального цикла, в очагах эндометриоза таких изменений не наблюдается. Уровень экспрессии ПР в гетеротопическом эндометрии

¹ World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases, 11th Revision. 2020. Available at: <https://icd.who.int/en>.

² Wellington: Ministry of Health. Diagnosis and Management of Endometriosis in New Zealand. 2020. Available at: <https://www.health.govt.nz/publication/diagnosis-and-management-endometriosis-new-zealand>.

крайне низок, что связано с его слабой гормональной чувствительностью и объясняет недостаточность физиологической концентрации прогестерона для супрессии эндометриоза [20–23].

Соединение прогестагенов с ПР и супрессия ими ЭР индуцируют антиэстрогенный, противовоспалительный, антинейрогенный и проапоптотический эффект в эндометриодных очагах [17–19, 24]. Прогестагены вызывают целый ряд гистологических изменений в железистой, стромальной ткани, кровеносных сосудах, секреторную трансформацию, снижают экспрессию эстрогеновых рецепторов, после нескольких циклов приводят к атрофии эндометрия [24]. Данный эффект подтверждается тем, что под влиянием прогестагенов наблюдается снижение экспрессии множества маркеров и индукторов пролиферации и ангиогенеза (Ki-67, TNF, NFkB, сигнальные пути PI3K/AKT/mTOR, Wnt), нейрогенеза (NGF) и воспаления (CD31, IL-1 β , E2, IL-6, IL-8) [25–32]. Важным механизмом действия является также то, что прогестагены оказывают гипозэстрогенный эффект за счет подавления выработки ферментов ароматазы, 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы, регулирующих локальный синтез эстрогенов в эпителиальных клетках [33, 34]. Кроме того, прогестагены по механизму отрицательной обратной связи подавляют пульсаторную секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), что приводит к супрессии выработки фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), вызывая нарушения фолликулогенеза, овуляции и снижение синтеза эстрогенов [17]. Хотя вышеуказанные гормональные и молекулярные изменения не вызывают элиминацию гетеротопий, они приводят к существенному снижению или исчезновению симптомов [8, 10, 17].

СУЩЕСТВУЮЩИЕ МЕТОДЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В качестве основных методов терапии рассматриваются аГнРГ, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и прогестагены. Выбор гормональной терапии должен быть основан на оценке распространенности очагов эндометриоза, приверженности пациентки той или иной терапии, ее переносимости и побочных эффектах [7–11].

Препараты аГнРГ подавляют гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, вызывая абсолютную гипозэстрогению, что оказывает наиболее выраженное супрессивное влияние на очаги эндометриоза. Вследствие этого данный метод может применяться у женщин с наиболее тяжелыми распространенными и инфильтративными формами эндометриоза. Тем не менее долгосрочное применение аГнРГ ограничено в связи высокой частотой развития побочных нейровегетативных и соматических эффектов, что снижает комплаентность пациенток и требует назначения add-back-терапии эстрогенами через 6 мес. терапии [7–11].

Хотя во многих клинических рекомендациях КОК рассматриваются в качестве основного метода терапии

эндометриоза, в настоящее время недостаточно данных, чтобы однозначно рекомендовать их в качестве первой линии лечения [7–11, 35–39].

Согласно результатам множества исследований, включая систематические обзоры, КОК могут эффективно применяться для лечения эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, дисменореи, диспареунии и снижать риск рецидивирования [40–43]. Согласно Кохрейновскому обзору 2017 г., прием КОК связан со значительным снижением болевого синдрома –23,68 балла по шкале ВАШ (ДИ –28,75; –18,62), что было сопоставимо с терапией аГнРГ. Тем не менее авторы отмечают, что имеющиеся в научной литературе исследования имеют очень высокий риск системных ошибок, вследствие чего трудно сделать окончательное заключение об эффективности КОК и их преимуществах перед другими методами терапии [40].

Кроме того, эффективность КОК может существенно зависеть от режима дозирования. В систематическом обзоре R. Seracchioli et al. сообщается, что непрерывный режим КОК приводит к более быстрому и выраженному снижению симптомов дисменореи по сравнению с циклическим [43]. К аналогичным выводам пришли S. Caruso et al., которые отмечают более значимое купирование дисменореи через 3 мес. и уменьшение частоты диспареунии, тазовых болей и дисхезии через 6 мес. при непрерывном режиме КОК [44]. При этом немаловажным представляется факт, что у 20–40% женщин, принимающих КОК в циклическом режиме, сохраняются жалобы на тазовые боли во время кровотечения отмены, тогда как непрерывный режим приема ассоциирован с более высокой вероятностью возникновения прорывных кровотечений [6, 41]. Согласно другим данным, эффективность циклического и непрерывного режима приема КОК существенно не различается в качестве как самостоятельного метода терапии, так и послеоперационного противорецидивного лечения [11]. Согласно многочисленным исследованиям, КОК могут оказаться недостаточно эффективными для супрессии эндометриоза [43, 45–53]. В нескольких РКИ проводилось прямое сравнение эффективности терапии, содержащей и не содержащей эстрогены, т. е. КОК и прогестагенов. Обобщенные результаты свидетельствуют о том, что пациентки, получавшие прогестагены, были более удовлетворены терапией, чем при их комбинации с эстрогенами [45–48]. При этом у большинства женщин, не получивших достаточного облегчения симптомов при применении КОК, переход на прогестагены показал существенное снижение болевого синдрома [49]. В РКИ, проведенном T. Harada et al., было установлено, что КОК оказывали эффект на дисменорею ($27,6 \pm 21,6$ балла по шкале ВАШ по сравнению с плацебо $46,2 \pm 24,2$; $p < 0,0001$), но оказались недостаточно эффективны с симптомами хронической тазовой боли ($19,1 \pm 22,9$ и $21,0 \pm 26,0$ соответственно, $p = 0,25$) и объемом эндометриом ($7,6$ и $9,9$ мм, $p = 0,0378$) [54]. В недавней работе P. Yong et al. от 18 до 28% пациенток сообщали о недостаточном терапевтическом воздействии КОК

при лечении эндометриоза, а 16–25% были вынуждены прекратить лечение в связи с возникшими побочными эффектами [53].

Приведенные выше результаты свидетельствуют о том, что применение КОК может оказаться недостаточно эффективным, что, вероятно, в большей мере относится к распространенным формам эндометриоза. Это может быть связано с неблагоприятным индуцирующим воздействием эстрогенов на эндометриоидные очаги, поскольку в составе даже низкодозированных КОК представлены супрафизиологические уровни эстрогенов [36–39]. Стоит помнить, что, поскольку одним из первых симптомов эндометриоза являются болезненные менструации, многим женщинам прописывают КОК еще до установления диагноза, рассматривая данный симптом как первичную дисменорею. Ряд авторов считают, что подобная тактика способствует маскировке симптомов эндометриоза, что может приводить к отсрочке диагностики эндометриоза, в то время как его очаги на фоне данной терапии могут прогрессировать [54, 55]. В связи с этим вопрос о достаточной безопасности приема КОК для долгосрочного лечения эндометриоза остается дискуссионным.

Ранее считалось, что монотерапия прогестагенами при эндометриозе оправдана лишь у женщин с повышенным риском тромбообразования как более безопасная альтернатива КОК. Однако, по современным представлениям, многие эксперты и международные сообщества рассматривают прогестагены в качестве первой линии лечения эндометриоза [8, 36]. Это объясняется выраженным терапевтическим эффектом в виде подавления овуляции, децидуализации эндометрия и снижения болевого синдрома, но без неблагоприятного стимулирующего эффекта эстрогенов, как при использовании КОК, или гипоестрогенного состояния, возникающих при применении аГнРГ [56].

В научной литературе представлено множество систематических обзоров и рандомизированных клинических исследований, доказывающих, что прогестагены статистически значимо снижают болевой синдром ($-2,3$ ДИ $-3,3$; $-1,54$), дисменорею ($-2,15$ ДИ $-2,73$; $-1,56$), диспареунию ($-0,4$ ДИ $-2,05$; $-1,25$), улучшают качество жизни при различных формах эндометриоза, включая эндометриоидные кисты, глубокий инфильтративный эндометриоз, аденомиоз [11, 57–60]. Отмечается, что для достижения наибольшего эффекта целесообразен прием прогестагенов в непрерывном режиме [7–11].

В недавнем систематическом обзоре и метаанализе A. Zakhari et al., включавшем 2 137 женщин, было проведено сравнение гормональной терапии, включая аГнРГ, КОК, различных пероральных прогестагенов и ЛНГ-ВМС в качестве профилактики рецидивов эндометриоза после оперативного лечения. Все указанные виды терапии статистически значимо снижали риск рецидивирования, однако наиболее эффективным оказались пероральные прогестагены. ОШ рецидива при их приеме составило 0,15 (ДИ 0,02; 1,36), что существенно ниже, чем при других методах терапии: аГнРГ 0,62 (ДИ 0,35; 1,15), КОК 0,36 (ДИ 0,15; 0,87), ЛНГ-ВМС 0,21 (ДИ 0,07–0,57) [15].

ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ ПРОГЕСТАГЕНАМИ

Для лечения эндометриоза в разных странах зарегистрированы различные прогестагены, включая медроксипрогестерона ацетат, норэтистерона ацетат, дезогестрел, этоногестрел, дидрогестерон, диеногест [7, 8, 11]. Различные прогестагены обладают различной химической структурой, аффинитетом к ПР, андрогенным, глюкокортикоидным эффектами, влиянием на молочные железы и другие гормонозависимые органы, метаболизмом и степенью подавления гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси [17].

Тем не менее существует не так много работ, напрямую сравнивающих различные прогестагены. Так, например, в исследовании P. Vercellini et al. проводилась оценка эффективности терапии норэтистерон ацетатом и диеногестом. Если эффективность в отношении снижения тазовых болей была сопоставима у обоих препаратов, то частота побочных эффектов существенно различалась. Так, хорошую переносимость норэтистерона ацетата отметили лишь 58% испытуемых, тогда как диеногеста – 80% [56]. В схожем исследовании S. Del Forno et al., сравнивающих эффективность и переносимость диеногеста и норэтистерона, было также установлено, что диеногест обеспечивал более выраженное снижение дисменореи, диспареунии, хронической тазовой боли и вдвое меньшую частоту таких побочных эффектов, как набор массы тела, кровянистые выделения и снижение либидо [61]. Кроме того, имеются данные, что диеногест, в отличие от норэтистерона, вероятно, в меньшей степени снижает плотность костной ткани [56].

В работе M. Hatem et al. было проведено сравнение диеногеста 2 мг/сут и дидрогестерона 20 мг/сут в непрерывном режиме. Как оказалось, 12 нед. терапии диеногестом было ассоциировано с более выраженным снижением дисменореи, диспареунии и тазовой боли ($60,97 \pm 12,74$ до $26,67 \pm 8,99$ балла) по сравнению с дидрогестероном ($62,30 \pm 12,26$ до $35,34 \pm 7,11$ балла; $p < 0,001$) [62]. Различия в клиническом эффекте могут быть связаны с различными антипролиферативными механизмами действия прогестагенов. Так, например, K. Nirgianakis указывает, что диеногест снижает экспрессию белка миткина, участвующего в процессах клеточной пролиферации, миграции, ангиогенеза, в то время как норэтистерона ацетат и медроксипрогестерона ацетат такого эффекта не продемонстрировали [63].

На данный момент диеногест считается одним из наиболее изученных прогестагенов при терапии эндометриоза. Он обладает высокой биодоступностью, выраженным прогестагенным и антигонадотропным воздействием, что обуславливает его антипролиферативный эффект на эндометрий и эндометриоидные гетеротопии. Помимо этого, диеногест оказывает умеренное антиандрогенное влияние и не обладает глюкокортикоидной и минералокортикоидной активностью, вследствие чего не оказывает негативных метаболических эффектов [64–66]. Помимо того, существенным фактором, определяющим эффективность терапии, является способность диеногеста

индуцировать синтез изоформ ПР-В, что снижает вероятность прогестеронрезистентности [23]. Диеногест снижает экспрессию многих провоспалительных и пролиферативных маркеров в очагах эндометриоза (TNF- α , IL-1 β , E2, IL-6, IL-8, NGF, COX-2), подавляет ароматазу, сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR, индуцирует апоптоз, что на уровнях различных сигнальных путей купирует болевой синдром, предотвращает инвазивный рост гетеротипий [25–27, 67].

В настоящее время накоплены многочисленные сведения об эффективности диеногеста в отношении хронической тазовой боли, дисменореи, диспареунии, дисхезии [66]. Его эффективность сопоставима с агнРГ, а частота побочных эффектов существенно ниже, что было убедительно продемонстрировано во множестве РКИ [60, 66, 68–70]. Другим ключевым фактором при выборе терапии является переносимость и безопасность, в т. ч. при пролонгированном приеме. В исследовании T. Strowitzki, объединяющем 4 РКИ, было продемонстрировано, что длительный, более 65 нед., прием диеногеста в дозировке 2 мг характеризуется низкой частотой побочных эффектов, которые наблюдались менее чем у 10% женщин, причем их выраженность колебалась от слабых до умеренных, что не потребовало отмены препарата [71]. Одним из наиболее частых побочных эффектов прогестагенов являются маточные кровотечения. При приеме диеногеста данный побочный эффект сохранялся длительно лишь у 6% женщин и потребовал прекращения терапии лишь в 0,6% [62, 71–73]. Отражением снижения болевого синдрома и хорошей переносимости является улучшение качества жизни женщин, что подтверждается исследованиями DIVA, включавшим 2 866 женщин, и ENVISIOeN, оценивавшим 865 пациенток с эндометриозом, получавших терапию диеногестом. Согласно представленным результатам, существенное улучшение качества жизни через 6 мес. отметили 45–78,4% женщин, а через 12 мес. – до 96% наблюдаемых. Снижение болевого синдрома сопровождалось нормализацией эмоционального состояния в 60–70% случаев, что также подчеркивает важность терапии [74, 75].

Важным показателем эффективности послеоперационной терапии эндометриоза является частота рецидивов. При отсутствии лечения частота рецидивов эндометриоза за первый год достигает 11,9%, за 3 года – 26,2% и 38,1% за пятилетний период [11, 15, 16, 76]. В исследовании A. Zakhari проводилось сравнение частоты рецидивирования эндометриоза у 1 184 пациенток, получавших диеногест, и 846 женщин без терапии. После трехлетнего периода наблюдения на фоне терапии вероятность рецидива снижалась почти вдвое – ОШ = -1,96, (ДИ -2,53; -1,38), $p < 0,001$ [76]. В ретроспективном исследовании Д. Гусева было проведено сравнение частоты рецидивов эндометриозных кист после оперативного лечения в течение 5 лет. Как оказалось, частота рецидивов на фоне терапии агнРГ составила 9,0%, КОК – 15,4%, тогда как на фоне диеногеста рецидивов не отмечено. Помимо этого, в работе оценивалась частота повторного возник-

новения эндометриоза после отмены терапии. Так, после окончания лечения агнРГ и КОК частота рецидивов оказалась в 2–3 раза выше, чем после окончания терапии диеногестом [16].

Учитывая хронический характер заболевания, отмена терапии ассоциирована с повышением рисков рецидивирования. Вследствие этого современная парадигма лечения эндометриоза подразумевает длительное назначение прогестагенов. Важно понимать, что для многих женщин это означает несколько десятилетий ежедневного приема медикаментов. С этой позиции перед клиницистом встает важная задача выбора терапии, которая в большей степени отражала бы потребности конкретной пациентки, а не супрессии эндометриоза как таковой, т. е. была бы не только эффективной, но и доставляла пациентке наименьшие неудобства [77]. Таким образом, можно достигнуть наибольшей комплаентности, т. е. степени соответствия поведения пациентки рекомендациям, полученным от врача, что в конечном итоге и приведет к достижению стойкой ремиссии и повышению качества жизни – первичной цели терапии эндометриоза.

С позиции эффективности в отношении стойкого нивелирования болевого синдрома, предотвращения инвазии эндометриозных очагов и рецидивирования заболевания наиболее предпочтительными вариантами являются агнРГ и прогестагены. При этом очевидно, что наилучшей переносимостью обладают последние. Среди них наиболее изученным и обладающим наилучшим профилем безопасности, эффективности и меньшим числом побочных эффектов является диеногест, что позволяет рассматривать его как препарат первой линии терапии эндометриоза [60, 66, 68, 70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время основным направлением ведения пациенток репродуктивного возраста с эндометриозом служит длительная супрессивная гормональная терапия. Важной задачей клинициста является не просто назначение эффективных препаратов, но и их выбор с позиции готовности пациентки придерживаться назначенного лечения с учетом переносимости и улучшения качества жизни. КОК в связи с супрафизиологическими дозами эстрогенов и циклическим режимом дозирования могут обладать недостаточным эффектом в отношении дисменореи, тазовых болей, диспареунии, а также не всегда способствуют стойкой ремиссии после оперативного лечения. Вместе с тем непрерывная монотерапия прогестагенами может рассматриваться в качестве первой линии ведения пациенток с эндометриозом в репродуктивном возрасте. Среди широкого выбора прогестагенов наиболее изученным, безопасным и имеющим наименьшее число побочных эффектов в настоящее время является диеногест.



Поступила / Received 07.11.2022
Поступила после рецензирования / Revised 28.11.2022
Принята в печать / Accepted 28.11.2022

Список литературы / References

- Agarwal S.K., Chapron C., Giudice L.C., Laufer M.R., Leyland N., Missmer S.A. et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 220(4):354.e1-354.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.039>.
- Zondervan K.T., Becker C.M., Missmer S.A. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020; 382(13):1244–1256. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764>.
- Bellelis P., Dias Jr J.A., Podgaec S., Gonzales M., Baracat E.C., Abrão M.S. Aspectos epidemiológicos e clínicos da endometriose pélvica: uma série de casos. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(4):467–471. <https://doi.org/10.1590/s0104-42302010000400022>.
- Parasar P., Ozcan P., Terry K.L. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2017;6(1):34–41. <https://doi.org/10.1007/s13669-017-0187-1>.
- Zegers-Hochschild F., Adamson G.D., Dyer S., Racowsky C., de Mouzon J., Sokol R. et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril.* 2017;108(3):393–406. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>.
- Falcone T., Flyckt R. Clinical Management of Endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2018;131(3):557–571. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002469>.
- Hwang H., Chung Y.-J., Lee S.R., Park H.-T., Song J.-Y., Kim H. et al. Clinical evaluation and management of endometriosis: guideline for Korean patients from Korean Society of Endometriosis. *Obstet Gynecol Sci.* 2018;61(5):553–564. <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.5.553>.
- Адамян Л.В., Андреева Н.Е., Абсатарова Ю.С., Артымук Н.В., Беженарь В.Ф., Белокриницкая Т.Е. и др. *Эндометриоз: клинические рекомендации*. 2020. Режим доступа: http://disuria.ru/_id/10/1002_kr20N80mz.pdf. Adamyan L.V., Andreeva N.E., Absatarova Yu.S., Artyuk N.V., Bezhenar V.F., Belokrinitskaya T.E. et al. *Endometriosis: clinical guidelines*. 2020. (In Russ.) Available at: http://disuria.ru/_id/10/1002_kr20N80mz.pdf.
- ACOG Practice Bulletin No. 209: Obstetric Analgesia and Anesthesia. *Obstet Gynecol.* 2019;133(3):e208–225. <https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000003132>.
- Diagnosis and management of endometriosis: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2017;358:j4227. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4227>.
- Collinet P., Fritel X., Revel-Delhom C., Ballester M., Bolze P.A., Borghese B. et al. Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines – Short version. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018;47(7):265–274. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.06.003>.
- 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: Multicenter Data. *Reprod Sci.* 2018;25(10):1515–1522. <https://doi.org/10.1177/1933719118779735>.
- Li X.-Y., Chao X.-P., Leng J.-H., Zhang W., Zhang J.-J., Dai Y. et al. Risk factors for postoperative recurrence of ovarian endometriosis: long-term follow-up of 358 women. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):79. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0552-y>.
- Guo S.-W. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update.* 2015;15(4):441–461. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp007>.
- Zakhari A., Delpero E., McKeown S., Tomlinson G., Bougie O., Murji A. Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2021;27(1):96–107. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa033>.
- Гусев Д.В., Прилуцкая В.Ю., Чернуха Г.Е. Рецидивы эндометриозных кист яичников и возможные пути их снижения. *Гинекология.* 2020;22(3):34–38. <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.3.200144>.
- Gusev D.V., Prilutskaia V.Y., Chernukha G.E. Recurrence of endometrioid ovarian cysts and possible ways to its reduce. *Gynecology.* 2020;22(3):34–38. <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.3.200144>.
- Reis F.M., Coutinho L.M., Vannuccini S., Batteux F., Chapron C., Petraglia F. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure. *Hum Reprod Update.* 2020; 26(4):565–585. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa009>.
- Miyashita M., Koga K., Takamura M., Izumi G., Nagai M., Harada M. et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(9):644–648. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.911279>.
- 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.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.022>.
- Bedaiwy M.A., Dahoud W., Skomorovska-Prokvolit Y., Yi L., Liu J.H., Falcone T. et al. Abundance and Localization of Progesterone Receptor Isoforms in Endometrium in Women With and Without Endometriosis and in Peritoneal and Ovarian Endometriotic Implants. *Reprod Sci.* 2015;22(9):1153–1161. <https://doi.org/10.1177/1933719115585145>.
- Eaton J.L., Unno K., Caraveo M., Lu Z., Kim J.J. Increased AKT or MEK1/2 activity influences progesterone receptor levels and localization in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):E1871–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1661>.
- Béliard A., Noël A., Foidart J.-M. Reduction of apoptosis and proliferation in endometriosis. *Fertil Steril.* 2004;82(1):80–85. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.11.048>.
- Hayashi A., Tanabe A., Kawabe S., Hayashi M., Yuguchi H., Yamashita Y. et al. Dienogest increases the progesterone receptor isoform B/A ratio in patients with ovarian endometriosis. *J Ovarian Res.* 2012;5(1):31. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-5-31>.
- Dinh A., Sriprasert I., Williams A.R., Archer D.F. A review of the endometrial histologic effects of progestins and progesterone receptor modulators in reproductive age women. *Contraception.* 2015;91(5):360–367. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2015.01.008>.
- Mita S., Shimizu Y., Sato A., Notsu T., Imada K., Kyo S. Dienogest inhibits nerve growth factor expression induced by tumor necrosis factor- α or interleukin-1 β . *Fertil Steril.* 2014;101(2):595–601. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.10.038>.
- 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. <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0909-7>.
- Choi J., Jo M., Lee E., Lee D.-Y., Choi D. Dienogest enhances autophagy induction in endometriotic cells by impairing activation of AKT, ERK1/2, and mTOR. *Fertil Steril.* 2015;104(3):655–664.e1. <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0909-7>.
- Li Y., Adur M.K., Kannan A., Davila J., Zhao Y., Nowak R.A. et al. Progesterone Alleviates Endometriosis via Inhibition of Uterine Cell Proliferation, Inflammation and Angiogenesis in an Immunocompetent Mouse Model. *PLoS ONE.* 2016;11(10):e0165347. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165347>.
- Tokushige N., Markham R., Russell P., Fraser I.S. Effect of progestogens and combined oral contraceptives on nerve fibers in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril.* 2009;92(4):1234–1239. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.1774>.
- Makabe T., Koga K., Miyashita M., Takeuchi A., Sue F., Taguchi A. et al. Drospirenone reduces inflammatory cytokines, vascular endothelial growth factor (VEGF) and nerve growth factor (NGF) expression in human endometriotic stromal cells. *J Reprod Immunol.* 2017;119:44–48. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2016.12.002>.
- Horie S., Harada T., Mitsunari M., Taniguchi F., Iwabe T., Terakawa N. Progesterone and progestational compounds attenuate tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via nuclear factor kappa B inactivation in endometriotic stromal cells. *Fertil Steril.* 2005;83(5):1530–1535. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.11.042>.
- Lazzeri L., Luisi S., Petraglia F. Progestins for the Treatment of Endometriosis: An Update. *J Endometr.* 2010;2(4):169–181. <https://doi.org/10.1177/228402651000200401>.
- Shimizu Y., Mita S., Takeuchi T., Notsu T., Mizuguchi K., Kyo S. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits prostaglandin E2 production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system. *Steroids.* 2011;76(1–2):60–67. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2010.08.010>.
- Beranič N., Rižner T.L. Effects of progestins on local estradiol biosynthesis and action in the Z-12 endometriotic epithelial cell line. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2012;132(3–5):303–310. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.07.004>.
- Dunselman G.A.J., Vermeulen N., Becker C., Calhaz-Jorge C., D'Hooghe T., De Bie B. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400–412. <https://doi.org/10.1093/humrep/det457>.
- 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):533–536. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.003>.
- Angioni S., Cofelice V., Pontis A., Tinelli R., Socolov R. New trends of progestins treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(11):769–773. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.950646>.
- 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. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1461840>.
- Abdul Karim A.K., Shafiee M.N., Abd Aziz N.H., Omar M.H., Abdul Ghani N.A., Lim P.S. et al. Reviewing the role of progesterone therapy in endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(1):10–16. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1490404>.
- Brown J., Crawford T.J., Datta S., Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5:CD001019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001019.pub3>.
- Soares S.R., Martínez-Varea A., Hidalgo-Mora J.J., Pellicer A. Pharmacologic therapies in endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril.* 2012;98(3):529–555. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.07.1120>.
- Falcone T., Lebovic D.I. Clinical management of endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2011;118(3):691–705. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31822adfd1>.
- Seracchioli R., Mabrouk M., Manuzzi L., Vicenzi C., Frascà C., Elmakky A. et al. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. *Hum Reprod.* 2009;24(11):2729–2735. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep259>.
- Caruso S., Iraci M., Cianci S., Fava V., Casella E., Cianci A. Comparative, open-label prospective study on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain on 2 mg

- dienogest/30 µg ethinyl estradiol continuous or 21/7 regimen oral contraceptive. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(8):923–931. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0460-6>.
45. Leone Roberti Maggiore U., Remorgida V., Scala C., Tafi E., Venturini P.L., Ferrero S. Desogestrel-only contraceptive pill versus sequential contraceptive vaginal ring in the treatment of rectovaginal endometriosis infiltrating the rectum: a prospective open-label comparative study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(3):239–247. <https://doi.org/10.1111/aogs.12326>.
 46. Morotti M., Remorgida V., Venturini P.L., Ferrero S. Progestogen-only contraceptive pill compared with combined oral contraceptive in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis in patients with migraine without aura. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;179:63–68. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.05.016>.
 47. Scala C., Leone Roberti Maggiore U., Barra F., Venturini P.L., Ferrero S. Norethindrone acetate versus extended-cycle oral contraceptive (Seasonique®) in the treatment of endometriosis symptoms: A prospective open-label comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;222:89–94. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.01.022>.
 48. 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. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015>.
 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. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1640674>.
 50. Jenkins T.R., Liu C.Y., White J. Does response to hormonal therapy predict presence or absence of endometriosis? *J Minim Invasive Gynecol.* 15(1):82–86. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2007.09.002>.
 51. Bernuit D., Ebert A.D., Halis G., Strothmann A., Gerlinger C., Geppert K. et al. Female Perspectives on Endometriosis: Findings from the Uterine Bleeding and Pain Women's Research Study. *J Endometr.* 2011;3(2):73–85. <https://doi.org/10.5301/JE.2011.8525>.
 52. Harada T., Momoeda M., Taketani Y., Hoshiai H., Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril.* 2008;90(5):1583–1588. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.08.051>.
 53. Yong P.J., Alsowayan N., Noga H., Williams C., Allaire C., Lisonkova S. et al. CHC for pelvic pain in women with endometriosis: ineffectiveness or discontinuation due to side-effects. *Hum Reprod Open.* 2020;2020(2). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.08.051>.
 54. Vercellini P., Eskenazi B., Consonni D., Somigliana E., Parazzini F., Abbiati A. et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011;17(2):159–170. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq042>.
 55. Chapron C., Souza C., Borghese B., Lafay-Pillet M.-C., Santulli P., Bijaoui G. et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod.* 2011;26(8):2028–2035. <https://doi.org/10.1093/humrep/der156>.
 56. Vercellini P., Bracco B., Mosconi P., Roberto A., Alberico D., Dhrouha D. et al. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. *Fertil Steril.* 2016;105(3):734–743.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.016>.
 57. 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.* 2021;50(1):101798. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101798>.
 58. Cosson M., Querleu D., Donne J., Madelenat P., Konincks P., Audebert A. et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril.* 2002;77(4):684–692. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)03270-8](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)03270-8).
 59. Petta C.A., Ferriani R.A., Abrao M.S., Hassan D., Rosa E Silva J.C., Podgaec S., Bahamondes L. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20(7):1993–1998. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh869>.
 60. Harada T., Momoeda M., Taketani Y., Aso T., Fukunaga M., Hagino H. et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril.* 2009;91(3):675–681. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.12.080>.
 61. Del Forno S., Mabrouk M., Arena A., Mattioli G., Giaquinto I., Paradisi R. et al. Dienogest or Norethindrone acetate for the treatment of ovarian endometriomas: Can we avoid surgery? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;238:120–124. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.04.010>.
 62. Tagreed Hamood Hatem M.A.M., Fawzi H.A. Comparison of the Efficacy and Safety between Dienogest and Dydrogesterone in Treatment of Endometriosis: Prospective Study. *Int J Sci Res.* 2018;16(1):32. <https://doi.org/10.21275/ART20179838>.
 63. Nirgianakis K., Grandi G., McKinnon B., Bersinger N., Cagnacci A., Mueller M. Dienogest mediates midline suppression in endometriosis. *Hum Reprod.* 2016;31(9):1981–1986. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew180>.
 64. Andres M. de P., Lopes L.A., Baracat E.C., Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292(3):523–529. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3681-6>.
 65. McCormack P.L. Dienogest. *Drugs.* 2010;70(16):2073–2088. <https://doi.org/10.2165/11206320-000000000-00000>.
 66. Murji A., Biberoglu K., Leng J., Mueller M.D., Römer T., Vignali M. et al. Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary. *Curr Med Res Opin.* 2020;36(5):895–907. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1744120>.
 67. Mori T., Ito F., Matsushima H., Takaoka O., Koshiba A., Tanaka Y. et al. Dienogest reduces HSD17β1 expression and activity in endometriosis. *J Endocrinol.* 2015;225(2):69–76. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0052>.
 68. Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C., Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;151(2):193–198. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.04.002>.
 69. Strowitzki T., Marr J., Gerlinger C., Faustmann T., Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod.* 2010;25(3):633–641. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep469>.
 70. Momoeda M., Taketani Y., Terakawa N. A randomized, double-blind, multicenter, parallel, dose-response study of dienogest in patients with endometriosis. *Japanese Pharmacol Ther.* 2007;1. Available at: https://www.researchgate.net/publication/279556364_A_randomized_double-blind_multicenter_parallel_dose-response_study_of_dienogest_in_patients_with_endometriosis.
 71. Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C., Schumacher U., Ahlers C., Seitz C. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. *Int J Womens Health.* 2015;7:393–401. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S77202>.
 72. 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. <https://doi.org/10.3390/jcm9010154>.
 73. Chandra A., Rho A.M., Jeong K., Yu T., Jeon J.H., Park S.Y. et al. Clinical experience of long-term use of dienogest after surgery for ovarian endometrioma. *Obstet Gynecol Sci.* 2018;61(1):111. <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.1.111>.
 74. Ярмолинская М.И., Сейидова Ч.И., Пьянкова В.О. Современная тактика назначения медикаментозной терапии генитального эндометриоза. *Акушерство и гинекология.* 2021;4(5):55–62. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.4.55-62>.
 75. Yarmolinskaya M.I., Seyidova Ch.I., Pyankova V.O. Modern tactics in prescribing drug therapy for genital endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2021;4(5):55–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.4.55-62>.
 76. 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 Asian women with endometriosis (ENVISIOEn): interim results from a prospective cohort study under real-life clinical practice. *BMC Womens Health.* 2019; 19(1):68. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0758-6>.
 77. 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;27(7):1503–1510. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.05.007>.
 78. Chapron C., Marcellin L., Borghese B., Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(11):666–682. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0245-z>.

Информация об авторе:

Иванов Илья Андреевич, к.м.н., научный сотрудник, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; doctor.i.ivanov@yandex.ru

Information about the author:

Ilya A. Ivanov, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; doctor.i.ivanov@yandex.ru