

# Профилактика рецидивов эндометриоза после хирургического лечения

С.В. Апресян<sup>1</sup>, А.Э. Маркаров<sup>2</sup>, Ю.Э. Доброхотова<sup>3</sup>, С.А. Хлынова<sup>3</sup>, В.И. Димитрова<sup>2</sup>, С.А. Папоян<sup>2,3</sup>, Э.А. Маркова<sup>3</sup>, О.А. Слюсарева<sup>2</sup>, [Lelechka.86@mail.ru](mailto:Lelechka.86@mail.ru)

<sup>1</sup> Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

<sup>2</sup> Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

## Резюме

**Введение.** Актуальность изучения механизмов развития аденомиоза определяется не только его высокой распространенностью, достигающей среди женщин репродуктивного возраста 40%, но и его ассоциацией с бесплодием неясного генеза (60%), а также нарушением качества жизни женщины.

**Цель.** Оптимизировать терапию после хирургического лечения эндометриоза и минимизировать возможность рецидивов заболевания.

**Материалы и методы.** В когортное проспективное сравнительное исследование, проведенное на базе гинекологического отделения Городской клинической больницы имени Ф.И. Иноземцева, были включены 80 пациенток репродуктивного возраста, перенесшие органосохраняющее лечение по поводу наружного генитального эндометриоза и узловой формы аденомиоза. Диеногест (препарат Зафрилл) назначался 65 пациенткам в дозе 2 мг/сут (1 таблетка) со 2-го дня после оперативного лечения в непрерывном режиме в течение 6 мес. с учетом противопоказаний к его применению, 15 пациенток отказались от приема препарата в послеоперационном периоде и составили контрольные группы.

**Результаты.** Результаты исследования показали, что после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза и узловой формы аденомиоза и назначения супрессивной терапии препаратом Зафрилл через 3 мес. происходила трансформация интенсивности болевого синдрома по шкалам VAS, NRS, B&B на одну ступень, а через 6 мес. – его уменьшение до незначительного ( $p < 0,05$ ), что способствовало улучшению качества жизни пациенток на основании опросника EHP-30. Отдаленные результаты исследования позволяют рекомендовать препарат Зафрилл с высокой комплаентностью, хорошей переносимостью, благоприятным профилем безопасности с целью снижения болевого синдрома, интенсивности менструальных выделений, предотвращения рецидивов заболевания на основании 24 мес. наблюдения.

**Заключение.** Комплексный подход к лечению наружного генитального эндометриоза и узловой формы аденомиоза, включающий хирургическое лечение и супрессивную терапию препаратом Зафрилл, позволил реализовать репродуктивную функцию 48% пациенток. Прием диеногеста в течение 24 нед. обеспечивал эффективное купирование болевого синдрома, позволил облегчить симптомы заболевания, а также улучшить качество жизни и реализовать репродуктивные планы.

**Ключевые слова:** наружный генитальный эндометриоз, эндометриоидные кисты яичников, аденомиоз, диеногест, супрессивная терапия

**Для цитирования:** Апресян СВ, Маркаров АЭ, Доброхотова ЮЭ, Хлынова СА, Димитрова ВИ, Папоян СА, Маркова ЭА, Слюсарева ОА. Профилактика рецидивов эндометриоза после хирургического лечения. *Медицинский совет*. 2023;17(15):12–25. <https://doi.org/10.21518/ms2023-341>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Prevention of endometriosis recurrence after surgical treatment

Sergey V. Apresyan<sup>1</sup>, Arnold E. Markarov<sup>2</sup>, Julia E. Dobrokhotova<sup>3</sup>, Svetlana A. Khlynova<sup>3</sup>, Valentina I. Dimitrova<sup>2</sup>, Simon A. Papoyan<sup>2,3</sup>, Eleonora A. Markova<sup>3</sup>, Olga A. Slyusareva<sup>2</sup>, [Lelechka.86@mail.ru](mailto:Lelechka.86@mail.ru)

<sup>1</sup> Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

<sup>2</sup> Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

## Abstract

**Introduction.** The relevance of studying the mechanisms underlying the development of adenomyosis is determined not only by its high prevalence reaching 40% among reproductive aged women, but also by its association with unexplained infertility (60%), as well as woman's quality of life impairment.

**Aim.** To enhance efficiency of therapy after surgical treatment of endometriosis and minimize the risk of disease recurrence.

**Materials and methods.** In a cohort prospective comparative study conducted on the basis of the gynecological department of the Inozemtsev City Clinical Hospital, 80 patients of reproductive age who underwent organ-preserving treatment for external genital endometriosis and nodular adenomyosis were included. Dienogest (Zafrilla) was prescribed to 65 patients at a dose of 2 mg/day (1 tablet) from day 2 after surgical treatment continuously for 6 months, taking into account contraindications to its use, 15 patients refused to take the drug in the postoperative period, and made up the control group.

**Results.** The results of the study showed that after surgical treatment of external genital endometriosis and the nodular form of adenomyosis and the appointment of suppressive therapy with Zafrilla, after 3 months, the intensity of the pain syndrome was transformed according to the VAS, NRS, B&B scales by one step, and after 6 months it decreased to a slight ( $p < 0.05$ ), which contributed to the improvement of the quality of life of patients based on the EHP-30 questionnaire. The long-term results of the study allow us to recommend the drug Zafrilla, with high compliance, good tolerance, a favorable safety profile, in order to reduce pain, the intensity of menstrual flow, and prevent recurrence of the disease based on 24 months of observation.

**Conclusion.** An integrated approach to the treatment of external genital endometriosis and nodular adenomyosis, including surgical treatment and suppressive therapy with Zafrilla, made it possible to realize reproductive function in 48% of patients. Taking dienogest for 24 weeks provided effective relief of pain, alleviated the symptoms of the disease, as well as improved the quality of life and realized reproductive plans.

**Keywords:** external genital endometriosis, endometrioid ovarian cysts, adenomyosis, dienogest, suppressive therapy

**For citation:** Apresyan SV, Markarov AE, Dobrokhotova JE, Khlynova SA, Dimitrova VI, Papoyan SA, Markova EA, Slyusareva OA. Prevention of endometriosis recurrence after surgical treatment. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(15):12–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-341>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

В структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз занимает 3-е место после воспалительных заболеваний органов малого таза и миомы матки и составляет 10% в структуре общей заболеваемости, приводя к функциональным и структурным изменениям в репродуктивной системе женщин и снижая качество их жизни [1–4]. Эндометриоз представляет собой социально значимую проблему, что обусловлено его высокой распространенностью среди молодых женщин, резким снижением качества жизни пациенток, высокой себестоимостью лечения и реабилитации, особенно при поздней постановке диагноза [5, 6]. Актуальность изучения механизмов развития аденомиоза определяется не только высокой частотой встречаемости этого заболевания, достигающей среди женщин репродуктивного возраста 40%, но и его ассоциацией с бесплодием неясного генеза (60%), а также нарушением качества жизни женщины, придающим обсуждаемой проблеме не только медицинскую, но и социальную значимость [7–10]. Клинически поверхностный тазовый эндометриоз ассоциирован с умеренной болью, эндометриомы – с выраженной болью и глубокий инфильтративный эндометриоз – с ярко выраженной болью. Однако некоторые из женщин с этими заболеваниями (около 50, 25 и 5% соответственно) не испытывают боли. Эндометриоз связан с бесплодием, но неясно, вызывает ли он непосредственно бесплодие, за исключением случаев эндометриом с выраженным спаечным процессом [11]. Удельная частота эндометриоза тела матки (аденомиоза) в структуре генитального эндометриоза достигает 70–90% [12]. Некоторые авторы считают, что ретроцервикальный эндометриоз является особой разновидностью заболевания, более схожей с аденомиозом [13].

При обследовании пациенток с подозрением на аденомиоз чаще всего встречается его диффузная

форма (80%) и гораздо реже – диффузно-узловая (10%). Использование эхографии позволяет установить диффузный аденомиоз I степени распространенности в 88,5% случаев, II степени – в 90%, III степени – в 96,2%, а очаговую или узловую формы – в 89,5–93,3% [14]. Аденомиоз в 80% случаев сочетается с наружным генитальным эндометриозом, причем узловатая форма – достоверно чаще, чем диффузная, что требует особого внимания при рассмотрении различных аспектов ведения пациенток, целостного подхода к лечению и комплексного решения проблемы. При узловатой форме по сравнению с диффузной достоверно чаще отмечено наличие болевого синдрома, преобладание случаев первичного и вторичного бесплодия, также отмечаются обильные менструации, приводящие к анемии [15]. Частота аденомиоза среди бесплодных пациенток составляет 15–60%. Однако истинная частота распространения аденомиоза среди пациенток с бесплодием неизвестна.

На сегодняшний день большинство женщин ставят на первое место другие сферы своей жизни, нежели семью и рождение детей. Средний возраст рождения первенца значительно сместился – с 25 до 30 лет. Ученые дали этому феномену название «эколого-репродуктивный диссонанс». По мнению многих авторов, именно эта причина имеет большое значение в развитии эндометриозной болезни [16]. Течение аденомиоза может быть бессимптомным, и он может быть обнаружен случайно – по данным ультразвукового исследования (УЗИ) или в биопсийном материале [17, 18]. Причиной невозможности зачатия является наличие спаечного процесса в области маточных труб, выраженное воспаление миометрия, его нарушенная структура, что препятствует имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Сопутствующий гипертонус матки повышает риск самопроизвольного прерывания беременности даже в случае успешного зачатия. Новые методы визуализации (УЗИ, магнитно-резонансная

томография (МРТ) позволяют диагностировать аденомиоз на ранних стадиях, что дает возможность проведения индивидуализированной своевременной коррекции репродуктивной функции. Вторичное бесплодие при аденомиозе наблюдается в 4 раза чаще первичного [19, 20].

Течение эндометриоза очень вариабельно и трудно предсказуемо для каждой пациентки, однако у большинства эндометриоз стабильно прогрессирует с течением времени, что при отсутствии эффективного лечения сопровождается ухудшением симптомов [21]. Пациентки с эндометриозом и выраженным болевым синдромом обычно нуждаются в длительном лечении, которое позволяет уменьшить выраженность боли и поддерживать приемлемое качество жизни в долгосрочной перспективе [22].

Долгое время в практике специалистов нашей страны и за рубежом в качестве единственного метода лечения генитального эндометриоза была рекомендована операция. Однако несмотря на все преимущества, у этого метода есть и ряд недостатков. Так, в течение 5 лет после операции почти у 10% пациенток выявляют новые очаги заболевания [23], а повторное вмешательство сопряжено с возникновением послеоперационных спаек, снижением овариального резерва (при удалении эндометриомы) и, как следствие, ограничением вероятности зачатия.

Ведение пациенток с эндометриозом является предметом пристального внимания как мировой, так и отечественной гинекологии. При выборе тактики ведения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием следует учитывать состояние овариального резерва, возраст женщины, продолжительность бесплодия, наличие болевого синдрома и стадию заболевания [3, 23]. Вопросы лечения пациенток с эндометриозом охватывают широкий спектр консервативных и хирургических методов. Показаниями к хирургическому лечению могут служить хроническая тазовая боль, эндометриомы или бесплодие [3].

Лапароскопия с гистологической верификацией диагноза была и остается стандартом диагностики эндометриоза, в особенности при несовпадении клинической симптоматики и данных неинвазивной оценки [24]. Лапароскопия проводится только женщинам с болями или бесплодием. У отдельных женщин трудно установить причинно-следственную связь между эндометриозом и болью или бесплодием, поскольку только половина поверхностных поражений болезненны, учитывая также многие другие причины тазовых болей или бесплодия [24]. Главная цель лечения пациенток с симптоматическим аденомиозом – купирование характерных симптомов (боль, меноррагия, метроррагия, анемия). Большинство пациенток с аденомиозом завершили свои репродуктивные планы, и в случае тяжелых клинических проявлений и безуспешности медикаментозной терапии многие женщины решаются на радикальное хирургическое лечение (гистерэктомия). Однако поскольку в последние годы отмечается четкая тенденция к более позднему деторождению, нередко необходимо применение органосохраняющих методов лечения [10].

В действующих мировых и отечественных клинических рекомендациях регламентировано хирургическое

удаление эндометриоидных очагов, неспецифические обезболивающие средства и гормональная терапия [25, 26]. Лечение должно основываться на доказательствах, но клиническая оценка может варьировать в зависимости от понимания патофизиологии [27–29]. Медикаментозная терапия предлагается для купирования боли, предотвращения новых поражений или рецидивов, назначается в качестве самостоятельного лечения либо как второй этап после хирургического лечения<sup>1</sup> [30]. Хирургическое вмешательство (обычно лапароскопическое) у многих пациенток позволяет преодолеть болевой синдром, но эндометриоидные гетеротопии часто рецидивируют (до 40–50% в течение 5 лет) [25, 26]. Известно, что рецидивы эндометриоза после хирургического вмешательства происходят примерно у 50% пациенток в течение 5 лет при отсутствии послеоперационного супрессивного лечения [24, 29].

Выбор хирургического метода лечения узловой формы аденомиоза продолжает оставаться актуальным вопросом на стыке междисциплинарных отношений в современной медицине. В связи с этим медицинское сообщество все больше внимания уделяет возможностям органосохраняющих технологий, в том числе включающих комбинацию альтернативных способов хирургического лечения, не только с целью сохранения репродуктивной функции, но и исходного качества жизни [10, 18]. В последнее десятилетие в России, как и во многих зарубежных странах с высоким экономическим уровнем развития, у женщин сформировалась потребность в реализации репродуктивного потенциала в более позднем возрасте.

Тактика хирургического лечения больных аденомиозом зависит от его степени распространения и формы (диффузная или узловая), а также от репродуктивных планов пациентки и ее желания сохранить матку. При аденомиозе эндометриоидная инфильтрация может распространяться на незначительную или существенную часть миометрия, однако отграничить здоровую ткань от измененной бывает весьма проблематично в связи с отсутствием четкой демаркационной линии. Это неизбежно приводит к удалению в ходе операции и здоровой ткани во избежание рецидива заболевания<sup>2</sup>. При узловых формах аденомиоза органосохраняющее хирургическое лечение служит методом выбора, особенно у нерожавших женщин, поскольку позволяет восстановить нормальное анатомическое строение внутренних половых органов женщины и сохраняет способность к деторождению. Проводится лапароскопическое иссечение узлов с последующим восстановлением стенки матки. Операция при узловом аденомиозе относится к технически сложным вмешательствам, поскольку отсутствие капсулы и четких границ, отделяющих узел от миометрия, а также выделение самого узла сопряжено с трудностями. Усложняет ситуацию ригидность стенки матки вследствие воспалительного процесса, в результате чего при ушивании маточной стенки сопоставить раневую поверхность становится гораздо труднее в связи с высоким риском

<sup>1</sup> ESHRE Guideline Endometriosis. Available at: <https://www.eshre.eu/Guideline/Endometriosis>.

<sup>2</sup> Пучков К. Аденомиоз матки – причины, симптомы и современные методы лечения. Режим доступа: <https://www.puchkovk.ru/ginekologiya/adenomioz/metodi-lecheniya/>.

развития интраоперационного кровотечения в органе с развитой системой кровоснабжения [30–38].

К хирургическим методам профилактики кровопотери следует отнести как технику самой операции (выбор хирургического доступа, направление разреза миометрия, различные техники ушивания раны, применение лазера, аргона и электрокоагуляции), так и окклюдующие сосудистые техники (временная окклюзия маточных артерий с помощью атравматических клипс, после наложения которых кровоснабжение матки временно приостанавливается, зона операции при этом остается сухой вследствие отсутствия кровотечения и граница узла и слои матки хорошо просматриваются, отсутствует риск случайного вскрытия полости матки, нет необходимости использования коагуляции) [31]: временная окклюзия или временная баллонная окклюзия внутренних подвздошных артерий (ВПА)<sup>3</sup> [39].

Удаление узлов аденомиоза лапароскопическим доступом имеет ряд доказанных преимуществ, однако даже в руках квалифицированного хирурга представляет определенную сложность, особенно при больших размерах или неудобном расположении узлов аденомиоза. Для ликвидации этих недостатков и сохранения преимуществ лапароскопического доступа хирурги используют различные приемы. Особого внимания заслуживают методики временной окклюзии ВПА<sup>4</sup> и временной баллонной окклюзии ВПА (патент РФ на изобретение №2661701) [39], так как они являются надежными и воспроизводимыми и позволяют достоверно снизить кровопотерю, вероятность переливания компонентов крови и сроки пребывания пациентов в стационаре, уменьшить общую длительность операции [30, 39].

Показания для радикальной операции при аденомиозе:

- отсутствие эффекта от гормональной терапии (длительные кровотечения, сопровождающиеся анемией, выраженный болевой синдром, в том числе диспареуния);
- диффузная форма аденомиоза, сочетание с другими патологическими процессами в матке (миома матки, патология эндометрия или шейки матки и др.) и при реализованной репродуктивной функции [18].

Неоднозначные данные об эффективности органосохраняющих эндоскопических и эндоваскулярных вмешательств, сменивших нередко неоправданную гистерэктомию, объясняются отсутствием дифференцированного выбора технологии, необходимого объема до- и послеоперационного обследования, целесообразности реабилитационных мероприятий [32–38]. Однако если пациентка выбирает органосохраняющее хирургическое лечение, она должна быть информирована не только о возможном рецидивировании заболевания, но и о возможных хирургических рисках и неясных последствиях в отношении фертильности, поскольку функциональное состояние матки и фертильность после такой операции невозможно точно спрогнозировать. Выбор тактики оперативного лечения представляет значительные сложности,

поскольку результаты хирургического и гормонального лечения аденомиоза недостаточно эффективны и частота рецидивов составляет около 15–21%, а при длительном наблюдении (через 5 лет) достигает 50–55% [30, 38]. Необходимо делать выбор оперативного лечения в нужное время и в полном объеме, желательно однократно в течение жизни. Кроме того, крайне важен выбор препарата для послеоперационной терапии, ее достаточная длительность с точки зрения предупреждения рецидивов эндометриоза [24, 30].

В послеоперационном периоде необходимо проведение супрессивной терапии, поскольку хирургическое удаление узлов аденомиоза не устраняет причины их развития, а интраоперационная травма миометрия повышает риск рецидива заболевания. Поэтому в настоящее время остается актуальной проблема не только эффективности органосохраняющего хирургического лечения узловой формы аденомиоза, но и назначения супрессивной медикаментозной терапии [37].

Только 24% женщин в России в настоящее время принимают гормональную терапию при эндометриозе из числа тех, кому она показана [24]. Крайне важно своевременно поставить диагноз и назначить правильное лечение, проинформировать женщину о том, что эндометриоз – хроническое заболевание, которое требует длительной терапии и наблюдения в динамике, объяснить пациентке возможные осложнения вследствие операции, отсутствия лечения после операции либо самостоятельной отмены назначенных препаратов и т. д. Информирование пациентки о возможных побочных явлениях гормональной терапии и пути решения этих проблем позволит снизить риск преждевременной отмены препаратов и последующих рецидивов эндометриоза. В связи с этим поиск новых патогенетически обоснованных лекарственных средств остается чрезвычайно актуальным. Также крайне важно уделять внимание профилактике рецидивирования эндометриоза после хирургического лечения, ориентируя пациентку на длительную терапию. Такой подход создаст условия для однократного проведения хирургического этапа лечения эндометриоза с разработкой долгосрочного плана ведения пациенток.

Спорными и дискуссионными моментами использования противорецидивной терапии являются специфические осложнения, связанные с развитием гормональных и биохимических нарушений, кратковременностью курса терапии, рецидивом заболевания после отмены препаратов, а главное – возможностью использования их в молодом возрасте. При выборе препарата необходимо иметь в виду его эффективность, безопасность и переносимость. В последнее время появилось большое количество исследований, свидетельствующих о лучшей эффективности прогестагенов с целью долгосрочной терапии эндометриоза. К настоящему моменту диенгест показал себя как высокоэффективное средство для лечения основных болевых симптомов эндометриоза (хронической тазовой боли, диспареунии и дисменореи) и профилактики рецидива заболевания [3, 40–44]. Значительное количество экспериментальных и клинических исследований подтвердили

<sup>3</sup> Пучков К. Аденомиоз матки – причины, симптомы и современные методы лечения. Режим доступа: <https://www.puchkovk.ru/ginekologiya/adenomioz/metodi-lecheniya/>.

<sup>4</sup> Там же.

благоприятный профиль безопасности и хорошую переносимость диеногеста в дозе 2 мг, что позволяет рекомендовать его с целью долгосрочной терапии эндометриоза. В пользу выбора именно указанного прогестагена свидетельствуют новейшие данные, отражающие всестороннее воздействие на различные звенья патогенеза заболевания. В конце 2019 г. Росздравнадзор зарегистрировал дженерик диеногеста – новый препарат Зафрилла, содержащий 2 мг действующего вещества. В соответствии с Федеральным законом №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» он успешно прошел регламентированные исследования на биоэквивалентность, что позволило рекомендовать его для лечения эндометриоза [26, 44].

Принимая во внимание хронический характер заболевания, на сегодняшний день важным является применение эффективных лекарственных средств с минимальным количеством побочных эффектов, которые позволят купировать болевой синдром, снизить частоту повторных оперативных вмешательств и рецидивов эндометриоза.

**Цель исследования** – улучшить репродуктивные исходы после хирургического лечения эндометриоза и возможность предотвращения рецидивов заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе гинекологического отделения Городской клинической больницы имени Ф.И. Иноземцева (Москва). В когортное проспективное сравнительное исследование были включены 80 женщин, перенесшие органосохраняющее лечение по поводу наружного генитального эндометриоза и узловой формы аденомиоза с 1 января 2020 по 31 декабря 2022 г. Исследование не имело конфликта интересов и осуществлялось без финансовой поддержки фармацевтических компаний.

**Критерии включения:**

- возраст 22–45 лет, средний –  $32 \pm 4,1$  года;
- подтвержденный при лапароскопии и морфологическом исследовании диагноз «наружный генитальный эндометриоз и аденомиоз, узловатая форма»;
- отсутствие противопоказаний к гормонотерапии;
- информированное добровольное согласие пациентки на участие в исследовании.

**Критерии исключения:**

- возраст старше 45 лет;

- аллергические реакции на диеногест;
- варикозное расширение вен малого таза;
- нарушение гемокоагуляции;
- сочетание гинекологических заболеваний воспалительного и невоспалительного генеза, для которых характерна тазовая боль;
- злокачественные новообразования;
- отягощенный соматический анамнез;
- заболевания печени;
- отказ от участия в исследовании.

В зависимости от формы эндометриоза (наружный генитальный эндометриоз или аденомиоз) и хирургического органосохраняющего лечения пациентки были разделены на 4 подгруппы. Контрольные подгруппы (1 и 3) составили пациентки, перенесшие оперативное лечение, но отказавшиеся от приема препарата диеногест (табл. 1).

Объем обследования включал стандартные клинические, лабораторные и морфологические методы исследования.

До применения препарата проводился сбор данных, подтверждающих возможность участия пациенток в исследовании:

- критерии включения/исключения;
- антропометрические данные;
- факт курения и употребления алкоголя;
- жалобы;
- анамнез;
- сопутствующие заболевания;
- общий осмотр, термометрия;
- гинекологический статус;
- УЗИ с доплерометрией;
- МРТ органов малого таза;
- общеклинические лабораторные исследования;
- вид органосохраняющего оперативного лечения.

**Клинико-анамнестический метод** – изучение гинекологического анамнеза, особенности течения и длительности заболевания. Оценку соматического статуса проводили с использованием визуальных и физикальных методов.

**Выраженность болевого синдрома** оценивали:

- по визуальной аналоговой шкале (Visual Analog Scale – VAS);
- цифровой рейтинговой шкале (Numerical rating scale – NRS);
- шкале Бибероглу – Бермана (Biber-oglu and Behrman Scale, B&B).

● **Таблица 1.** Дизайн исследования

● **Table 1.** Study design

Группа 1. После лапароскопической овариальной цистэктомии и удаления очагов наружного генитального эндометриоза		Группа 2. После лапароскопического удаления узла аденомиоза с временной окклюзией маточных артерий или временной баллонной окклюзией внутренних подвздошных артерий	
Подгруппа 1 (контроль 1). Без терапии препаратом диеногест 2 мг/сут в послеоперационном периоде	Подгруппа 2. Терапия препаратом диеногест 2 мг/сут в послеоперационном периоде	Подгруппа 3 (контроль 2). Без терапии препаратом диеногест 2 мг/сут в послеоперационном периоде	Подгруппа 4. Терапия препаратом диеногест 2 мг/сут в послеоперационном периоде
n = 10	n = 45	n = 5	n = 20
Период наблюдения – 3, 6, 12, 24 месяцев			

VAS – шкала для количественной оценки диспареунии, дисменореи и хронической тазовой боли. Пациентка сама определяла выраженность болевых ощущений, используя графическое изображение шкалы длиной 10 см на бумажном носителе (цена деления соответствует 1 баллу). Пациентки отмечали точку на этой линии: ее начало (нулевая точка) соответствовало отсутствию боли, диапазон от 1 до 4 см (1–4 балла) отражал незначительные болевые ощущения, 5–7 см – умеренные, 8–10 см – сильные.

NRS – шкала для оценки интенсивности боли в баллах (от 0 до 10), представляющая собой отрезок прямой линии длиной 10 см, с левой стороны которой находилась точка отсчета (боль отсутствовала – 0 баллов), а с правой – конечная точка (нестерпимая боль – 10 баллов).

По шкале В&В результаты оценивали по общей сумме баллов, определяемых самими пациентками, оценивающими болевые ощущения, вызванные эндометриозом, а также результаты гинекологического исследования, при котором врач определял болезненность и статическую гипералгезию по степени тяжести: 1–2 балла – легкая; 3–5 баллов – средняя; 6–10 баллов – тяжелая; 11–15 баллов – очень тяжелая.

*Качество жизни* пациенток оценивали при помощи опросника EHP-30 (Endometriosis Health Profile – 30) – 30 вопросов, позволяющих оценить болевой синдром, жизненную активность, эмоциональную составляющую, социальное функционирование, самооценку. Для сравнения результатов опросов до и во время лечения учитывали количество отрицательных ответов: чем меньше их было, тем менее выраженными считали социальную дезадаптацию и ментальный дистресс.

*Оценку комплаентности* проводили по клинико-психологической тестовой методике – шкале Мориски – Грина (Morisky – Green Scale). Комплаентными считали пациенток, набравших 4 балла; о недостаточной приверженности свидетельствовала оценка 3 балла, о некомплаентности – 2 балла и менее.

*Клиническое лабораторное обследование* включало:

- клинический анализ крови;
- общий анализ мочи;
- биохимию крови;
- коагулограмму;
- определение группы крови, резус-фактора;
- бактериоскопическое исследование отделяемого из цервикального канала.

*Инструментальное обследование* включало трансвагинальное и трансабдоминальное УЗИ малого таза с доплерометрией. Объем матки вычисляли по формуле:

$$V_{\text{матки}} = L \times W \times H \times 0,523,$$

где  $V_{\text{матки}}$  – объем матки ( $\text{см}^3$ ),  $L$  – длина матки,  $W$  – ширина матки,  $H$  – толщина (все в см), 0,523 – постоянный коэффициент. Также проводилось МРТ органов малого таза.

Материал для *морфологического исследования* до операции забирался во время инвазивных методов диагностики (аспирационной биопсии эндометрия и гистероскопии).

В первую группу были включены 55 пациенток, перенесших органосохраняющее лечение по поводу наружного генитального эндометриоза, эндометриодных кист

яичников II и III стадии в объеме овариальной цистэктомии и удаления очагов наружного генитального эндометриоза.

Во вторую группу были включены 25 пациенток, перенесших органосохраняющее лечение по поводу узловой формы аденомиоза. В зависимости от клинических симптомов, размеров и локализации узлов аденомиоза пациенткам было проведено хирургическое вмешательство (удаление всех узлов аденомиоза): 15 пациенткам (3 – контрольной и 12 – четвертой подгруппы), у которых размеры узлов аденомиоза были более 4,0, но менее 6,0 см, проведено удаление лапароскопическим доступом с временной окклюзией маточных артерий; 10 пациенткам (2 – контрольной и 8 – четвертой подгруппы), у которых размеры узлов аденомиоза составили 6,0 см и более, – удаление лапароскопическим доступом с временной баллонной окклюзией ВПА по специальной методике (патент РФ на изобретение №2661701) [39]. Послеоперационный материал отправлялся на гистологическое исследование, где подтверждался факт наличия эндометриоза.

Диеногест (препарат Зафрилл, «Гедеон Рихтер») назначен 65 пациенткам в дозе 2 мг/сут (1 таблетка) со 2-го дня после оперативного лечения в непрерывном режиме в течение 6 мес. с учетом противопоказаний к его применению, 15 пациенток отказались от приема препарата в послеоперационном периоде и составили контрольные группы.

Основными параметрами эффективности применения диеногеста считали изменения интенсивности болевого синдрома по VAS, NRS и шкале В&В, размеров матки, улучшения качества жизни при помощи опросника EHP-30, также оценивали отдаленные результаты спустя 3, 6, 12 мес. после лечения в виде возникновения рецидивов заболевания. Также проводили оценку реализации репродуктивной функции пациенток в виде наступления беременности в течение года после операции и лечения диеногестом и ее исход. Оценку переносимости препаратов пациенткам проводили на основании частоты возникновения побочных эффектов, динамического клинического наблюдения и оценку комплаентности по клинико-психологической тестовой методике – шкале Мориски – Грина.

Полученные данные подвергали статистической обработке с использованием пакета программ Statistica 12.0, IBM SPSS Statistics. Использовали метод описательной статистики с определением среднего арифметического, дисперсии, стандартного отклонения, 95% доверительного интервала. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования были получены данные об анамнезе, особенностях течения заболевания. Возраст обследуемых женщин был от 22 до 45 лет, в среднем  $32 \pm 4,1$  года. При анализе медико-социальных характеристик групп не было выявлено статистически значимых различий в менархе и начале половой жизни, индексе массы тела,

длительности заболевания, сопутствующих гинекологических и соматических заболеваниях (табл. 2).

При сборе анамнеза у 100% пациенток был в разной степени выражен болевой синдром при оценке по шкалам VAS, NRS, V&B, у 63% отмечалось нарушение менструального цикла по типу обильных маточных кровотечений и у 63% эти жалобы сочетались. Оценка интенсивности болевого синдрома проводилась по шкалам VAS, NRS, V&B (табл. 3).

При оценке интенсивности болевого синдрома по шкалам VAS, NRS, V&B установлено, что болевой синдром был сильнее выражен у пациенток второй и четвертой подгруппы ( $p < 0,05$ ). Длительность заболевания с момента выявления составила от 2 до 9 лет. Гинекологический анамнез был отягощен у 20 женщин, из них у 8 отмечались

● **Таблица 2.** Медико-социальная характеристика пациенток сравниваемых групп, n (%)

● **Table 2.** Medical and social characteristics of female patients in the comparator groups, n (%)

Параметр	Группа 1		Группа 2	
	Под-группа 1	Под-группа 2	Под-группа 3	Под-группа 4
Возраст, М ± т, годы	31 ± 3,8	26 ± 2,4	30 ± 3,2	34 ± 5,4
Индекс массы тела, М ± т, кг/м <sup>2</sup>	26 ± 2,2	23 ± 1,1	25 ± 2,8	24 ± 3,4
Менархе, М ± т, годы	13 ± 2,2	12 ± 1,2	14 ± 1,8	13 ± 2,6
Возраст начала половой жизни, М ± т, годы	17 ± 2,4	16 ± 2,3	19 ± 1,2	18 ± 3,2
Менструальная функция: • не нарушена; • нарушена	7 (70,0) 3 (30,0)	27 (60,0) 18 (40,0)	1 (20,0) 4 (80,0)	– 20 (100)*
Болевой синдром. VAS: • слабая; • умеренная; • сильная. NRS: • слабая; • умеренная; • сильная. V&B: • легкая; • средняя; • тяжелая; • очень тяжелая	10 (100) – 4 (40,0) 6 (60,0) – 4 (40,0) 6 (60,0) – 3 (30,0) 4 (40,0) 3 (30,0)	45 (100) – 13 (28,9)* 32 (71,1)* – 13 (28,9)* 32 (71,1)* – 13 (28,9) 22 (48,9) 10 (22,2)	5 (100) – 3 (60,0) 2 (40,0) – 3 (60,0) 2 (40,0) – 2 (40,0) 2 (40,0) 1 (20,0)	20 (100) – 13 (65,0) 7 (35,0) – 13 (65,0) 7 (35,0) – 10 (50,0)* 7 (35,0) 3 (15,0)
Длительность заболевания, М ± т, годы	4,8 ± 2,5	4,0 ± 1,5	4,2 ± 1,6	5,4 ± 3,6
Беременность и ее исходы: • роды; • искусственные аборты; • выкидыш; • внематочная беременность	2 (20,0) 2 (20,0) 1 (10,0) 2 (20,0)	9 (20,0) 9 (20,0) 5 (11,1) 6 (13,3)	2 (40,0) 2 (40,0) 2 (40,0) 1 (20,0)	7 (35,0) 3 (15,0) 3 (15,0) 2 (10,0)
Сопутствующие гинекологические заболевания	2 (20,0)	9 (20,0)	2 (40,0)	7 (35,0)
Бесплодие: • первичное; • вторичное	6 (60,0) 4 (40,0)	21 (46,7) 15 (33,3)	1 (20,0) 3 (60,0)	3 (15,0) 13 (65,0)*
Соматические заболевания	5 (50,0)	20 (44,4)	5 (100,0)	20 (100,0)

\*  $p < 0,05$ , достоверное отличие от группы контроля.

заболевания шейки матки и у 12 – перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза. Соматический анамнез был отягощен у 50 пациенток: у 35 выявлена постгеморрагическая анемия, у 5 – ожирение, у 10 – заболевание желудочно-кишечного тракта и у 6 – заболевания сердечно-сосудистой системы.

В клиническом анализе крови у пациенток первой группы уровень гемоглобина составил от 100 до 110 г/л (в среднем  $105,6 \pm 4,4$  г/л); второй группы – от 86 до 110 г/л (в среднем  $99,4 \pm 9,6$  г/л), число лейкоцитов, тромбоцитов было в пределах нормы. В биохимическом анализе крови и коагулограмме изменений не выявлено.

При аспирационной биопсии эндометрия на 5–7-й день менструального цикла у пациенток первой и второй группы патологии эндометрия не выявлено. У пациенток первой группы при УЗИ органов малого таза диагностированы эндометриодные кисты яичников. В первой подгруппе у 6 (60,0%) пациенток диагностировано одностороннее поражение яичников, диаметр эндометриодных кист  $7,0 \pm 1,8$  см, у 4 (40,0%) – двустороннее поражение, диаметр эндометриодных кист  $6,5 \pm 1,5$  см. Во второй подгруппе у 23 (51,1%) – одностороннее поражение яичников, диаметр эндометриодной кисты  $8,0 \pm 2,8$  см, у 22 (48,9%) – двустороннее поражение, диаметр кист  $7,2 \pm 1,4$  см.

У пациенток второй группы при УЗИ размеры матки соответствовали сроку от 8 до 16 нед. (среднее  $11 \pm 3,1$ ), объем матки – от 470,7 до 1757,3 см<sup>3</sup> (средний  $839,6 \pm 83,8$  см<sup>3</sup>), количество узлов – от 1 до 3 ( $1,5 \pm 0,5$ ), наибольший линейный размер узлов аденомиоза – от 4 до 10 см ( $5,8 \pm 1,4$ ) (табл. 4).

В зависимости от клинических симптомов, размеров и локализации узлов аденомиоза, заинтересованности пациенток в репродуктивной функции 25 пациенткам проведено органосохраняющее оперативное вмешательство: 15 пациенткам (3 – контрольной и 12 – первой подгруппы), у которых размеры узлов аденомиоза были более 4,0, но менее 6,0 см, проведено удаление узлов аденомиоза лапароскопическим доступом с временной окклюзией маточных артерий; 10 пациенткам (2 – контрольной и 8 – второй подгруппы), у которых размеры узлов аденомиоза были 6,0 см и более – удаление узлов

● **Таблица 3.** Интенсивность болевого синдрома в сравниваемых группах до лечения, М ± т

● **Table 3.** Pain intensity in the comparator groups before treatment, М ± т

Шкала	Группа 1		Группа 2	
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3	Подгруппа 4
VAS, дисменорея, см	53,07 ± 4,4	63,60 ± 4,4*	66,60 ± 5,4	80,60 ± 6,4*
VAS, диспареуния, см	48,07 ± 3,2	58,30 ± 7,5*	54,50 ± 3,5	74,60 ± 5,4*
VAS, хроническая тазовая боль, см	57,40 ± 4,6	60,50 ± 5,8*	58,30 ± 4,6	76,90 ± 4,8*
NRS, баллы	5,46 ± 0,7	5,80 ± 1,4*	5,50 ± 1,7	7,98 ± 0,7*
V&B, баллы	5,08 ± 0,8	6,00 ± 0,9*	5,80 ± 1,8	8,00 ± 0,8*

\*  $p < 0,05$ , достоверное отличие от группы контроля.

- **Таблица 4.** Исходные ультразвуковые характеристики матки и узлов аденомиоза у пациенток второй группы
- **Table 4.** Baseline ultrasound characteristics of the uterus and adenomyosis nodes in female patients of the second group

Параметр	Подгруппа 3		Подгруппа 4	
	М	95% ДИ	М	95% ДИ
Наибольший линейный размер матки, см	11,0	8,8–13,2	12,6	11,35–13,85
Объем матки, см <sup>3</sup>	656,5	243,9–1069,1	979,75	769,25–1200,2
Количество узлов аденомиоза	1,8	0,76–2,83	1,8	1,08–2,52
Наибольший линейный размер узла аденомиоза, см	5,0	2,8–7,6	6,5	5,4–7,6

Примечание. М – среднее арифметическое; ДИ – доверительный интервал.

аденомиоза лапароскопическим доступом с временной баллонной окклюзией ВПА. Баллонная окклюзия ВПА составила  $80 \pm 20,8$  мин. При лапароскопическом вмешательстве у 25 (100%) пациенток независимо от группы диагностирован наружный генитальный эндометриоз различной стадии.

Со 2-го дня после хирургического органосохраняющего лечения 65 пациенткам назначен прием препарата диеногест Зафрилл в дозе 2 мг/сут в непрерывном режиме в течение 6 мес.

У пациенток первой подгруппы через 3 мес. после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза отмечалось достоверное уменьшение интенсивности болевого синдрома на 30% (по шкале VAS, дисменорея) с умеренного до слабого и через 6 мес. после оперативного лечения – на 50% ( $p < 0,05$ ). По другим шкалам (VAS, диспареуния; VAS, хроническая тазовая

боль (ХТБ); NRS; В&В) через 3 мес. после оперативного лечения происходило незначительное уменьшение интенсивности болевого синдрома, достоверные изменения происходили спустя 6 мес.

У пациенток второй подгруппы через 3 мес. после комплексного лечения наблюдалось статистически значимое снижение выраженности болевого синдрома по всем шкалам (VAS, дисменорея; VAS, диспареуния; VAS, ХТБ; NRS; В&В). При этом болевой синдром уменьшился до незначительного уже через 3 мес. после начала проведенного лечения. Спустя 6 мес. пациентки практически не замечали наличие незначительной боли.

В третьей подгруппе через 3 мес. после удаления узлов аденомиоза у 3 пациенток с временной окклюзией маточных артерий и у 2 пациенток с временной баллонной окклюзией ВПА отмечалось достоверное уменьшение интенсивности болевого синдрома в 2 раза (по шкале VAS, дисменорея) с умеренного до слабого, причем данные значения оставались и через 6 мес. после оперативного лечения ( $p < 0,05$ ). По другим шкалам (VAS, диспареуния; VAS, ХТБ; NRS; В&В) через 3 мес. после оперативного лечения происходило незначительное уменьшение интенсивности болевого синдрома, которое сохранялось спустя 6 мес., что свидетельствовало о том, что удаление узла аденомиоза в первую очередь способствовало уменьшению интенсивности болевого синдрома во время менструации.

У пациенток четвертой подгруппы через 3 мес. после комплексного лечения происходила трансформация интенсивности болевого синдрома из сильного в умеренный по шкалам VAS, диспареуния; VAS, ХТБ; NRS; В&В, а по шкале VAS, дисменорея – из сильного в слабый. Через 6 мес. после комплексного лечения происходило дальнейшее уменьшение интенсивности болевого синдрома до незначительного по всем шкалам (табл. 5).

- **Таблица 5.** Динамика интенсивности болевого синдрома после лечения в сравниваемых группах, М  $\pm$  m
- **Table 5.** Changes in pain intensity after treatment in the comparator groups, М  $\pm$  m

Группа	Подгруппа	Этап	Шкала				
			VAS, дисменорея, см	VAS, диспареуния, см	VAS, ХТБ, см	NRS, баллы	В&В, баллы
1	1	До лечения	53,07 $\pm$ 4,4	48,07 $\pm$ 3,2	57,4 $\pm$ 4,6	5,46 $\pm$ 0,7	5,08 $\pm$ 0,8
		Через 3 месяца	38,29 $\pm$ 3,2**	30,18 $\pm$ 2,2	48,9 $\pm$ 4,5	4,6 $\pm$ 1,1	3,9 $\pm$ 1,6**
		Через 6 месяцев	30,6 $\pm$ 2,4**	29,6 $\pm$ 2,4**	46,6 $\pm$ 4,8	4,0 $\pm$ 1,1**	3,8 $\pm$ 1,5**
	2	До лечения	63,6 $\pm$ 4,4	58,3 $\pm$ 7,5	60,5 $\pm$ 5,8	5,8 $\pm$ 1,4	6,0 $\pm$ 0,9
		Через 3 месяца	29,6 $\pm$ 5,4***	19,6 $\pm$ 3,2***	21,4 $\pm$ 2,4***	2,7 $\pm$ 0,7***	2,8 $\pm$ 0,6***
		Через 6 месяцев	8,5 $\pm$ 1,4***	6,69 $\pm$ 1,4*	8,2 $\pm$ 2,3***	0,9 $\pm$ 0,1***	0,5 $\pm$ 0,2***
2	3	До лечения	66,6 $\pm$ 5,4	54,5 $\pm$ 3,5	58,3 $\pm$ 4,6	5,5 $\pm$ 1,7	5,8 $\pm$ 1,8
		Через 3 месяца	37,4 $\pm$ 3,2**	41,1 $\pm$ 4,5**	44,2 $\pm$ 3,1	4,1 $\pm$ 1,1	3,9 $\pm$ 1,6**
		Через 6 месяцев	36,5 $\pm$ 3,2**	42,6 $\pm$ 5,8	42,1 $\pm$ 3,6**	4,0 $\pm$ 1,1**	4,0 $\pm$ 1,5**
	4	До лечения	80,6 $\pm$ 6,4	74,6 $\pm$ 5,4	76,9 $\pm$ 4,8	7,98 $\pm$ 0,7	8,0 $\pm$ 0,8
		Через 3 месяца	31,6 $\pm$ 5,4***	53,2 $\pm$ 6,5***	52,4 $\pm$ 6,4***	5,12 $\pm$ 1,4***	4,9 $\pm$ 0,9***
		Через 6 месяцев	11,3 $\pm$ 2,6***	22,6 $\pm$ 4,4***	29,6 $\pm$ 4,5***	2,1 $\pm$ 0,9*	2,6 $\pm$ 1,4***

Примечание. ХТБ – хроническая тазовая боль.

\*  $p < 0,05$ , достоверное отличие от группы контроля. \*\*  $p < 0,05$ , достоверное отличие внутри группы.

В клиническом анализе крови у 25 пациенток второй группы выявлена постгеморрагическая анемия. У 20 пациенток после хирургического лечения с курсом терапии препаратом диенгест достоверно происходило более быстрое восстановление показателей гемоглобина спустя 3 и 6 мес. после лечения по сравнению с контрольной группой. Спустя 12 и 24 мес. после лечения различия носили недостоверный характер (табл. 6).

В исследование были включены пациентки с отсутствием заболеваний печени и показателями аминотрансфераз в пределах референсных значений. За время исследования не было выявлено отклонений показателей печеночных ферментов от референсных значений.

Исходно было отмечено, что пациентки чувствовали себя растерянными и расстроенными. При анализе качества жизни с помощью опросника ЕНР-30 после проведенного комплексного лечения пациентки второй и четвертой подгруппы отметили более выраженную положительную динамику по сравнению с первой и третьей подгруппой соответственно.

Побочные реакции на препарат диенгест были выявлены у 2 пациенток в виде тошноты в первые 3 дня приема первой упаковки препарата. Индивидуальной непереносимости препарата в ходе исследования, а также осложнений при приеме препарата не отмечалось, все пациентки имели высокие баллы по шкале комплаентности и были удовлетворены терапией. Переносимость препарата хорошая, ни одна пациентка в течение исследования не отказалась от приема препарата.

Отдаленные результаты исследований спустя 3, 6, 12, 24 мес. после хирургического лечения и терапии препаратом диенгест не выявили рецидивов заболевания у 65 пациенток. У 2 (20%) пациенток первой подгруппы и 2 (40%) пациенток третьей подгруппы выявлен рецидив заболевания спустя 24 мес. после проведенного лечения. Рецидив заболевания оценивали при появлении новых очагов эндометриоза и поражения яичников в первой группе и узлов аденомиоза – во второй группе и возобновлении клинических симптомов в течение периода наблюдения.

В течение 24 мес. после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза и супрессивной терапии препаратом диенгест 2 мг/сут в течение 6 мес.

● **Таблица 6.** Динамика показателей гемоглобина у пациенток второй группы с постгеморрагической анемией,  $M \pm m$

● **Table 6.** Changes in hemoglobin levels in female patients of the second group with posthemorrhagic anemia,  $M \pm m$

Этап	Подгруппа 3	Подгруппа 4
До лечения	94 ± 8,9	96 ± 9,6
Через 3 месяца	105 ± 6,9	114 ± 6,7*
Через 6 месяцев	110 ± 5,9	120 ± 6,5*
Через 12 месяцев	110 ± 8,6	123 ± 4,6
Через 24 месяца	108 ± 6,4	120 ± 3,5

\*  $p < 0,05$ , достоверное отличие от группы контроля.

беременность наступила у 30 (66,7%), у 17 (56,7%) – самопроизвольно, у 13 (43,3%) – с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и закончилась родами у 26 (86,7%). У пациенток первой подгруппы без терапии диенгестом беременность наступила у 4 (40,0%) с одинаковой частотой самопроизвольно и с применением ВРТ и у 2 (50%) закончилась родами. У 9 (45,0%) пациенток четвертой подгруппы в течение 24 мес. после комплексного лечения узловой формы аденомиоза беременность наступила у 2 самопроизвольно, у 7 – с применением ВРТ и закончилась родами у 6 (66,7%). У пациенток третьей подгруппы беременность наступила у 2 (40,0%) с применением ВРТ, но только лишь у 1 пациентки закончилась родами (табл. 7).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В связи с современной тенденцией к планированию беременности в более позднем репродуктивном периоде увеличивается доля пациенток с гинекологической патологией, в том числе и с наружным генитальным эндометриозом и узловой формой аденомиоза.

Особое место среди всех его клинических форм занимают эндометриоидные кисты яичников ввиду их самой частой встречаемости у молодых пациенток с генитальным эндометриозом (17–44%) [45], а также возможного гонадотоксического воздействия, что отрицательно сказывается на состоянии овариального резерва и последующей реализации репродуктивной функции [46].

Важной особенностью клинического течения эндометриоза яичников является его рецидивирующий характер, что создает предпосылки к повторным хирургическим вмешательствам и еще большему повреждению фолликулярного аппарата яичников [47]. По данным литературы, частота рецидивов эндометриоидных кист яичников составляет 29–56% через 2 года и около 50% – через 5 лет после оперативного лечения [48, 49]. Столь выраженная вариабельность этого показателя может быть обусловлена как определением самого термина «рецидив» и стадией заболевания, так и квалификацией хирурга, видом и продолжительностью послеоперационной медикаментозной терапии или ее отсутствием.

● **Таблица 7.** Репродуктивная функция,  $n$  (%)

● **Table 7.** Reproductive function,  $n$  (%)

Параметр	Группа 1		Группа 2	
	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3	Подгруппа 4
Наступление беременности:	4 (40,0)	30 (66,7)*	2 (40,0)	9 (45,0)*
● самопроизвольно;	2 (50,0)	17 (56,7)	0 (0,0)	2 (22,2)
● ВРТ	2 (50,0)	13 (43,3)	2 (100,0)	7 (77,8)
Неразвивающаяся беременность, выкидыш	2 (50,0)	4 (13,3)	1 (50,0)	3 (33,3)
Роды	2 (50,0)	26 (86,7)*	1 (50,0)	6 (66,7)*

\*  $p < 0,05$ , достоверное отличие от группы контроля.

Предпочтительным доступом при проведении хирургического лечения больных аденомиозом является лапароскопический. При органосохраняющем лечении выполняется лапароскопическое иссечение узлов. После хирургического органосохраняющего лечения необходимо проведение гормональной терапии, выбор которой определяется в зависимости от объема операции, возраста и репродуктивных планов пациенток [32, 38, 40, 43, 50, 51]. В исследовании Л.Ю. Карахалиса и др. установлено, что использование гестагенов для прегравидарной подготовки пациенток с бесплодием на фоне аденомиоза более предпочтительно в связи с достоверной нормализацией L-селектина (адгезивные молекулы) и снижением интенсивности по VAS проявлений альгоменореи и интенсивности диспареунии [52].

Факторы, определяющие трудности выбора метода лечения при эндометриозе, многочисленны, фармакотерапия требует персонализации, применяемые лекарственные средства характеризуются значимым числом ограничений и побочных эффектов. В связи с этим поиск новых патогенетически обоснованных лекарственных средств остается чрезвычайно актуальным. Также крайне важно уделять внимание профилактике рецидивирования эндометриоза после хирургического лечения, ориентируя пациентку на длительную терапию. Такой подход создаст условия для однократного проведения хирургического этапа лечения эндометриоза с разработкой долгосрочного плана ведения пациенток [29].

Отдаленные результаты исследования показали, что после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза и узловой формы аденомиоза и назначения супрессивной терапии препаратом Зафрилл через 3 мес. происходила трансформация интенсивности болевого синдрома по шкалам VAS, NRS, B&B на одну ступень, а через 6 мес. – его уменьшение до незначительного ( $p < 0,05$ ), что способствовало улучшению качества жизни пациенток на основании опросника EHP-30. В 24-недельном проспективном сравнительном исследовании М.Р. Оразова и др. установлено, что спустя 3 и 6 мес. после приема препарата Зафрилл 2 мг/сут у пациенток с различной выраженностью болевого синдрома при хронической тазовой боли, ассоциированной с наружным генитальным эндометриозом, происходило статистически значимое снижение интенсивности болевого синдрома по всем шкалам – VAS, NRS, B&B [26].

Диеногест – современный прогестаген для лечения эндометриоза, который обладает прогестероновой и минимальной андрогенной активностью. Диеногест в дозе 2 мг характеризуется приемлемым уровнем безопасности, не влияет на основные биохимические показатели (печеночные ферменты и липидный профиль), применение препарата в указанной дозировке не вызывает дефицита эстрогенов [50]. Происходит умеренное снижение эстрадиола и подавление овуляции с быстрым восстановлением овуляторных циклов после прекращения лечения [26]. Диеногест является эффективным средством терапии хронической тазовой боли; по некоторым данным, после отмены препарата эффект может сохраняться

до 24 нед. [53]. Показано, что послеоперационное применение диеногеста снижало риск рецидива эндометриом. В исследовании S.R. Lee et al. рецидивы на фоне длительности лечения диеногестом 48–72 нед. наблюдались в 1,8% случаев, тогда как снижение интенсивности болевого синдрома отмечено в 82% случаев [54]. Индивидуален и отбор пациенток для использования определенной медицинской стратегии, в том числе обусловленной репродуктивными планами женщины. Диеногест (препарат Зафрилл) занимает собственную нишу в терапии эндометриоз-ассоциированных тазовых болей и диспареунии. Его применяют для сокращения объема эндометриом и профилактики послеоперационных рецидивов таких кист. Это препарат выбора для пациенток, которые не планируют беременность в ближайшее время и ищут пути восстановления качества жизни путем уменьшения болевого синдрома и, следовательно, эмоционально-психологической напряженности [55].

Согласно утверждению экспертов Американского общества по репродуктивной медицине (ASRM), эндометриоз, сопровождающийся бесплодием, следует рассматривать как заболевание, при котором необходимо разрабатывать план долговременного ведения пациентки с использованием медикаментозного лечения (по показаниям) для исключения повторных оперативных вмешательств [3, 26, 43, 56, 57]. В нашем исследовании в течение 24 мес. наблюдения рецидивы заболевания не были зарегистрированы.

Однозначного мнения в отношении механизмов рецидива эндометриоидных кист яичников на сегодняшний момент не существует. Повторное возникновение эндометриомы после хирургического лечения может быть обусловлено пролиферацией *in situ* остаточных фрагментов, не полностью удаленных во время операции, ростом микроскопических эндометриоидных гетеротопий, не идентифицированных хирургом-эндоскопистом, либо развитием очагов *de novo* [58]. Первую теорию подтверждает тот факт, что эндометриоидные очаги, как правило, вновь образуются в области вмешательства на ранее оперированном яичнике [59]. В исследовании K. Nirgianakis et al. было показано, что 80,6% рецидивирующих эндометриом локализовались на одном и том же яичнике [60]. Однако сообщения о повторном возникновении эндометриом у пациенток с эндометриоидными кистами яичников на контрлатеральном яичнике после односторонней сальпингофорэктомии свидетельствуют в пользу развития новых первичных очагов. Предметом острых научных дискуссий является эффективность лекарственной терапии в послеоперационном периоде для профилактики рецидивирования эндометриоидных кист яичников. Безопасность и эффективность послеоперационной терапии диеногестом в дозе 2 мг в течение 12 мес. в отношении профилактики рецидива были доказаны в исследовании S.R. Lee et al. Кумулятивная частота рецидивов составила 1,8% в течение 41 мес. наблюдения [54], что значительно ниже показателей, полученных после терапии комбинированными оральными контрацептивами и использовании левоноргестрел-внутриматочной системы [61–63].

Наступление беременности у 39 (60,0%) пациенток, закончившееся своевременными родами у 32 (48,0%), свидетельствует о благоприятном влиянии препарата диеногест на репродуктивный прогноз. Согласно исследованию К.М. Джамалутдиновой и др., в течение 12–15 мес. после проведенного органосохраняющего лечения беременности наступила у 34 (44,7%) пациенток из 76: у 20 (58,8%) – самостоятельно и у 14 (41,2%) – в результате программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбриона. У 5 из 106 пациенток произошли самопроизвольные выкидыши на сроке 10–16 нед. беременности, у 1 – неразвивающаяся беременность на сроке 5–6 нед. Беременность завершилась родами у 28 (36,8%) из 76 пациенток. Отмечена статистически значимая разница ( $p < 0,01$ ) в меньшей частоте наступления беременности, завершившейся родами, в группе пациенток только с хирургическим лечением по сравнению с группой получавших противорецидивную терапию в послеоперационном периоде (9 и 15 пациенток соответственно). При этом у 17 пациенток из 28 беременность наступила самостоятельно и у 11 – в результате программ ЭКО и переноса эмбриона [18]. Также в этом исследовании было отмечено, что ЭКО в анамнезе без достоверной разницы ( $p > 0,05$ ) было у 5% пациенток с диффузной формой аденомиоза и у 13,3% пациенток – с узловой. При этом достоверно большее число попыток ЭКО ( $p < 0,001$ ) отмечено у больных диффузной формой аденомиоза и составило  $4,7 \pm 0,4$  по сравнению с  $1,9 \pm 0,2$  у больных узловой формой аденомиоза. Эффективность ЭКО оказалась достоверно выше ( $p < 0,02$ ) у больных узловой формой аденомиоза – у 10 из 12 пациенток, что составило 83,3% по сравнению с таковой у больных диффузной формой аденомиоза – у 2 из 3 пациенток, что составило 66,7% [18]. Оценка противорецидивной терапии после вмешательств позволяет прогнозировать течение послеоперационного подхода.

Индивидуальный подход с учетом возраста, состояния овариального резерва, хирургического лечения позволит выработать персональный подход для каждой фертильной женщины с целью достижения желанной беременности.

Понимание этиологии и патогенеза эндометриоза, своевременная постановка диагноза и назначение эффективной терапии с высоким профилем безопасности и возможностью индивидуального подхода к каждой пациентке с эндометриозом позволят нивелировать симптоматику, улучшить качество жизни и снизить риск рецидивов у женщин, страдающих данной патологией, что является основной составляющей эффективного менеджмента эндометриоза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате комплексного подхода, включающего хирургическое лечение наружного генитального эндометриоза и узловой формы аденомиоза и назначение супрессивной терапии препаратом Зафрилл через 3 мес., происходила трансформация интенсивности болевого синдрома по шкалам VAS, NRS, V&B на одну ступень, а через 6 мес. – его уменьшение до незначительного ( $p < 0,05$ ), что способствовало улучшению качества жизни пациенток на основании опросника ЕНР-30.

Прием диеногеста Зафрилл в течение 24 нед. обеспечил эффективное купирование болевого синдрома, позволил облегчить симптомы заболевания, а также улучшить качество жизни и реализовать репродуктивные планы. Комплексный подход к лечению наружного генитального эндометриоза и узловой формы аденомиоза, включающий хирургическое лечение и супрессивную терапию препаратом Зафрилл, позволил реализовать репродуктивную функцию 48% пациенток. Отдаленные результаты исследования позволяют рекомендовать препарат Зафрилл с высокой комплаентностью, хорошей переносимостью, благоприятным профилем безопасности с целью снижения болевого синдрома, интенсивности менструальных выделений, предотвращения рецидивов заболевания на основании 24 мес. наблюдения.

Поступила / Received 14.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 29.08.2023

Принята в печать / Accepted 29.08.2023



## Список литературы / References

- Меджидова АМ, Эседова АЭ. Актуальные вопросы диагностики и лечения бесплодия у женщин с внутренним генитальным эндометриозом. *Research and Practical Medicine Journal*. 2017;4(4):89–98. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-4-10>.  
Medzhidova AM, Esedova AE. Topical issues of diagnosis and treatment of infertility in women with internal genital endometriosis. *Research and Practical Medicine Journal*. 2017;4(4):89–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-4-10>.
- Адамян ЛВ, Андреева ЕН. Роль современной гормонотерапии в комплексном лечении генитального эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2011;17(6):66–77. Режим доступа: <https://elibrary.ru/pyrbcf>.  
Adamyany LV, Andreeva EN. The role of modern hormone modulating therapy in the complex treatment of genital endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2011;17(6):66–77. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/pyrbcf>.
- Оразов МР, Радзинский ВЕ, Хамошина МБ, Кавтеладзе ЕВ, Шустова ВБ, Цораева ЮР, Новгин ДС. Бесплодие, ассоциированное с эндометриозом: от легенды к суровой реальности. *Трудный пациент*. 2019;17(1-2):6–12. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10001>.  
Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB, Kavteladze EV, Shustova VB, Tsoraeva YuR, Novginov DS. Endometriosis-associated infertility: from myths to harsh reality. *Trudnyy Patient*. 2019;17(1-2):6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2019-10001>.
- Ярмолинская МИ, Русина ЕИ, Хачатурян АР, Флорова МС. Клиника и диагностика генитального эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016;65(5):4–21. <https://doi.org/10.17816/JOWD6554-21>.  
Yarmolinskaya MI, Rusina EI, Khachatryan AR, Florova MS. Clinical picture and diagnosis of genital endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;65(5):4–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/JOWD6554-21>.
- Джамалутдинова КМ, Козаченко ИФ, Гус АИ, Адамян ЛВ. Современные аспекты патогенеза и диагностики аденомиоза. *Акушерство и гинекология*. 2018;(1):29–34. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.1.29-34>.  
Dzhamalutdinova KM, Kozachenko IF, Gus AI, Adamyany LV. The pathogenesis and diagnosis of adenomyosis: current aspects. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2018;(1):29–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2018.1.29-34>.
- Щеголев АИ, Быков АГ, Туманова УН, Павлович СВ. Эндометриоз и развитие опухолей. *Акушерство и гинекология*. 2016;(11):49–56. <https://doi.org/10.18565/aig.2016.11.49-56>.  
Schegolev AI, Bykov AG, Tumanova UN, Pavlovich SV. Endometriosis and the development of tumors. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2016;(11):49–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2016.11.49-56>.
- Exacoustos C, Brienza L, Di Giovanni A, Szabolcs B, Romanini ME, Zupi E, Arduini D. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the

- junctional zone and correlation with histology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(4):471–479. <https://doi.org/10.1002/uog.8900>.
8. Salim R, Riris S, Saab W, Abramov B, Khadum I, Serhal P. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF. *Reprod Biomed Online.* 2012;25(3):273–277. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.05.003>.
  9. Saremi A, Bahrami H, Salehian P, Hakak N, Pooladi A. Treatment of adenomyomectomy in women with severe uterine adenomyosis using a novel technique. *Reprod Biomed Online.* 2014;28(6):753–760. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.02.008>.
  10. Унанян АЛ, Сидорова ИС, Коган ЕА, Демура ТА, Демура СА. Активный и неактивный аденомиоз: вопросы патогенеза и патогенетической терапии. *Акушерство и гинекология.* 2013;(4):10–13. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Aktivnyi-i-neaktivnyi-adenomioz-voprosy-patogeneza-i-patogeneticheskoi-terapii.html>. Unanyan AL, Sidorova IS, Kogan EA, Demura TA, Demura SA. Active and inactive adenomyosis: problems in the pathogenesis and pathogenetic therapy. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2013;(4):10–13. (In Russ.) Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Aktivnyi-i-neaktivnyi-adenomioz-voprosy-patogeneza-i-patogeneticheskoi-terapii.html>.
  11. Amro B, Ramirez Aristondo ME, Alsuwaidi S, Almaamari B, Hakim Z, Tahlak M et al. New Understanding of Diagnosis, Treatment and Prevention of Endometriosis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(11):6725. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116725>.
  12. Горпенко АА, Чупрынин ВД, Смольнова ТЮ, Буралкина НА. Клинико-анамнестические особенности и качество жизни пациенток с узловым и диффузным аденомиозом. *Медицинский совет.* 2021;(13):68–76. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-68-76>. Gorpenko AA, Chuprynin VD, Smolnova TYu, Buralkina NA. Clinical-anamnestic features and life quality of patients with nodular and diffuse adenomyosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(13):68–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-68-76>.
  13. Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertil Steril.* 2017;108(6):872–885.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.08.036>.
  14. Давыдов АИ, Пашков ВМ, Шахламова МН. Аденомиоз: новый взгляд на старую проблему. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2016;15(2):59–66. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2016-2-59-66>. Davydov AI, Pashkov VM, Shakhlamova MN. Adenomyosis: a new look at the old problem. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2016;15(2):59–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2016-2-59-66>.
  15. Шкляр АА, Адамян ЛВ, Коган ЕА, Парамонова НБ, Козаченко ИФ, Гаврилова ТЮ. Клинико-морфологические особенности диффузной и узловой форм аденомиоза. *Проблемы репродукции.* 2015;21(1):74–79. <https://doi.org/10.17116/repro20152174-79>. Shklyar AA, Adamyant LV, Kogan EA, Paramonova NB, Kozachenko IF, Gavrilova TYu. The clinical and morphological features of nodular and diffuse forms of adenomyosis. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2015;21(1):74–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20152174-79>.
  16. Алехина АГ, Петров ЮА, Блесманович АЕ. Генитальный эндометриоз и репродуктивное здоровье женщины. *Главный врач юга России.* 2019;(4):68:18–21. Режим доступа: <http://akvarel2002.ru/assets/files/GV-04-68-WWW.pdf>. Alekhina AG, Petrov YuA, Blesmanovich AE. Genital endometriosis and women's reproductive health. *Glavnyy Vrach Yuga Rossii.* 2019;(4):68:18–21. (In Russ.) Available at: <http://akvarel2002.ru/assets/files/GV-04-68-WWW.pdf>.
  17. Graziano A, Lo Monte G, Piva I, Caserta D, Karner M, Engl B, Marci R. Diagnostic findings in adenomyosis: a pictorial review on the major concerns. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(7):1146–1154. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/8731>.
  18. Джамалутдинова КМ, Козаченко ИФ, Щеголев АИ, Файзуллина НМ, Адамян ЛВ. Клинико-морфологические особенности узлового и диффузного аденомиоза. *Акушерство и гинекология.* 2017;(9):86–94. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.9.86-94>. Dzhamalutdinova KM, Kozachenko IF, Schegolev AI, Fayzullina NM, Adamyant LV. Clinical and morphological features of nodular and diffuse adenomyosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2017;(9):86–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2017.9.86-94>.
  19. Campo S, Campo V, Benagiano G. Adenomyosis and infertility. *Reprod Biomed Online.* 2012;24(1):35–46. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.10.003>.
  20. Жигаленко АР, Карахалис ЛЮ, Папова НС. Клинико-диагностические параллели при аденомиоз-ассоциированном бесплодии. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017;(4):65–73. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-4-65-73>. Zhigalenko AR, Karakhalis LYu, Papova NS. Clinicodiagnostic parallels in adenomyosis-related infertility. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2017;(4):65–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-4-65-73>.
  21. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesaffre E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril.* 1991;55(4):759–765. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)54244-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)54244-7).
  22. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98(3):511–519. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.029>.
  23. Miravet-Valenciano JA, Rincon-Bertolin A, Vilella F, Simon C. Understanding and improving endometrial receptivity. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015;27(3):187–192. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000173>.
  24. Дубровина СО, Берлим ЮД, Александрина АД, Вовкочина МА, Богунова ДЮ, Гимбут ВС, Божинская ДМ. Современные представления о диагностике и лечении эндометриоза. *Акушерство и гинекология.* 2023;(2):146–153. <https://doi.org/10.18565/aig.2023.43>. Dubrovina SO, Berlim YuD, Aleksandrina AD, Vovkochina MA, Bogunova DYu, Gimbut VS, Bozhinskaya DM. Modern ideas about the diagnosis and treatment of endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2023;(2):146–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2023.43>.
  25. Оразов МР, Радзинский ВЕ, Хамошина МБ, Носенко ЕН, Арыutin ДГ, Духин АО и др. Эффективность лечения тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом. *Трудный пациент.* 2017;15(8-9):24–27. Режим доступа: <https://t-pacient.ru/wp-content/uploads/2017/12/6.pdf>. Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB, Nosenko EN, Aryutin DG, Dukhin AO et al. Treatment efficacy in patients with pelvic pain caused by external genital endometriosis. *Trudnyy Pacient.* 2017;15(8-9):24–27. (In Russ.) Available at: <https://t-pacient.ru/wp-content/uploads/2017/12/6.pdf>.
  26. Оразов МР, Радзинский ВЕ, Орехов РЕ. Эффективность терапии эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, резистентной к хирургическому лечению. *Гинекология.* 2021;23(4):314–323. <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.4.201097>. Orazov MR, Radzinsky VE, Orekhov RE. The effectiveness of therapy for endometriosis-associated pelvic pain resistant to surgical treatment. *Gynecology.* 2021;23(4):314–323. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.4.201097>.
  27. Koninckx PR, Martin DC, Donne J. Do we need to separate initiation and growth to understand endometriosis? *Fertil Steril.* 2020;114(4):766–767. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.008>.
  28. Makiyan Z. Endometriosis origin from primordial germ cells. *Organogenesis.* 2017;13(3):95–102. <https://doi.org/10.1080/15476278.2017.1323162>.
  29. Думановская МР, Табеева ГИ, Иванникова ЮА, Солопова АЕ, Асатурова АВ, Сметник АА и др. Возможности современной фармакотерапии эндометриоза. *Акушерство и гинекология.* 2023;(2):38–45. <https://doi.org/10.18565/aig.2022.293>. Dumanovskaya MR, Tabeeva GI, Ivannikova YuA, Solopova AE, Asaturova AV, Smetnik AA et al. Possibilities of modern pharmacotherapy of endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2023;(2):38–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.293>.
  30. Дубровина СО, Берлим ЮД, Вовкочина МА, Александрина АД, Богомолова КР. Медикаментозная терапия у пациенток с эндометриозом кистами яичников в до- и послеоперационном периоде: ретроспективное когортное исследование. *Акушерство и гинекология.* 2021;(5):146–152. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.146-152>. Dubrovina SO, Berlim YuD, Vovkochina MA, Aleksandrina AD, Bogomolova KR. Drug therapy in patients with endometrioid ovarian cysts in the pre- and postoperative period: a retrospective cohort study. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2021;(5):146–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.146-152>.
  31. Kang L, Gong J, Cheng Z, Dai H, Liping H. Clinical application and midterm results of laparoscopic partial resection of symptomatic adenomyosis combined with uterine artery occlusion. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16(2):169–173. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2008.12.003>.
  32. Бирюкова ЕИ, Рухляда НН, Крылов КЮ. Аденомиоз: хирургический подход и репродуктивные исходы. *Акушерство и гинекология.* 2019;(5):30–34. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.30-34>. Biryukova EI, Rukhlyada NN, Krylov KYu. Adenomyosis: surgical approach and reproductive outcomes. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2019;(5):30–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2019.5.30-34>.
  33. Korczyński J, Sobkiewicz S. Adenomyosis. Postepowanie diagnostyczne i terapeutyczne. *Ginekol Pol.* 2001;72(5):317–321. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11526766/>.
  34. Morita M, Asakawa Y, Nakakuma M, Kubo H. Laparoscopic excision of myometrial adenomyomas in patients with adenomyosis uteri and main symptoms of severe dysmenorrhea and hypermenorrhea. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2004;11(1):86–89. [https://doi.org/10.1016/s1074-3804\(05\)60018-7](https://doi.org/10.1016/s1074-3804(05)60018-7).
  35. Nijenhuis RJ, Smeets AJ, Morpurgo M, Boekkooy PF, Reuwer PJ, Smink M et al. Uterine artery embolisation for symptomatic adenomyosis with polyzene F-coated hydrogel microspheres: three-year clinical follow-up using UFS-QoL questionnaire. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;38(1):65–71. <https://doi.org/10.1007/s00270-014-0878-1>.
  36. Osada H. Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach. *Fertil Steril.* 2018;109(3):406–417. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.032>.
  37. Цхай ВБ, Цыганкова НЮ. Современные методы оперативного лечения тяжелых форм аденомиоза. *Сибирское медицинское обозрение.* 2016;(2):22–31. Режим доступа: [https://smr.krasgmu.ru/journal/1588\\_22.pdf](https://smr.krasgmu.ru/journal/1588_22.pdf). Tskhai VB, Tsygankova NYu. Modern methods of surgical treatment of severe forms of adenomyosis. *Siberian Medical Review.* 2016;(2):22–31. (In Russ.) Available at: [https://smr.krasgmu.ru/journal/1588\\_22.pdf](https://smr.krasgmu.ru/journal/1588_22.pdf).
  38. Цхай ВБ, Макаренко ТА, Кельберг ВГ. Современные возможности органосохраняющих операций при распространенных формах аденомиоза. Первый

- опыт операции по методике Хисао Осады. *StatusPraesens*. 2013;(3):9–13. Режим доступа: [https://praesens.ru/files/2013/magazine/SP\\_14.pdf](https://praesens.ru/files/2013/magazine/SP_14.pdf).
- Tskhai VB, Makarenko TA, Kelberg VG. Modern possibilities of organ-preserving operations for common forms of adenomyosis. The first experience of surgery using the Hisao Osada technique. *StatusPraesens*. 2013;(3):9–13. (In Russ.) Available at: [https://praesens.ru/files/2013/magazine/SP\\_14.pdf](https://praesens.ru/files/2013/magazine/SP_14.pdf).
39. Апресян СВ, Димитрова ВИ, Папоян СА, Слюсарева ОА, Квицаридзе БА. *Способ лапароскопического лечения узловых форм аденомиоза. Патент на изобретение RU 2661701 C1, 19.07.2018*. Режим доступа: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2661701C1\\_20180719](https://yandex.ru/patents/doc/RU2661701C1_20180719).
40. Чернуха ГЕ, Марченко ЛА, Гусев ДВ. Поиск оптимальных решений и пересмотр тактики ведения пациенток с эндометриозом. *Акушерство и гинекология*. 2020;(8):12–20. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.8.12-20>. Chernukha GE, Marchenko LA, Gusev DV. Search for optimal solutions and revision of tactics for managing patients with endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2020;(8):12–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.8.12-20>.
41. Тихомиров АЛ. Первая линия гормонального лечения эндометриоза. *Акушерство и гинекология*. 2021;(5):153–156. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.153-156>. Tikhomirov AL. First line hormonal treatment for endometriosis. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2021;(5):153–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.5.153-156>.
42. Оразов МР, Чайка АВ, Носенко ЕН. Купирование хронической тазовой боли, обусловленной аденомиозом, прогестагенами нового поколения. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014;8(3):6–10. Режим доступа: <https://www.gynecology.su/jour/article/view/83>. Orazov MR, Чайка AV, Nosenko EN. Elimination of chronic pelvic pain caused by adenomyosis the progestogens new generation. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2014;8(3):6–10. (In Russ.) Available at: <https://www.gynecology.su/jour/article/view/83>.
43. Оразов МР, Радзинский ВЕ, Хамошина МБ, Духин АО, Токтар ЛР, Орехов РЕ, Читанова ЮС. Эффективность комплексной терапии тазовой боли, ассоциированной с аденомиозом. *Трудный пациент*. 2020;18(4):34–40. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10028>. Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB, Dukhin AO, Toktar LR, Orekhov RE, Chitanava YuS. Effectiveness of complex therapy of pelvic pain associated with adenomyosis. *Trudnyj Pacient*. 2020;18(4):34–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2020-10028>.
44. Оразов МР, Радзинский ВЕ, Михалева ЛМ, Хамошина МБ, Бекулов МА. Диспареуния как визитная карточка инфильтративных форм эндометриоза. *Трудный пациент*. 2021;19(1):18–22. <https://doi.org/10.24412/2074-1995-2021-1-18-22>. Orazov MR, Radzinsky VE, Mikhaleva LM, Khamoshina MB, Bekulov MA. Dyspareunia as a hallmark of infiltrative forms of endometriosis. *Trudnyj Pacient*. 2021;19(1):18–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2074-1995-2021-1-18-22>.
45. Cranney R, Condous G, Reid S. An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):633–643. <https://doi.org/10.1111/aogs.13114>.
46. Llaarena NC, Falcone T, Flyckt RL. Fertility Preservation in Women With Endometriosis. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019;13:1179558119873386. <https://doi.org/10.1177/1179558119873386>.
47. Exacoustos C, Zupi E, Amadio A, Amoroso C, Szabolcs B, Romanini ME, Arduini D. Recurrence of endometriomas after laparoscopic removal: sonographic and clinical follow-up and indication for second surgery. *J Minim Invasive Gynecol*. 2006;13(4):281–288. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2006.03.002>.
48. Nirgianakis K, Ma L, McKinnon B, Mueller MD. Recurrence Patterns after Surgery in Patients with Different Endometriosis Subtypes: A Long-Term Hospital-Based Cohort Study. *J Clin Med*. 2020;9(2):496. <https://doi.org/10.3390/jcm9020496>.
49. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update*. 2009;15(4):441–461. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp007>.
50. Дубровина СО, Берлим ЮД, Гимбут ВС, Красильникова ЛВ, Арешян КА. Менеджмент эндометриом. *Гинекология*. 2017;19(4):30–35. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28635>. Dubrovina SO, Berlim YuD, Gimbut VS, Krasilnikova LV, Areshyan KA. Management of endometriomas. *Gynecology*. 2017;19(4):30–35. (In Russ.) Available at: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28635>.
51. Хилькевич ЕГ, Лисицына ОИ. Современные аспекты лечения эндометриоза. Применение диеногеста. *Медицинский совет*. 2017;(13):54–56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-54-56>. Khilkevich EG, Lisitsyna OI. Modern aspects of endometriosis treatment. Use of dienogest. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(13):54–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-13-54-56>.
52. Карахалис ЛЮ, Жигаленко АР, Пенжоян ГА, Колесникова НВ. Клинические и иммунологические изменения при лечении аденомиоза у пациенток с бесплодием. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;(5):37–44. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-5-37-44>. Karakhalis LYu, Zhigalenko AR, Penzhoyan GA, Kolesnikova NV. Clinical and immunological changes in treatment of adenomyosis in patients with infertility. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;(5):37–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-5-37-44>.
53. 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>.
54. Lee SR, Yi KW, Song JY, Seo SK, Lee DY, Cho S, Kim SH. Efficacy and Safety of Long-Term Use of Dienogest in Women With Ovarian Endometrioma. *Reprod Sci*. 2018;25(3):341–346. <https://doi.org/10.1177/1933719117725820>.
55. Радзинский ВЕ (ред.). *Клинический ребус. Гестагены в терапии эндометриоза: информационный бюллетень*. М.: StatusPraesens; 2020. 16 с.
56. Petraglia F, Hornung D, Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, Luisi S et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(1):167–173. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-1941-7>.
57. Griesinger G, Blockeel C, Kahler E, Pexman-Fieth C. O-212 Use of oral dydrogesterone for luteal phase support in fresh IVF cycles is associated with an increase in live birth rate: an integrated individual patient data analysis of the lotus phase III trial program. *Fertil Steril*. 2018;110(4S):90. Available at: [https://www.fertstert.org/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/fns/suppl\\_110\\_4S.pdf](https://www.fertstert.org/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/fns/suppl_110_4S.pdf).
58. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update*. 2009;15(4):441–461. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp007>.
59. Vignali M, Bianchi S, Candiani M, Spadaccini G, Oggioni G, Busacca M. Surgical treatment of deep endometriosis and risk of recurrence. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005;12(6):508–513. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2005.06.016>.
60. Nirgianakis K, Ma L, McKinnon B, Mueller MD. Recurrence Patterns after Surgery in Patients with Different Endometriosis Subtypes: A Long-Term Hospital-Based Cohort Study. *J Clin Med*. 2020;9(2):496. <https://doi.org/10.3390/jcm9020496>.
61. Klipping C, Duijkers I, Remmers A, Faustmann T, Zurth C, Klein S, Schuett B. Ovulation-inhibiting effects of dienogest in a randomized, dose-controlled pharmacodynamic trial of healthy women. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(11):1704–1713. <https://doi.org/10.1177/0091270011423664>.
62. Kim MK, Chon SJ, Lee JH, Yun BH, Cho S, Choi YS et al. Postoperative Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System Insertion After Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment for Preventing Endometriotic Cyst Recurrence: A Prospective Observational Study. *Reprod Sci*. 2018;25(1):39–43. <https://doi.org/10.1177/1933719117718274>.
63. Cho S, Jung JA, Lee Y, Kim HY, Seo SK, Choi YS et al. Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system versus oral contraceptives after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for preventing endometrioma recurrence. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93(1):38–44. <https://doi.org/10.1111/aogs.12294>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – О.А. Слюсарева, С.В. Апресян, Ю.Э., Доброхотова, А.Э. Маркаров

Написание текста – О.А. Слюсарева, С.В. Апресян

Сбор и обработка материала – С.В. Апресян, В.И. Димитрова, С.А. Папоян, С.А. Хлынова, А.Э. Маркаров

Обзор литературы – О.А. Слюсарева, Э.А. Маркова

Перевод на английский язык – О.А. Слюсарева

Анализ материала – С.В. Апресян, С.А. Хлынова, Э.А. Маркова

Статистическая обработка – А.Э. Маркаров, О.А. Слюсарева

Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Апресян, Ю.Э. Доброхотова, В.И. Димитрова

### Contribution of authors:

Concept of the article – Olga A. Slyusareva, Sergey V. Apresyan, Julia E. Dobrokhotova, Arnold E. Markarov

Text development – Olga A. Slyusareva, Sergey V. Apresyan

Collection and processing of material – Sergey V. Apresyan, Valentina I. Dimitrova, Simon A. Papoyan, Svetlana A. Khlynova, Arnold E. Markarov

Literature review – **Olga A. Slyusareva, Eleonora A. Markova**

Translation into English – **Olga A. Slyusareva**

Material analysis – **Sergey V. Apresyan, Svetlana A. Khlynova, Eleonora A. Markova**

Statistical processing – **Arnold E. Markarov, Olga A. Slyusareva**

Approval of the final version of the article – **Sergey V. Apresyan, Julia E. Dobrokhotova, Valentina I. Dimitrova**

### **Информация об авторах:**

**Аapresyan Сергей Владиславович**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-7310-974X>; [sapresyan@mail.ru](mailto:sapresyan@mail.ru)

**Маркаров Арнольд Эдуардович**, к.м.н., главный врач, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-0392-8280>; [gkb36@zdrav.mos.ru](mailto:gkb36@zdrav.mos.ru)

**Доброхотова Юлия Эдуардовна**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2786-6181>; [pr.dobrohotova@mail.ru](mailto:pr.dobrohotova@mail.ru)

**Хлынова Светлана Анатольевна**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1554-3633>; [doc-khlinova@mail.ru](mailto:doc-khlinova@mail.ru)

**Димитрова Валентина Ивановна**, к.м.н., заведующая гинекологическим отделением, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; [dimitrovav@mail.ru](mailto:dimitrovav@mail.ru)

**Папоян Симон Ашотович**, к.м.н., заведующий отделением сосудистой хирургии, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; доцент кафедры госпитальной хирургии, доцент кафедры рентгеноэндovasкулярной диагностики и лечения, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-6207-4174>; [2209792@gmail.com](mailto:2209792@gmail.com)

**Маркова Элеонора Александровна**, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9491-9303>; [markova.eleonora@mail.ru](mailto:markova.eleonora@mail.ru)

**Слюсарева Ольга Александровна**, к.м.н., врач – акушер-гинеколог, Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева; 105187, Россия, Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9279-7851>; [Lelechka.86@mail.ru](mailto:Lelechka.86@mail.ru)

### **Information about the authors:**

**Sergey V. Apresyan**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of Perinatology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7310-974X>; [sapresyan@mail.ru](mailto:sapresyan@mail.ru)

**Arnold E. Markarov**, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0392-8280>; [gkb36@zdrav.mos.ru](mailto:gkb36@zdrav.mos.ru)

**Julia E. Dobrokhotova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2786-6181>; [pr.dobrohotova@mail.ru](mailto:pr.dobrohotova@mail.ru)

**Svetlana A. Khlynova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1554-3633>; [doc-khlinova@mail.ru](mailto:doc-khlinova@mail.ru)

**Valentina I. Dimitrova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Gynecological Department, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; [dimitrovav@mail.ru](mailto:dimitrovav@mail.ru)

**Simon A. Papoyan**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Vascular Surgery, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Associate Professor of the Department of X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6207-4174>; [2209792@gmail.com](mailto:2209792@gmail.com)

**Eleonora A. Markova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9491-9303>; [markova.eleonora@mail.ru](mailto:markova.eleonora@mail.ru)

**Olga A. Slyusareva**, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya St., Moscow, 105187, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9279-7851>; [Lelechka.86@mail.ru](mailto:Lelechka.86@mail.ru)