

Терапия диеногестом: окно возможностей при эндометриозе

О.В. Якушевская^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

М.В. Юрова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0179-7635>, hi5melisa@gmail.com

Е.А. Межевитинова², <https://orcid.org/0000-0003-2977-9065>, mejevitinova@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Эндометриоз – заболевание, характеризующееся доброкачественным разрастанием ткани, идентичной эндометрию, вне полости матки с сопутствующим воспалительным процессом. Точная распространенность наружного генитального эндометриоза (НГЭ) неизвестна. По некоторым данным, распространенность варьирует от 2 до 10% среди женского населения в целом и до 50% среди женщин с установленным бесплодием. В настоящее время не существует единой теории, которая могла бы полноценно объяснить причины и механизмы развития заболевания. Этиопатогенез эндометриоза широко обсуждается и остается неопределенным. Основными клиническими маркерами заболевания являются хроническая тазовая боль, дисменорея, диспареуния и бесплодие. Прогрессирующее и рецидивирующее течение НГЭ со значимым ухудшением качества жизни женщин служит основной мотивацией для научного сообщества в поиске радикальных терапевтических методов. Основная цель терапии заключается в уменьшении боли, коррекции нарушений репродуктивной функции, предотвращении и/или замедлении возникновения таких долгосрочных последствий, связанных с эндометриозом, как спаечный процесс и злокачественная трансформация. Имеющиеся передовые технологии (минимально инвазивные диагностические методы, возможности магнитно-резонансной томографии, вагинальное ультразвуковое исследование высокого разрешения и т. д.), направленные на установление и изучение патогенеза эндометриоза, позволили оптимизировать терапевтические стратегии. Однако в рутинной клинической практике по-прежнему возникает множество дискуссионных вопросов. В данной статье будет представлен обзор общей базовой концепции патогенеза заболевания и подчеркнута роль гормонального лечения (диеногестом, ДНГ) женщин с эндометриозом.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, диеногест, дисменорея, диспареуния, бесплодие, прогестины, тазовая боль

Для цитирования: Якушевская ОВ, Юрова МВ, Межевитинова ЕА. Терапия диеногестом: окно возможностей при эндометриозе. *Медицинский совет*. 2023;17(15):65–70. <https://doi.org/10.21518/ms2023-339>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dienogest Therapy: A Window of Opportunity for Endometriosis

Oksana V. Yakushevskaya^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-7430-1207>, aluckyone777@gmail.com

Mariia V. Iurova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0179-7635>, hi5melisa@gmail.com

Elena A. Mezhevitinova², <https://orcid.org/0000-0003-2977-9065>, mejevitinova@mail.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Endometriosis is a disease characterized by a benign growth of tissue identical to the endometrium outside the uterine cavity with an accompanying inflammatory process. The exact prevalence of external genital endometriosis (EGE) is unknown. According to some data, the prevalence varies from 2% to 10% among the general female population and up to 50% among women with established infertility. Currently, there is no single theory that could fully explain the causes and mechanisms of the development of the disease. The etiopathogenesis of endometriosis is widely discussed and remains uncertain. The main clinical markers of the disease are chronic pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia, and infertility. The progressive and recurrent course of EGE with a significant deterioration in the quality of life of women is the main motivation for the scientific community in the search for radical therapeutic methods. The main goal of therapy is to reduce pain, correct reproductive dysfunction, prevent / slow down the occurrence of such long-term consequences associated with endometriosis, such as fibrosis, adhesions and malignant transformation. Available advanced technologies aimed at establishing and studying the pathophysiology of endometriosis have made it possible to optimize therapeutic strategies. However, many controversial issues still arise in routine clinical practice. This article will provide an overview of the general basic concept of disease pathogenesis and highlight the role of hormonal treatment (dienogest) in women with endometriosis.

Keywords: dienogest, infertility, progestins, pelvic pain, external genital endometriosis, pain syndrome, dysmenorrhea, dyspareunia

For citation: Yakushevskaya OV, Iurova MV, Mezhevitinova EA. Dienogest therapy: a window of opportunity for endometriosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(15):65–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-339>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В эпоху нанотехнологий, современных научных открытий и изобретений эндометриоз уже долгое время остается в тени этиопатогенетической неизвестности и отсутствия радикальных терапевтических стратегий. Заболевание можно представить как конечный результат нерегулируемых взаимодействий между этническими, генетическими, эпигенетическими, иммунорегуляторными, гормональными и экологическими факторами. Невозможность выделения приоритетных патогенетических звеньев в каждом конкретном клиническом случае не позволяет достичь полной остановки прогрессирования и рецидивирования заболевания [1].

В зависимости от локализации очагов эндометриоза можно выделить аденомиоз (эндометриоз матки, внутренний эндометриоз) и проявления наружного генитального эндометриоза (НГЭ), такие как эндометриоидная киста яичника и глубокий инфильтративный (ГИЭ). Перечисленные подтипы могут появляться отдельно или в сочетании [2, 3]. Среди них эндометриоидная киста яичника верифицируется наиболее часто, занимая от 17 до 55%. Частота глубоких инфильтративных форм НГЭ составляет 20% от всех случаев заболевания, причем наиболее частой локализацией являются крестцово-маточные связки [4, 5].

Основной целью терапии является уменьшение болевого синдрома, улучшение репродуктивной функции и профилактика долгосрочных последствий, связанных с эндометриозом (фиброз, спаечный процесс и злокачественная трансформация) [6, 7]. В конечном счете терапия ориентирована на восстановление нормальной анатомии тазовых органов, поддержание оптимального функционального состояния органов-мишеней и улучшение качества жизни [8].

Непрерывно развивающиеся медицинские технологии (минимально инвазивные диагностические/терапевтические оперативные подходы, возможности магнитно-резонансной томографии, ультразвуковое исследование высокого разрешения и т. д.), а также накопленный опыт ведения пациенток с НГЭ позволили оптимизировать контроль течения этого сложного заболевания. Однако в повседневной клинической практике клиницисты сталкиваются с определенным перечнем противоречий. Например, лапароскопия, обеспечивающая прямую визуализацию и возможность проведения гистологической оценки, в перспективе длительное время считалась «золотым стандартом» диагностики эндометриоза [9, 10]. Однако в настоящее время не существует единого мнения, следует ли проводить лапароскопию до этапа консервативного лечения. Кохрановский обзор, состоящий из 57 исследований с участием 9 865 пациенток,

продемонстрировал наличие определенного уровня риска различных осложнений при выполнении диагностической лапароскопии, несмотря на низкий соответствующий показатель смертности [11]. Наконец, насущные нерешенные проблемы ведения пациенток с эндометриозом обусловлены неопределенностью его реального патофизиологического портрета, в связи с чем невозможно выделить универсальный терапевтический подход. В любом случае индивидуальная терапевтическая схема должна быть подобрана исходя из благоприятного профиля «риск – польза» и максимально соответствовать требованиям пациентки (в зависимости от репродуктивных планов) с целью достижения высокой комплаентности, что значимо с позиций долгосрочных прогнозов течения заболевания [12].

Вследствие высокой ассоциативной связи эндометриоза с относительной или абсолютной гиперэстрогемией в практике наиболее часто применяется патогенетически обоснованная гормонотерапия, направленная на подавление влияния эстрогенов и снижение активности очагов эндометриоза. В настоящее время перечень гормональных препаратов для терапии женщин с НГЭ согласно рекомендациям ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) от 2022 г. включает комбинированные гормональные контрацептивы, прогестагены, агонисты/антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), ингибиторы ароматазы. Выбор гормонального препарата и длительность терапии определяются возрастом пациентки, ее репродуктивными планами, клиническими проявлениями, сопутствующей патологией, степенью распространенности и активности НГЭ [4].

В связи с тем, что эндометриоз относится к хроническому заболеванию и характеризуется прогрессирующим течением, целесообразно проведение динамического наблюдения и обследования пациенток как минимум в течение всего репродуктивного периода, а выбранная схема лечения должна обеспечить максимальную эффективность и позволить избежать повторного хирургического вмешательства. Большая часть гормональных препаратов ассоциируется с определенным перечнем нежелательных явлений и не подходит для использования в долгосрочной перспективе. Поэтому (рекомендации ESHRE 2022 г.) агонисты и антагонисты ГнРГ отнесены к препаратам второй линии терапии пациенток с НГЭ [4].

Согласно международным рекомендациям ESHRE-2022 к средствам лечения пациенток с НГЭ первой линии относят комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и гестагены. Однако КОК не имеют официально зарегистрированных показаний для лечения эндометриоза и клинических доказательств эффективности. К препаратам выбора первой линии терапии эндометриоза с доказанной эффективностью в рандомизированных

контролируемых испытаниях можно отнести гестагены. ДНГ – высокоэффективное средство уменьшения тяжести эндометриоза, связанного с ним болевого синдрома, а также профилактики рецидива заболевания. Благоприятный профиль безопасности, хорошая переносимость, возможность использования в течение длительного времени и экономическая выгода определяют ДНГ как более перспективный препарат по сравнению с агонистами/антагонистами ГнРГ [4].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ДИЕНОГЕСТА

ДНГ является производным нортестостерона с высокой биодоступностью, хорошей переносимостью и отсутствием негативных метаболических эффектов. Центральное влияние ДНГ проявляется в виде умеренного ингибирующего действия на секрецию гонадотропинов с последующим надежным подавлением овуляции за счет апоптоза клеток гранулы доминантного фолликула и снижением секреции эстрадиола. Пороговые концентрации эстрадиола (30–50 пг/мл), с одной стороны, не стимулируют пролиферативные процессы в эндометрии, с другой – препятствуют снижению минеральной плотности костной ткани и развитию других нежелательных явлений, связанных с дефицитом эстрогенов, наблюдаемых при применении агонистов ГнРГ [13].

ДНГ активирует фермент 17-β – гидроксистероиддегидрогеназу, преобразующий эстрадиол в его менее активную изоформу – эстрон, который меняет эстрогенный баланс на локальном уровне. Активация данного фермента осуществляется при взаимодействии прогестероновых рецепторов-β (PR-β) с собственным лигандом. В эндометриодных очагах преимущественно экспрессируются PR-α, обладающие супрессивным воздействием на PR-β. В исследованиях *in vivo* было продемонстрировано стимулирующее влияние ДНГ на экспрессию PR-β, за счет которого осуществляется снижение резистентности очага эндометриоза к прогестерону, соответственно, реализуется один из механизмов патогенетического воздействия на заболевание [14, 15].

Кроме того, ДНГ ингибирует экспрессию ароматазы – фермента, благодаря которому в эндометриодных очагах поддерживается локальная гиперэстрогения [16].

Два патогенетических механизма объясняют развитие болевого синдрома, связанного с глубоким инфильтративным эндометриозом: хроническое воспаление (метаболическая активность эктопического эпителия) и вторичный фиброз (внедрение эндометриодных желез в рубцовую ткань). Клетки эктопированных эндометриодных очагов экспрессируют ряд цитокинов, участвующих в регуляции клеточной дифференцировки и пролиферации. К одному из маркеров активности патологических эндометриодных очагов в перитонеальной жидкости можно отнести фактор некроза опухолей α (ФНО-α), содержание которого у женщин с НГЭ повышено. В экспериментальных исследованиях *in vivo* было выявлено, что ДНГ блокирует экспрессию циклооксигеназы-2, снижает секрецию интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, тем

самым осуществляет антипролиферативное, противовоспалительное, антиангиогенное влияние. В минимальной суточной дозе (2 мг/сут) ДНГ уменьшает болевой синдром за счет мощного противовоспалительного действия и снижения передачи болевых сигналов, не требуя гистологической верификации эндометриоза [13, 17, 18].

В последнее время в исследованиях отмечалась противоопухолевая направленность влияния ДНГ. Снижение уровня ФНО-α в перитонеальной жидкости, ингибирование внутриклеточного сигнального пути PI3K/AKT/mTOR (отвечает за пролиферацию и метаболизм), инициация апоптоза клеток в эндометриодном очаге лежат в основе торможения их злокачественной трансформации [19, 20].

Непрерывный прием ДНГ обеспечивает псевдоденудализацию стромальных клеток, атрофию железистого компонента эндометрия с последующей блокадой пролиферации и атрофией очагов эндометриоза [21].

Таким образом, отсутствие у ДНГ негативных метаболических, сосудистых и гепатотоксических эффектов, а также антиандрогенное влияние без минералокортикоидной и глюкокортикоидной активности обеспечивают хорошую переносимость препарата и высокую приверженность пациентов к продолжению терапии [22].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИЕНОГЕСТА

В настоящее время накоплен достаточный опыт применения в клинической практике ДНГ у женщин с НГЭ. В 2015 г. был опубликован обзор результатов 8 испытаний, в котором, согласно данным проведенного анализа визуально-аналоговой шкалы боли, как в группе плацебо, так и в группе женщин, использующих ДНГ, отмечалось уменьшение болевого синдрома, однако в группе наблюдаемых, принимавших препарат, отмечено статистически значимое превосходство по достижению анальгетического эффекта (15,1 vs 27,4 соответственно, $p = 0,0001$) [23].

Лечение глубокого инфильтративного эндометриоза может быть как хирургическим, направленным на восстановление нормальной анатомии органов малого таза путем разделения спаек и иссечения/коагуляции эндометриодных очагов, так и консервативным. Как правило, оперативное лечение не всегда гарантирует радикальное их удаление. По некоторым данным, частота послеоперационных рецидивов эндометриоза составляет 30% (через 4 года) – 43% (через 8 лет) после операции [24]. В связи с этим сохраняется потребность в назначении эффективной, безопасной и хорошо переносимой гормональной терапии в течение длительного времени. В работах по изучению пролонгированного использования ДНГ (более 12 мес.) была продемонстрирована высокая эффективность последнего в профилактике рецидивов заболевания после оперативного лечения, в уменьшении ассоциированной с эндометриозом боли и размера рецидивирующей эндометриодной кисты яичников [25–27].

Несмотря на то что существуют различные схемы гормональной терапии при НГЭ, единого мнения относительно того, какой препарат следует использовать в конкретной клинической ситуации, достигнуто не было.

Y. Takaesu et al. в своей работе пытались определить, какой препарат (ДНГ или гозерелин) можно считать оптимальным для предотвращения рецидива эндометриоза после проведенного оперативного вмешательства. В результате исследования не наблюдалось существенных различий в частоте послеоперационных рецидивов между группами пациентов, принимавших ДНГ или гозерелин. Однако была обнаружена значительная статистическая разница в частоте рецидивов между группой ДНГ и группой плацебо ($p = 0,027$). Интенсивность менструальной и хронической тазовой боли значительно уменьшилась в обеих основных группах лечения. Побочные эффекты чаще наблюдались в группе использования гозерелина. По мнению авторов, ДНГ по соотношению «риск – польза» является препаратом с более благоприятным профилем для терапии такого хронического заболевания, как НГЭ, в сравнении с гозерелином, применение которого может считаться оптимальным только для краткосрочного применения [28].

В опубликованном в 2017 г. метаанализе проводилась оценка эффективности терапии ДНГ у пациенток с хронической тазовой болью, ассоциированной с НГЭ. По результатам исследования по сравнению с даназолом, медроксипрогестероном и гозерелином ДНГ являлся наиболее эффективной альтернативой для купирования болевого синдрома на фоне эндометриоза [29].

Далее будут представлены клинические случаи наблюдения за пациентками с НГЭ в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в отделении гинекологической эндокринологии, получавшими терапию с использованием диеногеста после хирургического лечения или без него.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациентка П., 31 год, наблюдается в Центре с февраля 2022 г. Обратилась на прием с жалобами на отсутствие наступления беременности в течение года при регулярной половой жизни без применения контрацепции, а также на диспареунию.

Из анамнеза: отмечает наличие миопии легкой степени, хронического аутоиммунного тиреоидита (достигнут эутиреоз). Менструации с 13 лет, установились сразу, менструальный цикл составляет 26–30 дней, кровотечения длятся в среднем по 7 дней, при этом умеренно болезненные в течение последних 6 лет. Беременностей не было.

При обследовании в женской консультации по месту жительства:

- по данным цитологического исследования материала, полученного с экзоцервикса и из цервикального канала (жидкостная цитология): нормальная цитологическая картина (NILM по системе Bethesda);
- по данным ультразвукового исследования (УЗИ) молочных желез, выполненного на 7-й день менструального цикла (д. м. ц.): патологии не обнаружено (категория BIRADS 2 с обеих сторон);
- по данным исследования гормонального профиля крови, выполненного на 3-й д. м. ц.: показатели в пределах референсных значений (ФСГ 4,5 мЕД/л; ЛГ 3,8 мЕД/л; эстради-

ол 286 пм/л; ТТГ 2,2 мЕД/л; пролактин 168 мЕД/л). Уровень прогестерона, исследованного на 22-й д. м. ц., – 32 нм/л;

- по данным УЗИ органов малого таза, выполненного на 6-й д. м. ц.: маточное (М)-ЭХО 5 мм; в правом яичнике визуализировано образование с утолщенной капсулой и мелко-дисперсной взвесью (32 мм); левый яичник объемом 8,7 см³, содержит 6 фолликулов в срезе размерами от 2 до 7 мм.

Пациентка направлена на хирургическое лечение в гинекологический стационар, и в последующем была выполнена операция в объеме цистэктомии при лапароскопическом доступе.

На приеме в центре пациентка получила направление на дополнительное обследование для решения вопроса о выборе терапии, по данным которого:

- АМГ составил 1,7 нг/мл;
- по данным МРТ органов малого таза обнаружен умеренно выраженный спаечный процесс, очаги эндометриоза на серозном покрове матки, крестцово-маточных связках, эндометриоидная киста правого яичника размерами 34 мм;
- по данным исследования спермограммы супруга: нормозооспермия;
- по данным гистеросальпингографии: маточные трубы проходимы.

Учитывая низкий овариальный резерв, настойчивое желание пациентки провести изначально консервативное лечение, рекомендована терапия диеногестом в дозе 2 мг/сут (ДляЖенс метри, ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия) с последующим динамическим контролем МРТ органов малого таза через 6 мес.

На приеме через 6 мес. терапии диеногестом пациентка отмечала отсутствие диспареунии, периодически ациклические мажущие выделения из половых путей, не причиняющие дискомфорт и не требующие отмены терапии.

МРТ органов малого таза через 6 мес. терапии диеногестом: отмечена суммарно-положительная динамика эндометриоидного процесса на фоне гормонального лечения – размеры эндометриоидной кисты правого яичника уменьшены до 17 мм.

Пациентка настояла на самостоятельной попытке наступления беременности. Через 2 мес. после отмены терапии диеногестом наступила беременность. Пациентка находится под наблюдением врачей-акушеров.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка О. в возрасте 36 лет обратилась на прием в Центр для прегравидарной подготовки после оперативного лечения по поводу наружного генитального эндометриоза, выполненного в объеме: адгезиолизис, иссечение и коагуляция очагов наружного генитального эндометриоза брюшины малого таза, крестцово-маточных связок, клетчатки малого таза, дисковидной резекции сигмовидной кишки (шейвинг). Оперативное лечение выполнено лапароскопическим доступом. В результате хромогидротубации было показано, что маточные трубы проходимы.

Из анамнеза: менструации с 12 лет, установились сразу, менструальный цикл составляет 28 дней,

длительность кровотечений по 7 дней, менструации болезненные с момента менархе. Ранее была одна беременность, которая завершилась своевременными родами.

С 2020 г. пациентка наблюдается у гинеколога в женской консультации по месту жительства по поводу дисменореи, хронической тазовой боли. В течение трех лет принимала комбинированные оральные контрацептивы (этинилэстрадиол 0,03 мг + диенгест 2 мг). В течение двух лет отмечала положительную динамику в виде купирования дисменореи, а также уменьшения кровопотери в менструальные дни. За последний год появились боли в нижних отделах живота, не связанные с менструальным циклом, запоры.

По МРТ органов малого таза, выполненной до оперативного лечения: в области ректосигмоидного отдела кишечника визуализируется очаг эндометриоза размерами до 2,5 см с признаками прорастания в серозную и мышечную оболочки и с фиксацией прилежащей стенки матки.

Учитывая распространенность (глубокая инфильтративная форма) и высокую вероятность рецидивирования эндометриоза после оперативного этапа лечения, пациентке, планирующей беременность, был назначен диенгест в дозе 2 мг/сут – ДляЖенс метри («Фармасинтез-Тюмень») и рекомендовано динамическое контрольное наблюдение в виде выполнения МРТ органов малого таза через 6 мес.

На приеме через 6 мес. терапии диенгестом пациентка отметила купирование болевого синдрома. По данным МРТ органов малого таза: послеоперационные изменения в полости малого таза, МР-картина зоны фиксации стенки матки в ретроцервикальной зоне к прилежащей стенке в области ректосигмоидного перехода, МР-признаков наличия эндометриозных инфильтратов не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

История изучения эндометриоза официально начинается с 1860 г., когда патофизиолог Венского университета Карл Фон Рокитанский впервые описал морфологические изменения при данном заболевании. Дальнейший прорыв в изучении этиопатогенеза эндометриоза связан с открытием микроскопа, развитием анестезиологии, разработкой и усовершенствованием хирургического оборудования и техники выполнения оперативного лечения. Однако накопленные за последние 150 лет знания и опыт не позволяют исчерпывающе объяснить истинный механизм развития патологического процесса [30, 31].

Широкая палитра клинических проявлений и локализации данного заболевания (от бессимптомных до атипичных и тяжелых форм, от локального поражения органов репродуктивной системы до распространенного, в т. ч. экстрагенитального, процесса) требует продолжения этиопатогенетического научного поиска и имплементации соответствующего диапазона терапевтических стратегий.

Прогестины рассматриваются как оптимальный вариант для подавления активности эндометриозных очагов и уменьшения боли, ассоциированной с эндометриозом. Важным преимуществом ДНГ считается то, что он не снижает минеральную плотность костной ткани и не вызывает побочных эффектов, связанных с дефицитом эстрогенов, и поэтому может назначаться в долгосрочной перспективе. По результатам многочисленных испытаний ДНГ отнесен к прогестагену, который должен использоваться специально для лечения женщин с эндометриозом [4].

Поступила / Received 07.08.2023
Поступила после рецензирования / Revised 24.08.2023
Принята в печать / Accepted 24.08.2023

Список литературы / References

- Wang PH, Yang ST, Chang WH, Liu CH, Lee FK, Lee WL. Endometriosis: Part I. Basic concept. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;61(6):927–934. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2022.08.002>.
- 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 Publ Health.* 2022;19:6725. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116725>.
- Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L et al.; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(2):hoac009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>.
- Chiu CC, Hsu TF, Jiang LY, Chan IS, Shih YC, Chang YH et al. Maintenance therapy for preventing endometrioma recurrence after endometriosis resection surgery – a systematic review and network meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2022;29(5):602e12. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.11.024>.
- International working group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES; Carla Tomassetti, Neil P Johnson. An International Terminology for Endometriosis, 2021. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(11):1849–1859. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2021.08.032>.
- Li YT, Lee WL, Wang PH. Is it possible to use the serum levels of alpha 1-antitrypsin as a serum biomarker to distinguish endometriosis and endometriosis-associated epithelial ovarian cancers? *J Chin Med Assoc.* 2021;84(11):985e6. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000644>.
- Yang ST, Chang WH, Lee NR, Lai WA, Shen SH, Lee WL et al. Endometriosis-associated epithelial ovarian cancer is a more complicated disease than we suspected before. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021;60(6):1112e5. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2021.09.027>.
- Dalkalitis A, Salta S, Tsakiridis I, Dagklis T, Kalogiannidis I, Mamopoulos A et al. Inguinal endometriosis: a systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;61(1):24e33. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2021.11.007>.
- Yang ST, Lee WL, Wang PH. Revisit pure laparoscopic surgery for patients with complicated benign diseases. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;61:411e2. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2022.03.003>.
- Baušić A, Coroleuc C, Coroleuc C, Comandaşu D, Matasariu R, Manu A et al. Transvaginal ultrasound vs. Magnetic resonance imaging (MRI) value in endometriosis diagnosis. *Diagnostics.* 2022;12(7):1767. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12071767>.
- Ahmad G, Baker J, Finnerty J, Phillips K, Watson A. Laparoscopic entry techniques. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1:CD006583. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006583.pub5>.
- Pascoal E, Wessels JM, Aas-Eng MK, Abrao MS, Condous G, Jurkovic D et al. Strengths and limitations of diagnostic tools for endometriosis and relevance in diagnostic test accuracy research. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;60(3):309–327. <https://doi.org/10.1002/uog.24892>.
- Клюкина ЛА. Диенгест – современные представления о гормональной терапии в комплексном лечении эндометриоза. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2016;3(3):165–166. Режим доступа: <https://archivovog.com/2313-8726/article/view/35358>.
- Клюкина ЛА. Диенгест: current views on hormone therapy as part of the complex treatment of endometriosis. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology.* 2016;3(3):165–166. (In Russ.) Available at: <https://archivovog.com/2313-8726/article/view/35358>.
- Grandi G, Mueller MD, Bersinger NA, Facchinetti F, McKinnon BD. The association between progestins, nuclear receptors expression and inflammation in endometrial stromal cells from women with endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(9):712–715. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1314458>.
- Klippling C, Duijkers I, TA F, SF K, Schuett B. Pharmacodynamic study of four oral dosages of dienogest. *Fertil Steril.* 2010;94(4):S181. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.07.708>.
- 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>.
- Yamanaka K, Xu B, Suganuma I, Kusuki I, Mita S, Shimizu Y et al. Dienogest inhibits aromatase and cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E 2

- production in human endometriotic stromal cells in spheroid culture. *Fertil Steril*. 2012;97(2):477–482. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.11.005>.
18. Grandi G, Mueller M, Bersinger NA, 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>.
 19. Choi J, Jo M, Lee E, Lee DY, 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. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.05.020>.
 20. Saito F, Tashiro H, Yamaguchi M, Honda R, Ohba T, Suzuki A, Katabuchi H. Development of a mouse model for testing therapeutic agents: The anti-cancer effect of dienogest on endometrial neoplasms. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(5):403–407. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1124411>.
 21. Чернуха ГЕ. Современные прогестагены в лечении эндометриоза (обзор международных исследований). *Проблемы репродукции*. 2012;(4):63–66. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-reproduksii/2012/4/031025-72172012414>. Chernukha GE. Modern progestins in the treatment of endometriosis (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2012;(4):63–66. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemy-reproduksii/2012/4/031025-72172012414>.
 22. 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>.
 23. Andres Mde P, Lopes LA, Baracat EC, 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>.
 24. Волков ВГ, Малых НЕ. Эффективность и безопасность длительного применения диеногеста у женщин с глубоким инфильтративным эндометриозом. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019;2(3):226–230. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2019-2-3-226-230>. Volkov VG, Malykh NE. Efficacy and safety of long-term administration of dienogest for deep infiltrative endometriosis. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(3):226–230. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2019-2-3-226-230>.
 25. Yamanaka A, Hada T, Matsumoto T, Kanno K, Shirane A, Yanai S et al. Effect of dienogest on pain and ovarian endometrioma occurrence after laparoscopic resection of uterosacral ligaments with deep infiltrating endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;216:51–55. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.07.014>.
 26. Park SY, Kim SH, Chae HD, Kim C-H, Kang BM. Efficacy and safety of dienogest in patients with endometriosis: A single-center observational study over 12 months. *Clin Exp Reprod Med*. 2016;43(4):215. <https://doi.org/10.5653/serm.2016.43.4.215>.
 27. Adachi K, Takahashi K, Nakamura K, Otake A, Sasamoto N, Miyoshi Y et al. Postoperative administration of dienogest for suppressing recurrence of disease and relieving pain in subjects with ovarian endometriomas. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(8):646–649. <https://doi.org/10.3109/09513590.2016.1147547>.
 28. Takaesu Y, Nishi H, Kojima J, Sakaki T, Nagamitsu Y, Kato R, Isaka K. Dienogest compared with gonadotropin-releasing hormone agonist after conservative surgery for endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(9):1152–1158. <https://doi.org/10.1111/jog.13023>.
 29. García Uranga-Romano J, Hernández-Valencia M, Zárate A, Basavilvazo-Rodríguez MA. Evaluación de dienogest en el tratamiento del dolor pélvico asociado a la endometriosis. Un metaanálisis de su efectividad [Dienogest usefulness in pelvic pain due to endometriosis. A meta-analysis of its effectiveness]. *Rev Mex Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(4):452–455. (In Spanish) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28591499>.
 30. Балан ВЕ, Орлова СА, Журавель АС, Овчинникова ВВ, Титченко ЮП, Тихомирова ЕВ и др. От истории изучения эндометриоза к современным методам лечения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(4):102–106. <https://doi.org/10.17116/rosakush2016164102-106>. Balan VE, Orlova SA, Zhuravel AS, Ovchinnikova VV, Titchenko Yu P, Tikhomirova EV et al. From the history of studies of endometriosis to current treatments. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;16(4):102–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush2016164102-106>.
 31. Лишук В. Неизвестные штрихи в истории эндометриоза. Краткий конспект результатов научного поиска проф. С. Незхат. *История медицины*. 2013;(2):20. Режим доступа: https://oberig.ua/media/files/ZTG_2_2013-2_Lischuk.pdf. Lischuk V. Unknown details in endometriosis history. Summary of the results of Prof. C. Nezhat's scientific research. *History of Medicine*. 2013;2(41):20. (In Russ.) Available at: https://oberig.ua/media/files/ZTG_2_2013-2_Lischuk.pdf.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.В. Якушевская, Е.А. Межевитинова

Написание текста – О.В. Якушевская, М.В. Юрова

Описание клинического случая – М.В. Юрова

Обзор литературы – О.В. Якушевская

Перевод на английский язык – М.В. Юрова

Contribution of authors:

Concept of the article – Oksana V. Yakushevskaya, Elena A. Mezhevitinova

Text development – Oksana V. Yakushevskaya, Mariia V. Iurova

Description of the clinical case – Mariia V. Iurova

Literature review – Oksana V. Yakushevskaya

Translation into English – Mariia V. Iurova

Информация об авторах:

Якушевская Оксана Владимировна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, онколог, научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; aluckyone777@gmail.com

Юрова Мария Владимировна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, онколог, научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; hi5melisa@gmail.com

Межевитинова Елена Анатольевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научно-поликлинического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; mejevitinova@mail.ru

Information about the authors:

Oksana V. Yakushevskaya, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Oncologist, Researcher at the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; aluckyone777@gmail.com

Mariia V. Iurova, Cand. Sci. (Med.), Obstetrician-Gynecologist, Oncologist, Researcher at the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; hi5melisa@gmail.com

Elena A. Mezhevitinova, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Research Outpatient Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; mejevitinova@mail.ru