

© С.О. Дубровина, Ю.Д. Берлим, 2019

С.О. ДУБРОВИНА, Ю.Д. БЕРЛИМ

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ, СВЯЗАННОЙ С ЭНДОМЕТРИОЗОМ

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Эндометриоз остается одной из самых актуальных проблем в гинекологии. Несмотря на большое количество исследований, на сегодняшний день не существует идеальной патогенетически обоснованной терапии эндометриоза. Гормональная терапия остается основным методом консервативного лечения заболевания. По-прежнему, несмотря на отсутствие показаний для лечения эндометриоза и тазовой боли, пациенткам часто назначаются комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Однако, в связи с данными о прогрессировании заболевания в более инвазивный тип у женщин, принимавших КОК по поводу первичной дисменореи, зарубежные и отечественные рекомендации все чаще отдают предпочтение гестагенам при лечении эндометриоза с болевым синдромом, а при резистентности к ним выбирают агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ). Среди гестагенов особое место занимает диногестерон в силу высокой селективности и хорошего профиля безопасности, что делает его в настоящее время препаратом выбора в терапии эндометриоза.

Ключевые слова. эндометриоз, комбинированные оральные контрацептивы (КОК), антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ), гестагены, норэтистерон, диногестерон, диногест.

Вклад авторов. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д.: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Для цитирования: Дубровина С.О., Берлим Ю.Д. Медикаментозное лечение боли, связанной с эндометриозом. *Акушерство и гинекология*. 2019; 2: 34-40.
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.34-40>

S.O. DUBROVINA, YU.D. BERLIM

DRUG TREATMENT FOR ENDOMETRIOSIS-RELATED PAIN

Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

Endometriosis remains one of the most pressing problems in gynecology. Despite a large number of studies, there is no ideal pathogenetically substantiated therapy for endometriosis today. Hormone therapy remains a mainstay of medical treatment for the disease. Despite that there are no indications for the treatment of endometriosis and pelvic pain, combined oral contraceptives (COCs) are commonly prescribed as before. However, due to data on the progression of the disease to a more invasive type in women who have taken COCs for primary dysmenorrhea, foreign and Russian guidelines are increasingly giving preference to gestagens in the treatment of endometriosis with pain syndrome, and, in case of their resistance, gonadotropin-releasing hormone agonists are chosen. Among the gestagens, dydrogesterone occupies a special place due to its high selectivity and good safety profile, which makes it currently the drug of choice in the treatment of endometriosis.

Keywords: endometriosis, combined oral contraceptives, gonadotropin-releasing hormone antagonists, gestagens, norethisterone, dydrogesterone, dienogest.

Authors' contributions. Dubrovina S.O., Berlim Yu.D.: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, analysis of the obtained data, article writing.

Conflict of interest. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Financing. The study was performed without external funding.

For citations: Dubrovina S.O., Berlim Yu.D. Drug treatment for endometriosis-related pain. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2019; (2): 34-40. (in Russian)
<http://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.34-40>

Эндометриоз — хроническое гинекологическое заболевание неизвестного происхождения, поражающее 10% женщин репродуктивного возраста и 40–50% бесплодных женщин [1]. Болевой синдром — одна из основных проблем, связанных с эндометриозом. Несмотря на то, что хирургическое лечение облегчает боль у порядка 80% пациентов, рецидив болевого

синдрома через год после операции отмечен в 40% наблюдений. При этом 20% женщин рефрактерны к хирургическому лечению. Возникающий же после цистэктомии риск снижения овариального резерва значительно ограничивает показания к оперативному вмешательству по поводу эндометриоза. После хирургического лечения отмечен рецидив заболева-

ния у 5% больных через год, у 5–14% — через 2 года и у 20–50% — через 5 лет [2]. Согласно другому мнению, симптомы рецидива возникают через год после оперативного лечения при отсутствии медикаментозного лечения после операции [3].

Ключом к пониманию склонности к рецидивированию эндометриоза могло быть знание патогенетических аспектов его формирования. В настоящее время большое значение в этиологии и патогенезе эндометриоза приобретает теория стволовых клеток. При этом вышеуказанная теория не конфликтует, а скорее унифицирует остальные теории, предполагая тот факт, что стволовые клетки костного мозга могут способствовать возникновению эндометриодных очагов путем лимфогенного распространения и экстрапеченочной имплантации у плодов и мужчин. Поскольку мезенхимальные клетки не экспрессируют эстрогеновые рецепторы, они не чувствительны к гормональному лечению эндометриоза с созданием гипоестрогении. Такая терапия поражает только эстроген-позитивные дифференцированные эндометриальные клетки, представленные в большинстве очагов поражений. Это может объяснить, почему лечение, подразумевающее пролонгированный статус гипоестрогении, способно снижать симптомы эндометриоза, но редко эффективно для эрадикации заболевания [4].

С другой стороны, мезотелиальный барьер, защищающий нижележащую строму от эндометриальных трансплантатов, присутствующих в ретроградной менструальной жидкости, может быть скомпрометирован активацией механизма восстановления эпителия в мезенхимальный переход (ЭМП), что приводит к временной потере целостности барьера. При нарушении мезотелиального барьера клетки эндометрия могут легче прикрепляться к брюшине и создавать очаги эндометриоза. Эта гипотеза основана на клинических и экспериментальных наблюдениях, которые коррелируют локализацию эндометриальных поражений с областями мезотелиального повреждения, а также генетическим доказательством того, что 4 гена (WNT4, CDC42, VEZT и ID4), связанных с эндометриозом, являются прямыми регуляторами актин-цитоскелета, координирующего целостность мезотелиального барьера. Это поддерживает ранее несопоставимые теории, что эндометриоз может быть вызван инфекцией, механическим повреждением и воспалением, так как каждый из этих механизмов может вызвать ЭМП в мезотелии. Если гипотеза верна, то ингибирование ЭМП в мезотелиальном барьере может обеспечить новую парадигму для профилактики и лечения эндометриоза [5].

Тем не менее, все современные научные исследования, посвященные изучению патогенеза эндометриоза, пока не изменили того положения, что гормональная терапия остается в настоящее время основным методом консервативного лечения. Поэтому эффективность различных видов терапии — до сих пор предмет изучения и обсуждения. По мнению P. Vercellini, доступные гормональные препараты для эндометриоза являются симптоматическими, имеют разные профили безопасности и переносимости, а также затраты, но не отличаются по

степени воздействия на боль и не являются целебными [6]. У всех препаратов, используемых для лечения эндометриоза, есть свои pros&cons.

Ранее считалось, что подавление овуляции, которую обеспечивают комбинированные оральные контрацептивы (КОК), является необходимым в терапии эндометриоза. Исследование, проведенное P. Santulli с соавторами, показало, что олиго-ановуляция встречается с равной частотой у пациенток с эндометриозом и без него [1]. Следовательно, данные результаты отклоняют интуитивную веру, что олиго-ановуляция может обеспечивать некоторую защиту от эндометриоза [7].

Поверхностные эндометриодные импланты рассматриваются как поражения «низкого риска». Они встречаются чаще у молодых женщин, которым часто в реальной практике назначаются КОК [6–11]. Учитывая, что эндометриоза может исходить из желтого тела с кровоизлиянием [10], а подавление овуляции значительно редуцирует частоту рецидива эндометриоза после операции, это на протяжении многих лет выглядело как обоснованный подход [11].

В 2018 году опубликован результат анализа использования КОК различными авторами для лечения боли, ассоциированной с эндометриозом [8]. Было отмечено, что есть некоторый эффект КОК для уменьшения выраженности тазовых болей, однако нет данных, свидетельствующих о том, что один КОК лучше, чем другой. Снижение боли отмечено у женщин, использующих контрацептивы, по сравнению с плацебо, и этот эффект сопоставим с гестагенами [6, 9]. Основным действующим компонентом КОК является гестагенный компонент, а эффективность различных гестагенов с точки зрения подавления боли примерно одинакова. Более того, примерно у трети пациенток содержание прогестероновых рецепторов в экстрапеченочном эндометрии низкое, что сопровождается недостаточным ответом на терапию любыми гестагенами [12]. Важно помнить, что как первичная дисменорея, так и боль, связанная с эндометриозом, могут реагировать на все методы лечения, и что симптоматическое улучшение не исключает эндометриоза [3].

Следовательно, при назначении КОК необходимо принимать во внимание, что эстрогенный компонент не оказывает лечебного эффекта при эндометриозе, но может служить источником дополнительных рисков для здоровья в целом и для прогрессирования эндометриоза в частности. Так, нужно учитывать повышенный риск венозного и артериального тромбоза у пациенток старше 35 лет, которые курят и имеют избыточный вес [13]. Не так все бесспорно и в отношении купирования болевого синдрома с помощью КОК у подростков. Подростки с эндометриозом чаще страдают от мигреней по сравнению со сверстниками без эндометриоза [14]. При этом эстрогенный компонент КОК может приводить к головной боли, усугубляя уже имеющуюся мигрень [13].

В исследованиях 2011 и 2017 годов было отмечено, что риск развития глубокого инфильтративного эндометриоза у женщин, ранее принимавших КОК по поводу первичной дисменореи, увеличивается [15], а большие дозы эстрогенов в КОК могут способствовать прогрессированию заболевания в

более инвазивный тип [16, 17]. Поэтому при глубоком инфильтративном эндометриозе лучше избегать назначения КОК в связи с эстрогеновым компонентом и отдавать предпочтение гестагенам как первой линии терапии. Важно помнить, что, несмотря на известную антигонадотропинную активность прогестагенов и обычно ановуляторный статус при их использовании, формально обязательно рекомендовать женщинам барьерную контрацепцию [6].

Необходимо отметить, что в отечественных рекомендациях КОК не являются препаратами для лечения эндометриоза, так как у них нет показаний для лечения этого заболевания [18]. Эта позиция полностью соответствует текущим мировым трендам по целесообразности ограничения использования КОКов при эндометриозе [16]. Согласно российским клиническим рекомендациям гормональной терапией первой линии являются гестагены, назначение которых при эндометриозе регламентировано Порядком оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» МЗ РФ [18, 19].

Наиболее изученными гестагенами у женщин с эндометриозом являются норэтистерон, диеногест и дидрогестерон: все они имеют большое количество различных исследований и хорошо зарекомендовали себя в клинической практике [16–19]. Справедливости ради следует заметить, что при отсутствии различий по эффективности, они обладают различным профилем безопасности. Норэтистерон и диеногест имеют больше потенциальных опасных побочных эффектов, например, нарушение уровня липопротеинов и холестерина, снижение плотности костной ткани и др. [20–23]. Приведет ли это в будущем к кардиоваскулярным нарушениям, в настоящий момент неизвестно, но данная информация будет доступна в ближайшем будущем при продолжении использования диеногеста у молодых женщин [6]. Норэтистерон представляет наиболее многочисленную группу синтетических прогестагенов — производных тестостерона [22]. Кроме прогестагенной и антигонадотропной активности он обладает дополнительными андрогенными свойствами, что приводит к появлению таких неблагоприятных эффектов, как акне, гирсутизм, задержка жидкости в организме. Применение высоких доз данного прогестина может приводить к повышению индекса атерогенности и повлечь за собой риск развития сердечно-сосудистых осложнений [23].

В 52-недельном многоцентровом исследовании пациентов подросткового возраста диеногест в дозе 2 мг один раз в день был эффективен для облегчения симптомов (тазовая боль, дисменорея и диспареуния) и признаков (болезненность при бимануальном исследовании и индурация) эндометриоза, но ассоциировался со средним снижением минеральной плотности кости (МПК) на 1,2% в конце лечения. Последующая оценка у 60 из 73 пациентов с уменьшением МПК в поясничном отделе позвоночника показала частичное восстановление спустя 6 месяцев [24].

Помимо нарушения липидного спектра и снижения минеральной плотности кости на фоне приема диеногеста отмечаются частые неблагоприятные эффекты, включающие в себя метроррагии, голов-

ную боль, запоры, тошноту, горячие приливы, прибавку в весе [25], дискомфорт в молочных железах, раздражительность [26], усталость [27]. Аменорея, прибавка в весе (57%), выпадение волос (22%), акне (18%) и боли в спине характерны для пациенток, использующих диеногест более 52 недель [28]. Такие симптомы, как прибавка в весе, потеря волос и акне, в основном, связаны с андрогенным эффектом. Антагонистическая активность диеногеста в отношении рецепторов андрогенов приводит к лимитированным андроген-подобным неблагоприятным эффектам [29]. В дополнение, диеногест вызывает значимые побочные эффекты гипоестрогении [30]. У 28% пациенток развиваются депрессивные состояния [28]. Все перечисленные осложнения приводят к прекращению приема диеногеста с переходом на другую терапию (11%) [28].

Отдельного внимания заслуживает вопрос необходимости и возможности перехода с одного препарата на другой при лечении болевого синдрома.

Для пациентов с неадекватно купированной болью или развитием резистентности к прогестинам показано назначение антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) [8]. Агонисты и антагонисты гонадотропин релизинг гормона могут быть использованы в течение нескольких месяцев до прогестагенов [31, 32] или чередоваться с приемом гестагенов при недостаточном купировании болевого синдрома или пролонгировании кровотечения в комбинации с add-back терапией у пациентов, не отвечающих на прогестагены и избегающих хирургического лечения в связи с высоким хирургическим риском.

Побочные эффекты терапии аГнРГ включают субъективные вазомоторные симптомы и объективные результаты обследования, такие как потеря минеральной плотности костной ткани. Потеря костной массы, вызванная аГнРГ, выше, чем после естественной менопаузы, и составляет в среднем 1% в месяц в течение 6 месяцев лечения. Использование add-back терапии может помочь уменьшить побочные эффекты аГнРГ без снижения его эффективности при условии, что в режиме дополнительной терапии не используются высокие дозы эстрогена. В основном, адекватные дозы половых стероидов (эстрогены плюс прогестины) достаточны для предотвращения значительной деминерализации кости, но недостаточны для стимуляции роста ткани эндометрия. Этот подход основан на «гипотезе порога эстрогена», то есть низкие уровни циркулирующих уровней эстрадиола связаны с регрессией чувствительных к эстрогену тканей (например, эндометриоидных имплантатов). Добавление небольшого количества эстрогена увеличивает концентрацию в циркулирующей крови, достаточную для поддержания целостности некоторых тканей, таких как костная, с облегчением вазомоторных симптомов, в то время как другие ткани (например, эндометриоидные очаги) остаются в состоянии регрессии [33].

Итогом анализа опубликованных сравнительных данных по использованию различных вариантов лечения, явилось убеждение, что циклический [34] и постоянный [35] прием КОК, антагонисты гона-

дотропин-рилизинг гормона [36] и прогестины [35] купируют боль при эндометриозе. Поскольку рецидив симптомов возникает при прекращении приема лекарств, длительные периоды лечения должны планироваться у женщин, не желающих беременеть. Все виды лечения приводят к клинически значимому снижению боли по сравнению с плацебо. Величина этого лечебного эффекта одинакова для всех видов лечения, что указывает на то, что между ними небольшая разница в способности уменьшать боль. Существует группа чрезвычайно дешевых гормональных препаратов и группа чрезвычайно дорогостоящих методов лечения, включая диеногест и аГнРГ [12]. Недорогие препараты следует считать первыми линиями лекарства, а дорогостоящая терапия должна быть использована только у женщин, толерантных к первой линии терапии [6].

В 2018 году были опубликованы данные исследования, в ходе которого проведено сравнение лечебных и побочных эффектов, а также молекулярных механизмов действия дидрогестерона и диеногеста при эндометриозе [37]. После оценки размеров очагов, их объема и гистологических показателей, а также биохимических маркеров пролиферации и апоптоза на фоне лечения и после отмены препаратов, был сделан вывод, что дидрогестерон и диеногест эффективны для лечения эндометриоза за счет селективного воздействия на пролиферацию, апоптоз и молекулярные механизмы развития эндометриоза [37]. И дидрогестерон, и диеногест значительно уменьшают размер поражений и препятствуют развитию клеток в очагах эндометриоза. Их основные терапевтические эффекты связаны с прогестероновыми рецепторами: подавление пролиферации клеток и активация апоптоза в очагах эндометриоза. Однако, антипролиферативный эффект и индуцирование апоптоза при применении диеногеста выражены меньше, чем при лечении дидрогестероном [37].

Неоспоримую роль в росте и развитии эндометриодинах гетеротопий играет неоангиогенез, который обеспечивается воздействием на соединительнотканый матрикс металлопротеиназ (ММП). В ходе исследования, целью которого стало сравнение уровня ММП-1 и ММП-9 в эндометриозе и эндометрии пациенток с эндометриозом и эндометрии пациенток с нормальным эндометрием. Выявленные изменения свидетельствуют о большей пролиферативной активности не только эндометриоза, но и эндометрия по сравнению с нормальным, что патогенетически обосновывает применение в терапии препаратов, являющихся ингибиторами пролиферации.

При исследовании воздействия гестагенов, в частности прогестерона и дидрогестерона, на экспрессию матриксных металлопротеиназ и факторов ангиогенеза в модели эндометриоза гетеротопий

человека [39] выявлено их ингибирующее влияние на возникновение и поддержание эндометриоза путем подавления пролиферативной активности стромальных клеток.

Несмотря на то, что гестагены могут ингибировать овуляцию и индуцировать аменорею, их применение не приводит к истончению эндометрия. Длительное же использование КОК, напротив, ведет к снижению концентрации эстрогеновых рецепторов в нормальном эндометрии и уменьшению толщины его функционального слоя, что является неблагоприятным моментом при планировании беременности. Кроме того, согласно исследованиям 2010 года [40], некоторые имплантаты эндометриоза устойчивы к прогестерону и сохраняют чувствительность к эстрогенам, вследствие чего эстрогены в составе комбинированных оральных контрацептивов могут играть неожиданную роль и способствовать прогрессии эндометриодинах гетеротопий.

По мнению P. Vercellini, для лечения эндометриоза необходимы методы лечения, которые могут эффективно лечить эндометриоз или контролировать заболевание без ингибирования овуляции, тем самым позволяя желающим беременность во время лечения [41].

Среди преимуществ дидрогестерона важно указать на его благоприятное воздействие на менструальный цикл. Длительный опыт применения препарата при аномальных маточных кровотечениях и дисменорее свидетельствует о его эффективности в 97–99% случаев, при этом достигнутый результат сохраняется у большинства женщин и после окончания курса лечения [42].

При применении дидрогестерона существует возможность выбора режима терапии. В настоящее время в России проводится наблюдательная открытая многоцентровая программа по описанию эффектов терапии дидрогестероном у женщин с подтвержденным диагнозом эндометриоза, утвержденная на Экспертном совещании под руководством академиков Г.Т. Сухих, Л.В. Адамьян и В.Н. Серова (ОРХИДЕЯ), основным предметом изучения которой стала эффективность уменьшения болевого синдрома при различных схемах применения препарата [43]. Наиболее эффективным режимом для уменьшения боли в малом тазу является длительное назначение дидрогестерона по 10 мг 2–3 раза в сутки с 5 по 25 дни менструального цикла. В случае применения данной схемы в течение 6 месяцев и более у пациенток не только снижаются болевые ощущения, но и значительно уменьшаются очаги эндометриоза при повторных лапароскопических исследованиях. При этом допустимо назначение с целью купирования тазовых болей дидрогестерона в дозе 20 мг в сутки с 5 по 25 дни менструального цикла и с 16 по 25 дни, что так же приводит к значительному улучшению качества жизни пациентки. Для женщин, не планирующих беременность в ближайшее время, целесообразно применение дидрогестерона до 30 мг в сутки ежедневно без перерывов в течение 3–6 месяцев и более [44].

Кроме того, дидрогестерон не подавляет овуляцию в терапевтических дозах и не влияет на уровень эстрогенов, вследствие чего показан для подготовки к бере-

менности (нет необходимости отменять терапию), и его прием можно продолжить при наступлении беременности [27, 42–44]. В прегравидарной подготовке препарат эффективен в дозе 10 мг 3 раза в день с 5 по 25 дни менструального цикла до наступления беременности с последующим продолжением у беременных по 20 мг в день до 20-й недели беременности и постепенной отменой. Стоит отметить, что частота наступления беременности на фоне применения дидрогестерона составляет не менее 50%, а риск потери беременности при угрожающем и спорадическом выкидыше снижается в 2 и более раза [17, 45].

В случае применения после оперативного лечения антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона длительность их назначения не должна превышать 6 месяцев с последующим переходом на терапию гидрогестероном. А учитывая антипролиферативный эффект гидрогестерона, максимально раннее назначение его в послеоперационном периоде будет способствовать восстановлению репродуктивной функции.

Таким образом, дидрогестерон полностью соответствует современным требованиям к лечению эндометриоза и подходит для персонализации терапии в подавляющем большинстве случаев как женщинам, не планирующим беременность, так и тем, кто еще не реализовал свои репродуктивные планы и не исключает наступление беременности во время лечения.

Заключение

Эндометриоз — типичное хроническое заболевание, цель лечения которого состоит в том, чтобы добиться длительной ремиссии. Зачастую больным необходима длительная медикаментозная терапия с персонализацией в зависимости от возраста, репродуктивных мотиваций и клинических проявлений. В настоящее время нет возможности использовать препараты, способные избирательно воздействовать на эктопический эндометрий. Только такой тип препарата мог бы обеспечить лечение тазового эндометриоза в течение продолжительного времени в то же время без развития маточного бесплодия в связи с подавлением эутопического эндометрия. Сегодня мы не имеем подобных препаратов, а наилучшими из доступных средств являются гормональные препараты. Первой линией терапии эндометриоза в зарубежных и российских рекомендациях являются гестагены, а при недостаточной их эффективности подключают терапию второй линии — аГнРГ.

Литература/References

1. Santali P., Tran C., Gayet V., Bourdon M., Maignien C., Marcellin L. et al. Oligo-anovulation is not a rarer feature in women with documented endometriosis. *Fertil. Steril.* 2018; 110(5): 941-8.
2. Saridogan E. Adolescent endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017; 209: 46-9.
3. De Sanctis V., Matalliotakis M., Soliman A., Elsefedy H., Di Maio S., Fiscina B. A focus on the distinctions and current evidence of endometriosis in adolescents. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018; 15: 138-50.
4. Moggio A., Pittatore G., Cassoni P., Marchino G.L., Revelli A., Bussolati B. Sorafenib inhibits growth, migration, and angiogenic potential of ectopic endometrial mesenchymal stem cells derived from patients with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2012; 98(6): 1521-30.
5. Albertsen H.M., Ward K. Genes linked to endometriosis by GWAS are integral to cytoskeleton regulation and suggests that mesothelial barrier homeostasis is a factor in the pathogenesis of endometriosis. *Reprod. Sci.* 2016; Jul 28. pii: 1933719116660847.
6. Vercellini P., Buggio L., Frattaruolo M.P., Borghi A., Dridi D., Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018; 51: 68-91. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015.
7. Santulli P., Marcellin L., Menard S., Thubert T., Khoshnood B., Gayet V. et al. Increased rate of spontaneous miscarriages in endometriosis-affected women. *Hum. Reprod.* 2016; 31(5): 1014-23.
8. Jensen J., Schlaff W., Gordon K. Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. *Fertil. Steril.* 2018; 110(1): 137-52. e1.
9. Harada T., Kosaka S., Elliesen J., Yasuda M., Ito M., Momoeda M. Ethinylestradiol 20 mg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial. *Fertil. Steril.* 2017; 108(5): 798-805.
10. Vercellini P., Somigliana E., Viganò P., Abbiati A., Barbara G., Fedele L. "Blood on the tracks" from corpora lutea to endometriomas. *BJOG.* 2009; 116(3): 366. e71.
11. National Institute for Health and Care Excellence. Endometriosis: diagnosis and management. NICE guideline NG73. September, 2017. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73/evidence/full-guideline-pdf-4550371315> Accessed 3 November, 2017
12. Flores V.A., Vanhie A., Dang T., Taylor H.S. Progesterone receptor status as a predictor of response to progestins in endometriosis. *Fertil. Steril.* 2018; 110(4, Suppl.): e383.
13. Vercellini P., Ottolinia F., Frattaruolo M.P., Buggio L., Roberto A., Somigliana E. Shifting from oral contraceptives to norethisterone acetate, or vice versa, because of drug intolerance: does the change benefit women with endometriosis? *Gynecol. Obstet. Invest.* 2018; 83(3): 275-84. DOI: 10.1159/000486335
14. Miller J., Missmer S., Vitois A., Sarda V., Laufer M., Di Vasta A. Prevalence of migraines in adolescents with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2018; 109(4): 685-90.
15. Chapron C., Souza C., Borghese B., Lafay-Pillet M.C., Santulli P., Bijaoui G. et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum. Reprod.* 2011; 26(8): 2028-35.
16. Casper R.F. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil. Steril.* 2017; 107(3): 533-6.
17. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д. Гестагены в терапии эндометриоза. *Акушерство и гинекология.* 2018; 5: 150-5. [Dubrovina S.O., Berlim Yu.D. Progestins in the treatment of endometriosis. *Obstetrics and gynecology.* 2018; 5: 150-5. (in Russian)]
18. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Эндометриоз. М.; 2016. ID: KP259. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines. Endometriosis. M.; 2016. ID: KR259. (in Russian)]
19. Приказ Минздрава России от 01.11.2012 N 572н (ред. от 12.01.2016) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (Зарегистрировано в Минюсте России 02.04.2013 N 27960). [Order of the Ministry of Health of Russia of November 1, 2012 No. 572n (ed. Of January 12, 2016) "On approval of the Procedure for rendering medical assistance in the profile «obstetrics and gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)» (Registered in the Ministry of Justice of Russia April 2, 2013 27960). (in Russian)]

20. Vercellini P., Pietropaolo G., De Giorgi O., Pasin R., Chiodini A., Crosignani P.G. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate. *Fertil. Steril.* 2005; 84(5): 1375-87.
21. Chwalisz K., Surrey E., Stanczyk F.Z. The hormonal profile of norethindroneacetate: rationale for add-back therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists in women with endometriosis. *Reprod. Sci.* 2012; 19(6): 563-71.
22. Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R., Huber J., Pasqualini J.R., Schweppe K.W., Thijssen J.H. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas.* 2008; 61(1-2): 171-80.
23. Africander D., Verhoog N., Hapgood J.P. Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception. *Steroids.* 2011; 76(7): 636-52.
24. Ebert A.D., Dong L., Merz M., Kirsch B., Francuski M., Botcher B. et al. Dienogest 2 mg daily in the treatment of adolescents with clinically suspected endometriosis: the VISanne study to assess safety in adolescents. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2017; 30(5): 560. e7.
25. Momoeda M., Harada T., Terakawa N., Aso T., Fukunaga M., Hagino H., Taketani Y. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2009; 35(6): 1069-76.
26. 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): 167-73.
27. Kim S.A., Um M.J., Kim H.K., Kim S.J., Moon S.J., Jung H. Study of dienogest for dysmenorrhea and pelvic pain associated with endometriosis. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2016; 59(6): 506-11.
28. Jeonga S.H., Lee D., Kim S.K., Jee B.C. Symptom-alleviating effect and adverse effect of dienogest in Korean women with endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.* 2018; 34(11): 970-4.
29. Kohler G., Faustmann T.A., Gerlinger C., Seitz C., Mueck A.O. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4mg of dienogest daily for endometriosis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2010; 108: 21-5.
30. Strowitzki T., Marr J., Gerlinger C., Faustmann T., Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum. Reprod.* 2010; 25(3): 633-41.
31. Kitawaki J., Ishihara H., Kiyomizu M., Honjo H. Maintenance therapy involving a tapering dose of danazol or mid/low doses of oral contraceptive after gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil. Steril.* 2008; 89(6): 1831-5.
32. Kitawaki J., Kusuki I., Yamanaka K., Suganuma I. Maintenance therapy with dienogest following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011; 157: 212-6.
33. Somigliana E., Vercellini P., Vigano P., Benaglia L., Busnelli A., Fedele L. Postoperative medical therapy after surgical treatment of endometriosis: from adjuvant therapy to tertiary prevention. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2014; 21(3): 328. e34.
34. Di Francesco A., Pizzigallo D. Use of micronized palmitoylethanolamide and transpodylatin in chronic pelvic pain associated with endometriosis. An open-label study. *Giorn. Ital. Ostetr. Ginecol.* 2014; 36: 353-8.
35. Vercellini P., de Giorgi O., Mosconi P., Stellato G., Vicentini S., Crosignani P.G. Cyp17 inhibitor versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil. Steril.* 2002; 77: 52-61.
36. Zupi E., Marconi D., Sbracia M., Zullo F., de Vivo B., Exacustos C. et al. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil. Steril.* 2004; 82(5): 1303-8.
37. Liang B., Wu L., Xu H., Cheung C.W., Fung W.Y., Wong S.W., Wang C.C. Efficacy, safety and recurrence of new progestins and selective progesterone receptor modulator for the treatment of endometriosis: a comparison study in mice. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018; 16(1): 32. DOI: 10.1186/s12958-018-0347-9
38. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Арешан К.А., Гаджибекова Н.Б. Сравнительная характеристика эутопического и эктопического эндометрия при эндометриозных кистах яичников с нормальным эндометрием. *Проблемы репродукции.* 2018; 24(6): 108-12. Doi: 10.17116/repro201824061108. [Dubrovina S.O., Berlim Yu.D., Areshan K.A., Gadzhibekova N.B. Comparative characteristics of eutopic and ectopic endometrium in endometrioid ovarian cysts with normal endometrium. *Reproduction problems.* 2018; 24 (6): 108-12. Doi: 10.17116/repro201824061108. (in Russian)]
39. Mönckedieck V., Sannecke C., Husen B., Kumbartski M., Kimmig R., Tötsch M. et al. Progestins inhibit expression of MMPs and of angiogenic factors in human ectopic endometrial lesions in a mouse model. *Mol. Hum. Reprod.* 2009; 15(10): 633-43. doi: 10.1093/molehr/gap063.
40. Bulun S.E., Cheng Y.H., Pavone M.E., Yin P., Imir G., Utsunomiya H. et al. 17b-Hydroxysteroid dehydrogenase-2 deficiency and progesterone resistance in endometriosis. *Semin. Reprod. Med.* 2010; 28: 44-50.
41. Vercellini P., Buggio L., Berlanda N., Barbara G., Somigliana E., Bosari S. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil. Steril.* 2016; 106(7): 15520-71.
42. Подзолкова Н.М., Татарчук Т.Ф., Дошанова А.М., Ешимбетова Г.З., Сумятина Л.В. Нормализация менструального цикла дидрогестероном. *Акушерство и гинекология.* 2018; 6: 70. [Podzolkova N.M., Tatarchuk T.F., Doschanova A.M., Eshimbetova G.Z., Sumyatina L.V. Normalization of the menstrual cycle dihydrogesterone. *Obstetrics and gynecology.* 2018; 6:20. (in Russian)]
43. Сухих Г.Т., Адамян Л.В., Серов В.Н., Андреева Е.Н., Баранов И.И., Дубровина С.О., Козаченко А.В., Кулешов В.М., Подзолкова Н.М., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е., Сонова М.М., Тихомиров А.Л., Уварова Е.В., Чернуха Г.Е., Ших Е.В., Ярмолинская М.И. Резолюция совещания экспертов на тему «Возможности персонализации гормональной терапии эндометриоза с использованием препарата дидрогестерон. Утверждение протокола многоцентрового открытого наблюдательного исследования по применению дидрогестерона для лечения эндометриоза в России (исследование «ОРХИДЕЯ»». *Проблемы репродукции.* 2018; 24(5): 41-4. <https://doi.org/10.17116/repro20182405141>. [Sukhikh G.T., Adamyan L.V., Serov V.N., Andreeva E.N., Baranov I.I., Dubrovina S.O., Kozachenko A.V., Kuleshov V.M., Podzolkova N.M., Prilepskaya V.N., Radzinsky V.E., Sonova M.M., Tikhomirov A.L., Uvarova E.V., Chernukha G.E., Shikh E.V., Yarmolinskaya M. AND. The resolution of the expert meeting on the topic «Possibilities of personalizing the hormonal therapy of endometriosis using the dihydrogesterone drug. Approval of the protocol of a multicenter open observational study on the use of dihydrogesterone for the treatment of endometriosis in Russia (research «ORCHID»)». *Reproduction problems.* 2018; 24 (5): 41-4. (in Russian)]
44. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Дюфастон от 26.07.2017. [The state register of medicines. Instructions for medical use of the drug Duphaston from 07.26.2017. (in Russian)]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3ee36e24-2022-40d7-9f6c-7d699a196f50&t Accessed 01.02.2019.
45. Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А. Дидрогестерон в лечении угрожающего и привычного выкидыша. *Медицинский совет.* 2018; 13: 34-8. [Tetrushvili N.K., Agadzhanova A.A. Dihydrogesteron in the treatment of threatening and habitual miscarriage. *Medical advice.* 2018; 13: 34-8. (in Russian)]

Поступила 15.02.2019

Принята в печать 22.02.2019

Received 15.02.2019

Accepted 22.02.2019

Сведения об авторах:

Дубровина Светлана Олеговна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского института акушерства и педиатрии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Адрес: 344012, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова 43/38/2. Телефон: 8 (918) 558-51-13. E-mail: s.dubrovina@gmail.com

Берлим Юлия Дмитриевна, к.м.н., заведующая консультативно-поликлиническим отделением, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29. Телефон: 8 (918) 500-23-56. E-mail: juliaberlim@yandex.ru.

About the authors:

Dubrovina, Svetlana O., MD, professor, chief researcher, Rostov Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Rostov State Medical University.

344022, Russia, Rostov-on-Don, per. Nakhichevansky str. 29. Tel.: +79185585113. E-mail: s.dubrovina@gmail.com

Berlim, Yuliya D., PhD, head of the advisory outpatient department, Rostov State Medical University.

344022, Russia, Rostov-on-Don, per. Nakhichevansky str. 29. Tel.: +79185002356. E-mail: juliaberlim@yandex.ru.

Репринт подготовлен по заказу компании «Эбботт».

Информация исключительно
для медицинских и фармацевтических работников.

Подлежит распространению только в рамках мероприятий,
связанных с повышением профессионального уровня медицинских,
фармацевтических работников, включая
специализированные выставки, конференции, СМИ.