

Возможности и перспективы консервативной терапии эндометриоза как хронического прогрессирующего заболевания (обзор литературы)

Т.Ю. Пестрикова[✉], Е.А. Юрасова, И.В. Юрасов

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия

[✉]typ50@rambler.ru

Аннотация

Актуальность. Эндометриоз – распространенное гинекологическое заболевание, которое поражает до 10% женщин репродуктивного возраста во всем мире и является главной причиной боли и бесплодия. Эндометриоз – заболевание, хотя и известное достаточно давно, тем не менее во многом представляющее terra incognita для современной медицины.

Цель. Проведение анализа литературных источников по целесообразности долгосрочного использования препарата диногест 2 мг (Визанна), который продемонстрировал положительное влияние на качество жизни пациенток с эндометриозом.

Материалы и методы. Для написания данного обзора был осуществлен поиск отечественных и зарубежных публикаций в российских и международных системах поиска (PubMed, eLibrary и пр.) за последние 13 лет. В обзор были включены статьи из рецензируемой литературы.

Результаты. В обзоре представлены данные о трудностях верификации диагноза эндометриоза, обусловленных сочетанием данной патологии с болевым синдромом, бесплодием, аномальными маточными кровотечениями. Представлен патогенез происхождения эндометриозассоциированной боли. Продемонстрирован благоприятный профиль эффективности использования препарата диногест 2 мг (Визанна), обладающего мощным антипролиферативным эффектом, снижающим главные симптомы при эндометриозе (боль, кровотечения). Показана целесообразность долгосрочного использования препарата диногест 2 мг (Визанна), оказывающего положительное влияние на качество жизни пациенток с эндометриозом.

Выводы. Многочисленные научные публикации подтверждают целесообразность длительного использования препарата диногест 2 мг (Визанна) для достижения ремиссии в течении эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз, аденомиоз, болевой синдром, бесплодие, аномальные маточные кровотечения, препарат диногест 2 мг (Визанна).

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Возможности и перспективы консервативной терапии эндометриоза как хронического прогрессирующего заболевания (обзор литературы). Гинекология. 2020; 22 (1): 14–18. DOI: 10.26442/20795696.2020.1.200045

Review

Possibilities and prospects of conservative therapy for endometriosis, as a chronic progressing disease (review of literature)

Tatyana Yu. Pestrikova[✉], Elena A. Yurasova, Igor V. Yurasov

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

[✉]typ50@rambler.ru

Abstract

Relevance. Endometriosis is a common gynecological disease that affects up to 10% of women of reproductive age worldwide and is the main cause of pain and infertility. Endometriosis is a disease, although it has been known for a long time, nevertheless, in many ways it represents terra incognita for modern medicine.

Aim. Analysis of literature on the feasibility of long-term and the use of the drug dienogest 2 mg (Vizanne), which has a positive effect on the quality of life of patients with endometriosis.

Materials and methods. To write this review, a search was made for domestic and foreign publications in Russian and international search engines (PubMed, eLibrary, etc.) over the past 13 years. The review included articles from peer-reviewed literature.

Results. The review presents data on the difficulties of verifying the diagnosis of endometriosis due to a combination of this pathology with pain, infertility, abnormal uterine bleeding. The pathogenesis of the origin of endometriosis-associated pain is presented. The efficacy of the use of the drug dienogest (Vizanne), which has a powerful antiproliferative effect that reduces the main symptoms of endometriosis (pain, bleeding), is substantiated. The expediency of long-term and safe use of the drug dienogest (Vizanne), which has a positive effect on the quality of life of patients with endometriosis, has been proved.

Conclusions. Numerous scientific publications confirm the feasibility of prolonged use of the drug dienogest (Vizanne), to achieve remission during endometriosis.

Key words: endometriosis, adenomyosis, pain, infertility, abnormal uterine bleeding, dienogest drug 2 mg (Vizanne).

For citation: Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V. Possibilities and prospects of conservative therapy for endometriosis, as a chronic progressing disease (review of literature). Gynecology. 2020; 22 (1): 14–18. DOI: 10.26442/20795696.2020.1.200045

Эндометриоз – распространенное гинекологическое заболевание, которое поражает до 10% женщин репродуктивного возраста во всем мире и является главной причиной боли и бесплодия. Эндометриоз – заболевание, хотя и известное достаточно давно, тем не менее во многом представляющее terra incognita для современной медицины. Следует признать, что эндометриоз вызывает интерес не только акушеров-гинекологов, но и смежных специалистов (кардиологи, онкологи, иммунологи, генетики, неврологи), что является подтверждением наличия взаимосвязи различных заболеваний с эндометриозом и, более того, даже наличием общих звеньев патогенеза. Так, например, в очередной раз подтверждается связь эндометриозассоциированной боли с нейроаффективными расстройствами, такими как депрессия, тревога, соматоформное расстройство, гиперфагия. Важно отметить, что эта

связь тем сильнее, чем более выражен болевой синдром, причем сильная боль определяет не только вероятность наличия какого-либо психического нарушения, но и количество психических нарушений, как правило, у пациенток с сильной болью наблюдается более одного нарушения [1, 2].

Ключевыми факторами патогенеза связанных с эндометриозом (аденомиозом – внутренним эндометриозом) боли, аномальных маточных кровотечений (АМК) и бесплодия, являются нарушения функции рецепторов к половым гормонам, пролиферация и фиброз, активация воспалительных медиаторов и нейроангиогенез [3]. Аденомиоз – эстрогензависимое заболевание, и чувствительность к эстрогенам в его ткани выше, чем в ткани нормального эндометрия, за счет повышения экспрессии эстрогеновых рецепторов и содержания необходимых для их синтеза ферментов [4].

Трудности ведения больных эндометриозом связаны с чрезвычайно вариабельной клинической картиной и тяжестью течения заболевания. Болевой синдром – ведущее клиническое проявление эндометриоза (дисменорея – 60–80%, хроническая тазовая боль – 40–50%, диспареуния – 40–50%). В 1–2% случаев отмечаются дизурия, в 1–2% – дисхезия. Кроме того, почти 1/2 женщин жалуются на отсутствие беременности (бесплодие – 30–50%). Для больных с аденомиозом характерны аномальные маточные кровотечения (10–20%). Однако у 20–25% больных течение заболевания, к сожалению, бессимптомно, что крайне затрудняет диагностику (особенно «малых» форм) [5, 6].

Происхождение эндометриозассоциированной боли может быть связано со спаечным процессом в малом тазу, аллогенным воздействием медиаторов воспаления, феноменом микроменструаций, а также поражением структуры нервов [7]. Невысокая эффективность денервирующих и реконструктивных операций при эндометриозе и лечения, направленного на снижение продукции аллогенных цитокинов, дает возможность предположить, что некоторые механизмы формирования и персистенции эндометриозассоциированной боли лежат вне спектра данных лечебных воздействий. На сегодняшний день ряд исследователей рассматривают гипотезу, что стойкий болевой синдром при эндометриозе может быть обусловлен присоединением нейропатического компонента боли [8].

Диагностика заболевания осуществляется на основании жалоб, клинической картины, данных объективной диагностики, включающей бимануальное исследование, ультразвуковое исследование органов малого таза, магнитно-резонансную томографию, спиральную компьютерную томографию. Однако при отсутствии объемных образований в яичниках (эндометриоидных кист), бессимптомном течении эндометриоза поставить правильный диагноз зачастую сложно. Поэтому средний возраст начала заболевания – 20,1±6,8 года, а средний возраст при установлении диагноза – 27,2±7,5 года, т.е. между началом заболевания и установкой диагноза проходит в среднем 7 лет [1, 2, 9].

При бимануальном исследовании у пациенток с эндометриозом отмечается усиление или появление резкой боли при пальпации в заднем своде влагалища и боковых стенках таза в 47% случаев – симптом аллодинии. Пальпаторное воздействие представляет собой механический стимул. При нормальном функционировании нервной системы тактильные воздействия не вызывают болевых ощущений. В условиях патологического функционирования центральной нервной системы механоволокна замыкаются на телах сенсорных нейронов дорзальных рогов спинного мозга, что приводит к «ошибочному» восприятию механических раздражителей как болевых [10]. Кроме того, считается, что в основе аллодинии лежит активация нейронов широкого динамического диапазона в условиях центральной сенситизации. Клиническая диагностика эндометриоза, основанная на анамнезе и физикальном осмотре, может быть точной у 80% женщин с хронической тазовой болью. Целесообразным для верификации диагноза «эндометриоз» является использование общепринятой визуальной аналоговой шкалы для оценки выраженности и динамики изменения болевых ощущений [9, 10].

Боль, ассоциированная с эндометриозом, почти всегда начинается как менструальная боль и затем прогрессирует, включая все большее количество дней перед менструацией, а затем у многих женщин приобретает постоянный характер с предменструальным и менструальным обострением. У 90% женщин с эндометриозассоциированной болью верифицируется тяжелая форма дисменореи как компонента их болевых симптомов. Наличие диспареунии отмечено у 40% пациенток. Однако для верификации диагноза международными экспертами рекомендовано проведение лапароскопии с гистологическим исследованием очагов эндометриоза [9, 11, 12]. Проспективное когортное исследование выявило, что гистологический диагноз подтвердил наличие заболевания у 81% пациенток, прошедших хирургическое лечение по поводу эндометриоза. Исключительно

визуальный диагноз во время лапароскопии имеет значительный ложноположительный уровень [9, 11].

Многие эксперты, не оспаривая ключевую роль диагностической лапароскопии как таковой, все же высказывают сомнения в необходимости обязательного хирургического вмешательства во всех случаях, так как постановка диагноза с помощью консервативных методов может быть вполне достоверной и достаточной для начала эффективной медикаментозной терапии у больных с типичными симптомами заболевания [1, 9, 11].

Эндометриоз – это хроническое прогрессирующее заболевание, требующее действительно долговременной терапии. Как ни парадоксально, даже в постменопаузе эндометриоз может продолжать развиваться или возникать *de novo*. К сожалению, как после хирургического, так и после медикаментозного лечения возможны рецидивы. Поэтому правильный выбор индивидуальной тактики длительного лечения является крайне важным [1, 2, 9].

Клиницисты продолжают широко использовать комбинированные оральные контрацептивы (КОК) для лечения связанной с эндометриозом боли, хотя доказательства эффективности этого класса препаратов ограничены [13].

Опубликован новый Кокрейнровский систематический обзор данных рандомизированных клинических исследований, который проводился с целью определения эффективности, безопасности и рентабельности КОК для лечения боли при лапароскопически подтвержденном эндометриозе [14].

В последних рекомендациях наиболее высокого методологического уровня – документе Европейского общества по вопросам репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE) КОК «через запятуя» перечисляются в качестве возможной гормональной терапии эндометриозассоциированной боли, хотя и с оговоркой об «ограниченных доказательствах эффективности» и отнесением качества рекомендаций к уровню В, в отличие, например, от прогестеронов или агонистов гонадолиберина (агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона – аГнРГ) – уровень рекомендаций А [15].

Начальное облегчение симптомов на фоне КОК, вероятно, связано только с улучшением проявлений дисменореи. Однако они не оказывают должного влияния на хроническую тазовую боль и/или диспареунию [16, 17]. Результаты ретроспективного неконтролируемого исследования с участием женщин с гистологически подтвержденным эндометриозом и хронической тазовой болью показали, что 75% женщин не ответили на терапию КОК в течение 3 мес перед планируемым повторным лапароскопическим вмешательством из-за рецидива заболевания [18].

Ряд исследователей высказали предположение, что присутствие супрафизиологических концентраций эстрогена в составе КОК в менструальной фазе, когда их содержание должно быть минимальным, помогает сохранению клеток эндометрия, попадающих в область малого таза во время ретроградных менструаций [19].

Исследователи показали повышение риска глубокого инфильтративного эндометриоза у женщин, которые получали КОК ранее, как правило, по поводу первичной дисменореи [20]. Эти данные не только позволяют предположить возможную неэффективность КОК для лечения эндометриоза, но и служат весомым аргументом в поддержку гипотезы, согласно которой большая доза эстрогена в составе КОК может сначала маскировать заболевание, а затем способствовать его манифестации в более агрессивной форме [20].

Исследования, выполненные в Канаде, показали, что при подозрении на эндометриоз или тем более в случае подтвержденного лапароскопически/гистологически диагноза в качестве причины дисменореи или хронической тазовой боли КОК нельзя считать наилучшим вариантом лечения, поскольку они потенциально могут привести к прогрессированию заболевания [21]. Основываясь на многочисленных клинических данных с высокой доказательной

базой, авторы приводят убедительные аргументы в пользу назначения пероральных прогестинов для купирования боли и подавления роста эндометриoidных поражений [22, 23].

Для практикующего врача важно, что аденомиоз фактически требует разработки пожизненного плана ведения пациентки с применением медикаментозного или хирургического лечения. Выбор метода лечения зависит от возраста женщины, репродуктивного статуса и клинических проявлений [24].

Достаточно часто для лечения аденомиоза используются аГнРГ, однако их длительное применение может быть связано с тяжелыми гипоэстрогенными побочными эффектами. С 2011 г. в России был зарегистрирован препарат, действующим веществом которого является диеногест 2 мг (препарат Визанна), не имеющий подобного побочного эффекта, что дало возможность лечить эндометриоз длительно, так как это особенно актуально в случаях хронического течения заболевания.

Мощный антипролиферативный эффект прогестинов обуславливает возможность их использования для снижения главных симптомов при аденомиозе – выраженных кровотечений и боли [25]. Многие исследователи расценивают прогестин диеногест (2 мг/сут) в качестве одного из препаратов 1-й линии для лечения аденомиоза [26–28].

В этой связи большой интерес представляют работы, выполненные японскими исследователями, посвященные лечению аденомиоза с клиническими проявлениями с помощью диеногеста [29, 30].

На фоне диеногеста 2 мг выявлено статистически значимое снижение показателей боли (по визуальной аналоговой шкале) к концу лечения по отношению к исходным данным по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$), хотя во время лечения почти у всех пациенток отмечались нерегулярные маточные кровотечения. Кровотечения, как правило, были мажущими, а уровень гемоглобина сохранялся в диапазоне нормальных значений (только в одном случае была выявлена легкая анемия). Авторы исследования пришли к заключению, что диеногест обладает благоприятным профилем эффективности в лечении боли при аденомиозе в отсутствие исходного значительного увеличения размеров матки или тяжелой анемии. По их мнению, диеногест может быть подходящей терапевтической альтернативой для подгруппы пациенток с аденомиозом, связанным с тазовой болью [29].

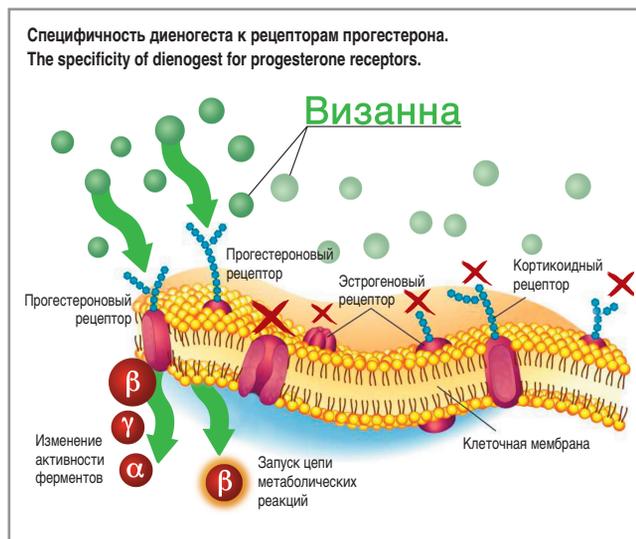
Особенно важными представляются результаты исследования, в котором пациентки с аденомиозом с клинической симптоматикой ($n=130$) принимали диеногест в дозе 2 мг/сут в течение 52 нед. Как тяжесть боли, так и прием анальгетиков начинали снижаться сразу после начала приема диеногеста. Авторы исследования пришли к заключению, что длительное лечение диеногестом 2 мг обладает благоприятным профилем эффективности/переносимости для лечения боли у пациенток с симптомным аденомиозом [30].

Самым распространенным побочным эффектом лечения были маточные кровотечения (96,9%), хотя их частота и интенсивность по мере продолжения лечения снижались. Отказ от лечения из-за кровотечений был отмечен только в трех случаях [30]. Возможные прорывные кровотечения на фоне прогестагенов обусловлены эффектом класса этих препаратов, а именно псевдоденцидуальными изменениями в эндометрии [31].

В ряде других исследований было представлено, что диеногест в дозе 2 мг/сут также показал благоприятный профиль эффективности и безопасности у женщин с аденомиозом, в том числе в сравнении с аГнРГ [26–28].

К важным преимуществам диеногеста, особенно при длительном применении, можно отнести:

- отсутствие гипоэстрогенного эффекта (средняя концентрация эстрадиола в крови составляла 50,5 пг/мл к 24-й неделе и 53,2 пг/мл – к 52-й неделе лечения) [30];
- высокую эффективность во многих клинических исследованиях при разных формах эндометриоза, вклю-



чая аденомиоз, что позволяет проводить комплексное лечение [32, 33].

В настоящее время имеются в наличии доступные методы медикаментозной терапии, профиль эффективности и безопасности которых подтвержден в многочисленных исследованиях. Таким препаратом является прогестин – диеногест, который разрабатывался специально для лечения эндометриоза и применяется в низкой дозе (2 мг/сут). В ходе расширенной международной программы получены доказательные клинические данные о значимой эффективности диеногеста (2 мг/сут), в том числе в исследованиях продолжительностью до 52–65 нед [34, 35]. Помимо выраженного снижения боли доказано значимое уменьшение размеров и количества эндометриoidных очагов на тазовой брюшине, по данным rAFS, в ходе повторной лапароскопии после проведенного курса лечения диеногестом (2 мг/сут) [36].

Диеногест представляет собой особый гибридный стероид с выраженной прогестагенной активностью, которая значительно превышает эффекты натурального прогестерона на эндометрий. Благодаря гибридизации диеногест объединил в себе положительные свойства производных прогестерона и 19-нортестостерона. Визанна, содержащий диеногест препарат, обладает высокой специфичностью к рецепторам прогестерона (см. рисунок) [36].

Биологическая активность стероидов определяется наличием в клетках любых тканей различных белков-рецепторов, специфичных к тем или иным гормонам. Попадая в кровь, высокоспецифичные биоактивные вещества (природные или синтетические) могут связываться только с одним типом рецепторов. Менее специфичные «сотрудничают» с несколькими. Этим объясняется ряд нежелательных побочных действий многих гормональных препаратов.

Диеногест не проявляет сродства к рецепторам эстрогенов, андрогенов и кортикостероидов или, по отзывам большинства исследователей, оно бывает крайне незначительным. Поэтому Визанна практически не вызывает побочных эффектов, присущих многим гестагенам.

Положительные свойства препарата:

1. Высокая биодоступность (90–91%) при приеме внутрь (благодаря микронизации и новым «гибридным» характеристикам).
2. Избирательное действие на эндометрий.
3. Благоприятный профиль эффективности при низкой терапевтической дозе (в сравнении с другими гестагенами): для полной трансформации пролиферативного эндометрия в секреторный достаточно всего 2 мг диеногеста в сутки.
4. Линейная фармакокинетика: Визанна быстро выводится из организма, не накапливается в органах и тканях (период полувыведения в терминальной фазе – 9–10 ч).
5. Диеногест попадает в организм уже в активной форме, т.е. начинает действовать сразу же после поступления в кровь.

6. Визанна не является антиэстрогеном, поэтому существенно не влияет на состояние сердечно-сосудистой системы, не сопровождается приливами, другими симптомами менопаузы.
7. Диенгест 2 мг не проявляет андрогенной и кортикоидной активности, поэтому даже при длительном приеме не вызывает признаков маскулинизации (облысения или роста волос по мужскому типу, угревой сыпи и др.), набора массы тела, значимого повышения артериального давления, развития остеопороза, ухудшения состава липидного и углеводного профиля, изменения состава крови [37].

Исследование продолжительностью 12 мес, в котором приняли участие 111 пациенток подросткового возраста (12–18 лет, после менархе), продемонстрировало благоприятный профиль эффективности препарата Визанна в лечении симптомов эндометриоза (тазовая боль, дисменорея и диспареуния) у этой категории пациенток.

Минеральная плотность костной ткани (МПК) оценивалась у 21 взрослой пациентки до начала лечения и через 6 мес применения препарата, снижения среднего показателя МПК отмечено не было.

В исследовании (продолжительность 12 мес), в котором приняли участие 103 пациентки подросткового возраста, среднее относительное изменение показателя МПК поясничного отдела позвоночника (позвонки L2–L4) по сравнению с исходным показателем составило 1,2%. Через 6 мес после окончания лечения в рамках периода продолженного наблюдения у группы пациенток, у которых наблюдалось снижение МПК, данный параметр снова был измерен, и анализ показал повышение уровня МПК в сторону исходного показателя [38].

В целом данные этого исследования предоставляют информацию из реальной клинической практики о различиях в подходах к лечению эндометриоза в зависимости от региона, долгосрочной безопасности диенгеста, а также о влиянии заболевания на качество жизни женщин.

Таким образом, в настоящем обзоре изложены данные о том, что эндометриоз представляет собой хроническое и неизлечимое заболевание, при котором медикаментозная терапия позволяет частично купировать болевой синдром. Однако часто симптомы вновь возобновляются после прекращения лечения, что в очередной раз актуализирует тему эффективного и безопасного метода долгосрочной терапии эндометриоза. Долгосрочное использование препарата диенгест 2 мг (Визанна) может оказать положительное влияние на качество жизни пациенток с эндометриозом [39].

Конфликт интересов. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании «Байер».

Conflict of interest. This article was prepared with the financial support from Bayer.

Литература/References

1. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н.Серова и др. 2-е изд., перераб и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. [Gynecology: national leadership. Ed. G.M.Savelieva, G.T.Suhikh, V.N.Serov et al. 2nd ed., revised and ext. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian).]
2. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. Под ред. В.Н.Серова, Г.Т.Сухих, В.Н.Прилепской, В.Е.Радзинского. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Guidelines for outpatient care in obstetrics and gynecology. Ed. V.N.Serov, G.T.Suhikh, V.N.Prilepskaya, V.E.Radzinsky. 3rd ed., revised and ext. Moscow: GEOTAR-Media, 2016 (in Russian).]
3. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reproductive BioMedicine Online* 2017. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016
4. Chapron C, Tosti C, Marcellin L et al. Relationship between the magnetic resonance imaging appearance of adenomyosis and endometriosis phenotypes. *Hum Reprod* 2017; 32 (7): 1393–401.

5. Vercellini P, Abbiati A, Daguati R et al. Endometriosis: current and future medical therapies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22 (2): 275–306.
6. Kennedy S. Should a diagnosis of endometriosis be sought in all symptomatic women? *Fertil Steril* 2006; 86 (5): 1312–3.
7. Bedaiwy MA, Alfaraj S, Yong P, Casper R. New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 2017; 107: 555.
8. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *N Engl J Med* 2017; 377: 28.
9. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. Коллектив авторов под руководством Л.В.Адамян. М., 2013. [Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation. Federal clinical guidelines for patient management. The team of authors led by L.V.Adamyan. Moscow, 2013 (in Russian).]
10. Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; 209: 8–13.
11. Mettler L, Alkatout I, Keckstein J et al. Endometriosis: a concise practical guide to current diagnosis and treatment. 2018.
12. Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. *BMJ* 2014; 348: g1752.
13. Пестрикова Т.Ю., Пивкина О.А. Альтернативная схема лечения генитального эндометриоза. *Дальневосточный мед. журн.* 2007; 4: 95–7. [Pestrikova T.Yu., Pivkina O.A. Alternativnaia skhema lecheniia genital'nogo endometriioza. *Dal'nevostochnyi med. zhurn.* 2007; 4: 95–7 (in Russian).]
14. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5: CD001019. DOI: 10.1002/14651858.CD001019.pub3 [Epub ahead of print]
15. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014; 29 (3): 400–12.
16. Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L et al. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom recurrence after conservative surgery for endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24 (11): 2729–352.
17. Harada T, Momoeda M, Taketani Y et al. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008; 90 (5): 1583–8.
18. Jenkins TR, Jenkins TR, Liu CY, White J. Does response to hormonal therapy predict presence or absence of endometriosis? *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15 (1): 82–6.
19. Vercellini P, Eskenazi B, Consummi D et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 159–70.
20. Chapron Ch, Souza C, Borghese B 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.
21. Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril* 2017; 107: 533–6.
22. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012: CD002122.
23. Vercellini P, Bracco B, Mosconi P et al. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. *Fertil Steril* 2016; 105: 734–43.
24. Tosti C, Troia L, Vannuccini S et al. Current and future medical treatment of adenomyosis. *J Endometr Pelvic Pain Disord* 2016; 8 (4): 127–35.
25. Fedele L, Bianchi S, Frontino G. Hormonal treatments for adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22: 333–9.
26. Hirata T, Izumi G, Takamura M et al. Efficacy of dienogest in the treatment of symptomatic adenomyosis: a pilot study. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30: 726–9.
27. Fawzy M, Mesbah Y. Comparison of dienogest versus triptorelin acetate in premenopausal women with adenomyosis: a prospective clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292 (6): 1267–71.
28. Sugimoto K, Nagata C, Hayashi H et al. Use of dienogest over 53 weeks for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41 (12): 1921–6.
29. Osuga Y, Fujimoto-Okabe H, Haginob A. Evaluation of the efficacy and safety of dienogest in the treatment of painful symptoms in patients with

- adenomyosis: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2017; 108: 673–8.
30. Osuga Y, Watanabe M, Hagino A. Long-term use of dienogest in the treatment of painful symptoms in adenomyosis *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43 (9): 1441–8.
31. Irahara M, Harada T, Momoeda M, Tamaki Y. Hormonal and histological study on irregular genital bleeding in patients with endometriosis during treatment with dienogest, a novel progestational therapeutic agent. *Reprod Med Biol* 2007; 6: 223–8.
32. Kissler S, Zangos S, Kohl J et al. Duration of dysmenorrhoea and extent of adenomyosis visualised by magnetic resonance imaging. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137 (2): 204–9.
33. Larsen SB, Lundorf E, Forman A, Dueholm M. Adenomyosis and junctional zone changes in patients with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 157 (2): 206–11.
34. Petraglia F, Hornung D, Seitz C et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 285 (1): 167–73.
35. Momoeda M, Harada T, Terakawa N et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35 (6): 1069–76.
36. Kohler G, Faustmann TA, Gerlinger C et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 2010; 108: 21–5.
37. Инструкция по применению Визанны. <https://promatka.ru/endometrioz/vizanna-pri-endometrioze.html> [Instruksiia po primeneniiu Vizanny. <https://promatka.ru/endometrioz/vizanna-pri-endometrioze.html> (in Russian).]
38. Инструкция по применению Визанны. https://yandex.ru/health/pills/product/vizanna30174?utm_source=yandex&utm_medium=search&utm_campaign=yandex-searchster&utm_content=wizard-drugs&saas_webreqid=1579148090412612-21836887664-6320162303076-man1-3539 [Instruksiia po primeneniiu Vizanny. https://yandex.ru/health/pills/product/vizanna30174?utm_source=yandex&utm_medium=search&utm_campaign=yandex-searchster&utm_content=wizard-drugs&saas_webreqid=1579148090412612-21836887664-6320162303076-man1-3539 (in Russian).]
39. Аденомиоз: фокус на терапию. *Гинекология*. 2019; 21 (5): 16–9. DOI: 10.26-442/207956962019.5.190749 [Adenomyosis: focus on therapy. *Gynecology*. 2019; 21 (5): 16–9. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190749 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0219-3400>

Юрасова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: urasovaea@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7771-3549>

Юрасов Игорь Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДВГМУ. E-mail: ivaiva@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6397-7052>

Tatyana Yu. Pestrikova – D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University. E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0219-3400>

Elena A. Yurasova – D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University. E-mail: urasovaea@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7771-3549>

Igor V. Yurasov – D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University. E-mail: ivaiva@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6397-7052>

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.01.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2020