

несенного сальпингоофорита подтверждает его высокую эффективность и приемлемость для профилактики и лечения аутоиммунного оофорита, что позволяет рекомендовать его назначение молодым пациенткам после перенесенных ВЗПМ.

#### Литература

1. Eckert LO, Lentz GM. Infections of the Lower and Upper Genital Tracts (Vulva, Vagina, Cervix, Toxic Shock Syndrome, Endometritis, and Salpingitis). *Comprehensive Gynecology*, 6th ed. Elsevier Inc 2013: 519–53.
2. Gradison M. Pelvic inflammatory disease. *Am Fam Physician* 2012; 85 (8): 791–6.
3. Derniaux E, Lucereau-Barbier M, Graesslin O. Suivi et conseils apres infections genitales hautes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2012; 41 (8): 922–9.
4. Серов ВН, Царегородцева МВ, Кожин АА. Клинико-иммунологические факторы в формировании аутоиммунной овариальной недостаточности воспалительного генеза. *Акуш. и гинекол.* 2007; 6: 28–33.
5. Jaiyeoba O, Soper DE. A practical approach to the diagnosis of pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011. Special issue: Pelvic Inflammatory Disease.
6. Уткин Е.В. Аутоиммунные нарушения у больных с воспалительными заболеваниями придатков матки. *Медицина в Кузбассе.* 2008. Спецвыпуск 4; с. 113–8.

7. Габелова КА, Гззян АМ, Богданова МН. и др. Применение эстрогенов и гестагенов при аутоиммунном оофорите. *Журн. акушерства и женских болезней.* 2003; 52, вып. 1: 49–54.
8. Burkman RT. Oral contraceptives: current status. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44 (1): 62–72.
9. Хамошина МБ, Савельева ИС, Зорина ЕА. и др. Послеабортная реабилитация – грани проблемы: что могут комбинированные оральные контрацептивы. *Гинекология.* 2013; 15 (1): 60–3.
10. Руководство по контрацепции. Под ред. В.Н.Прилепской. 3-е изд. М: МЕДпресс-информ, 2014.
11. Zabradnik HP, Hanjalic-Beck A. Efficacy, safety and sustainability of treatment continuation and results of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg chlormadinone acetate, in long-term usage (up to 45 cycles) – an open-label, prospective, noncontrolled, office-based Phase III study. *Contraception* 2008; 77 (5): 337–43.
12. Albenc-Gelas M, Plu-Berouau G, Guillomeau S et al. Impact of progestagen on activated protein C (APC) resistance among users of oral contraceptives. *Thromb Haemost* 2004; 2 (9): 1594–600.
13. Bützer J. Belara – proven benefits in daily practice. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2005; 10 (Suppl. 1): 19–25.
14. Schramm GA, Schrab G. The efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate: results of a pooled analysis of noninterventional trials in adult and adolescent women. *Contraception* 2011; 84 (4): 390–401.

# Влияние диеногеста на морфофункциональное состояние эндометрия при наружном генитальном эндометриозе

А.М.Герасимов<sup>1</sup>, Л.В.Кулида<sup>2</sup>, Н.С.Брыкин<sup>3</sup>, Р.Н.Горта<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России;

<sup>2</sup>ФГБУ Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н.Городкова Минздрава России;

<sup>3</sup>ГБУЗ ВО Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Владимир

#### Резюме

В работе исследовалось влияние диеногеста на морфофункциональное состояние эндометрия у больных с наружным генитальным эндометриозом. Показано, что диеногест эффективно купирует болевой синдром у больных с наружным генитальным эндометриозом и улучшает морфофункциональное состояние эндометрия, купирует проявления воспаления в слизистой оболочке матки.

**Ключевые слова:** диеногест, наружный генитальный эндометриоз, эндометрий.

#### Effect of dienogest on endometrial morphology and function with external genital endometriosis

A.M.Gerasimov, L.V.Kulida, N.S.Brykin, R.N.Gorta

#### Summary

In this paper we investigate the effect of dienogest on endometrial morphology and function in patients with external genital endometriosis. It is shown that dienogest is effective in reducing pain in patients with external genital endometriosis and endometrial morphology and function improves, suppresses manifestations of inflammation in the lining of the uterus.

**Key words:** dienogest, external genital endometriosis, the endometrium.

#### Сведения об авторах

Герасимов Алексей Михайлович – д-р. мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии, мед. генетики ФГБОУ ВПО ИвГМА

Кулида Людмила Викторовна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. патоморфологии и электронной микроскопии ФГБУ ИвНИИ МцД им. В.Н.Городкова

Брыкин Николай Сергеевич – врач акушер-гинеколог гинекологич. отд-ния ГБУЗ ВО ГКБ СМП

Горта Роман Николаевич – врач акушер-гинеколог, зав. гинекологич. отд-нием ГБУЗ ВО ГКБ СМП

#### Введение

В настоящее время первые позиции среди пролиферативных хронических заболеваний женской половой сферы стабильно занимает такое «загадочное» заболевание, как эндометриоз [1]. Поражая в основном генитальный тракт, оно затрагивает практически все органы и системы организма женщины, определяя тем самым довольно широкое разнообразие клинических проявлений [2, 3]. Наиболее частыми симптомами являются тазовая боль и болезненные обильные менструации, нарушения

функций тазовых органов, которые ухудшают качество жизни многих женщин в самом важном периоде их жизни – репродуктивном. Однако особо актуальной остается другая проблема, неотъемлемо сопровождающая эндометриоз, – нарушение репродуктивной функции [4]. Связь бесплодия и эндометриоза обсуждается во многих работах на протяжении всей истории изучения этого заболевания [5]. Однако, несмотря на интенсивное исследование возможных причин развития infertility при эндометриозе, специфические механизмы



развития бесплодия при нем так до настоящего времени до конца и не выявлены [6].

Одной из основных причин неудач в реализации репродуктивной функции при эндометриозе является неадекватное морфофункциональное состояние эндометрия [7]. С самых первых работ, посвященных изучению взаимосвязи нарушений фертильной функции с наружным эндометриозом, особое место отводилось патологии эндометрия [8, 9]. Исследования показали, что для эндометрия характерны те же изменения, которые сопровождают эндометриоз в целом. Так, у больных с наружным эндометриозом имеет место задержка секреторной трансформации с нарушением разных биохимических параметров слизистой оболочки (СО) матки [10]. Постулировано наличие воспалительного ответа эндометрия при эндометриозе, и именно этим изменением приписывают неудачи в реализации репродуктивной функции у больных [7, 11]. Все эти изменения, сопровождающие развитие эндометриоза и, естественно, отражающиеся на состоянии СО матки, следует учитывать при выборе гормонального лечения.

### Возможности терапии

В лечении эндометриоза используются медикаментозные и хирургические методы, а также их сочетание. Однако существующие в настоящее время методы либо оказывают симптоматическое воздействие, либо обладают побочными эффектами [12], ограничивающими их длительное применение. Поэтому создание медикаментозного метода для длительного безопасного лечения эндометриоза крайне актуально для современной медицины.

На сегодняшний момент в арсенале медикаментозных средств для лечения эндометриоза появился инновационный препарат – микронизированный диеногест. Диеногест отличается как по структуре, так и по свойствам от других прогестагенов, представляя собой гибрид производных 19-нортестостерона (активность при приеме внутрь, селективное связывание с рецепторами прогестерона) [13]. Диеногест отличается высокой специфичностью в отношении рецепторов прогестерона, обладает мощным прогестагенным и умеренным антигонадотропным эффектом, не обладает андрогенной, минералокортикоидной и глюкокортикоидной активностью. Сродство диеногеста к рецепторам прогестерона составляет 10%. Высокая биодоступность препарата при приеме внутрь и период полувыведения (11 ч) делают его удобным для применения 1 раз в день. Способность диеногеста оказывать выраженный антиэстрогенный и прогестероновый эффект в эндометрии при умеренном снижении уровня эстрадиола в системном кровотоке обусловила его применение для длительного лечения эндометриоза [14].

Важным свойством с точки зрения эффективного лечения эндометриоза является также способность диеногеста подавлять неоангиогенез в эндометриодных гетеротопиях [15] и оказывать противовоспалительный эффект [16].

Эти его положительные стороны позволили включить диеногест в Консенсус по современному ведению эндометриоза (Всемирный конгресс по эндометриозу в Монпелье), который позиционирует его в качестве лекарственного препарата 1-й линии для лечения эндометриоза [17]. Связываясь с рецепторами прогестерона, диеногест предотвращает пролиферацию как эндометриодных гетеротопий, так и ткани эндометрия и, кроме того, вызывает снижение воспалительного ответа СО матки, что является несомненно положительным эффектом в плане восстановления в последующем фертильной функции. Однако эти эффекты диеногеста показаны в эксперименте на клетках культуры эндометрия [18]. Целью исследования было оценить исходное состояние эндометрия у больных с наружным генитальным эндометриозом и бесплодием и его изменения в процессе лечения диеногестом.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 54 женщины с бесплодием, поступившие на диагностическую лапароскопию с подозрением на наружный генитальный эндометриоз.

## Korga эндометриоз — большой вопрос



### Визанна – первая линия терапии эндометриоза<sup>1</sup>

- Сопоставимая с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона эффективность в купировании боли и сокращении очагов эндометриоза<sup>2,3</sup>
- Меньшее число серьезных побочных эффектов, связанных с гипозэстрогенией<sup>4,5</sup>
- Благоприятный профиль безопасности и переносимости, подходящий для длительного использования<sup>5</sup>

ВИЗАННА (VISANNE). Лекарственная форма: Таблетки. Каждая таблетка содержит диеногест микронизированный 2,000 мг. Показания к применению: Лечение эндометриоза, Противоположение: Острый тромбоз/флебит, венозные тромбозы/эмболии в настоящее время; заболевания сердца и артерий, в основе которых лежат атеросклеротические поражения сосудов (в том числе ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт и транзиторная ишемическая атака) в настоящее время или в анамнезе; сахарный диабет с сосудистыми осложнениями; тяжелые заболевания печени в настоящее время или в анамнезе (при отсутствии нормализации функциональных проб печени); опухоли печени (доброкачественные и злокачественные) в настоящее время или в анамнезе; выявленные или подозреваемые гормонозависимые злокачественные опухоли, в том числе рак молочной железы; кровотечения из влагалища неясного генеза; холестатическая желтуха беременных в анамнезе; повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ; непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у подростков не установлены). Применение с осторожностью: Депрессия в анамнезе, внематочная беременность в анамнезе, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, мигрень с аурой, сахарный диабет без сосудистых осложнений, гиперлипидемия, тромбоз/флебит глубоких вен в анамнезе, венозные тромбозы/эмболии в анамнезе. Способ применения и дозы: Для приема внутрь по 1 таблетке в день, с небольшим количеством воды. Препарат Визанна назначается на 6 месяцев. Решение о дальнейшей терапии принимается врачом в зависимости от клинической картины. Побочное действие: Побочные эффекты возникают чаще в первые месяцы приема препарата Визанна, и со временем их число уменьшается. К наиболее частым побочным эффектам относятся: кровотечения из влагалища (включая мажущие выделения, метроррагии, меноррагии, нерегулярные кровотечения), головная боль, дискомфорт в молочных железах, снижение настроения и акне. При приеме препарата Визанна встречались также увеличение массы тела, мигрень, нарушение сна (включая бессонницу), нервозность, потеря либидо, изменение настроения, тошнота, боли в области живота, метеоризм, ощущение расширения живота, рвота, алоpecia, боли в спине, кисты яичников, приливы жара, аменорея, астеническое состояние, раздражительность. Регистрационный номер: ЛП-000455. Актуальная версия инструкции от 08.02.2013. Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению. Ссылки: 1. JOGC, N32, V 7, 2010, Supplement | 2. T. Strowitzki et al, Human Reproduction, Vol.25, No.3 pp. 633-641, 2010 | 3. M. Cosson, D. Querleu, J. Donnez Fertil Steril, VOL. 77, NO. 4, APRIL 2002 | 4. T. Harada, et al., Fertil Steril 2009;91:675-81 | 5. Seitz C et al., Fertility and Sterility 92 (3): S107 ABSTR P-66 (2009); 2009.

LRLWH09.2013.0296

ЗАО «БАЙЕР», 107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.  
Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202

Визанна

У всех женщин в ходе предоперационного обследования были исключены эндокринный, воспалительный (инфекционный), «цервикальный» и «мужской» факторы бесплодия. Наличие овуляции констатировалось на основании измерения базальной температуры не менее 3 мес с обязательным гистологическим исследованием эндометрия на 23-й день менструального цикла. Иммунологическое бесплодие («шеечный» фактор) исключалось на основании положительных проб Миллера, посткоитального теста и определения антиспермальных антител. Состояние маточных труб оценивалось по данным кимопертубации или гистеросальпингографии. «Мужской» фактор бесплодия исключался при обследовании супругов на андрологическом приеме, где фертильность мужа оценивалась по показателям спермограммы. Отсутствие инфекционно-воспалительного фактора infertility подтверждалось результатами обследования каждого из супругов на заболевания, передаваемые половым путем, методами иммуоферментного анализа и полимеразной цепной реакции. Гистологическое исследование эндометрия, полученного путем штриховой биопсии, проводили по стандартной методике. Фрагменты СО матки и тканей из очагов эндометриоза фиксировали в течение 24 ч в 10% растворе нейтрального формалина на фосфатном буфере (рН=7,4). После фиксации производились обезвоживание, уплотнение и заливка материала в парафин. Полученные парафиновые срезы толщиной 5 мкм депарафинировали и окрашивали гематоксилин-эозином. На основании световой микроскопии проводили верификацию диагноза наружного генитального эндометриоза и оценку морфофункционального состояния эндометрия.

Возраст обследованных женщин колебался от 23 до 39 лет, составив в среднем  $29,83 \pm 1,24$  года. Первичным бесплодием было у 68,5% пациенток. У женщин с вторичным бесплодием предыдущие беременности закончились медицинскими абортми в 70,6%, ранними выкидышами – в 41,2%. Клинические проявления в виде болевого синдрома, специфических нарушений менструальной функции – дисменореи, диспареунии, дисхезии, бесплодия – отмечали 100% пациенток. Наиболее частым проявлением наружного генитального эндометриоза был болевой синдром (100%). Дисменорея имела место у 100% женщин, жалобы на диспареунию были у 31,5%, на дисхезию – у 11,1%. Постоянные боли в течение всего менструального цикла отмечали 12,9% женщин. Клинические проявления в виде одного из симптомов болезни присутствовали у 29,7%. Классическая клиническая картина наружного эндометриоза имела место у 9,25% и заключалась в сочетании дисменореи, диспареунии, дисхезии. Для оценки выраженности болевого синдрома использовали визуальную аналоговую шкалу оценки боли (ВАШ). В среднем показатели выраженности болевого синдрома составили  $51,85 \pm 9,6$  мм с колебаниями индивидуальных показателей от 25 до 73 мм.

## Результаты

При гистологическом исследовании эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом в 48,72% наблюдений обнаружена морфологическая картина острой гиперэстрогении, структурным выражением которой явилась простая гиперплазия эндометрия. При этом в СО тела матки определялись полиморфные, неравномерно расположенные железы, включая и кистозно-расширенные со слабо выраженными складками в просвете желез. У 47,05% женщин железистая гиперплазия имела характер смешанной с крайне скудно выраженным секреторным компонентом как в строме эндометрия, так и в эпителии желез. Строма при этом была преимущественно цитогенной, без признаков предецидуальной трансформации. В 51,28% случаев в эндометрии доминировала и определялась морфологическая картина умеренной пролонгированной гиперэстрогении и выраженной гипопрогестеронемии, что проявлялось недостаточной секреторной перестройкой эпителия желез и неполноценной предецидуальной трансформацией клеток стромы. Эндометрий характеризовался недостаточной извитостью желез и преобладанием железистого эпителия пролиферативного типа. Предецидуаль-

ная трансформация клеток стромы носила очаговый характер. Мелкие группы предецидуальных клеток располагались лишь вокруг сосудов. В 35,2% наблюдений обнаруживались очаги хронического воспаления, в том числе с лимфоплазмодитарной и макрофагальной инфильтрацией в периваскулярных зонах эндометрия.

Таким образом, у женщин с наружным генитальным эндометриозом при гистологическом исследовании эндометрия отмечаются проявления диссонанса в гормональном уровне и рецепции половых гормонов и признаки воспалительного процесса.

В ходе проведения эндоскопического оперативного вмешательства стадии эндометриозного процесса по классификации Американского общества фертильности распределились следующим образом: I стадия – у 22,2% пациенток, II стадия – 46,3%, III стадия – 16,7%, IV стадия – 14,8%. Диагноз верифицировался в ходе операции по положительному колор-тесту и при последующем гистологическом исследовании удаленных очагов или биоптатов пораженной брюшины. При оценке связи выраженности болевого синдрома со стадией распространения эндометриозного процесса существенной зависимости выявлено не было. Показатели интенсивности боли по ВАШ распределились следующим образом: I стадия наружного генитального эндометриоза –  $61,6 \pm 3,8$  мм, II стадия –  $59,3 \pm 6,2$  мм, III стадия –  $49,4 \pm 10,2$  мм, IV стадия –  $40,1 \pm 9,5$  мм.

Всем женщинам после оперативного вмешательства в ближайшем послеоперационном цикле назначался диеногест (Визанна) в дозе 2 мг/сут с 1–2-го дня менструации на период 6 мес. Такой симптом, как дисменорея, купировался в 100% наблюдений в силу развития стойкой аменореи с 1-х месяцев лечения. Болевой синдром к 1-му месяцу лечения исчезал у 33,3%. К 4-му месяцу курса болевой синдром исчезал уже у 66,6% больных, у 25% происходило существенное облегчение симптоматики: по ВАШ оценки боли уменьшение происходило более чем на 13 мм от исходных показателей. Положительная тенденция при влагалищном осмотре начинала отмечаться к 4–5 мес лечения у 70,7% пациенток. К окончанию курса лечения полная редукция болевой симптоматики имела место у 85,2% пациенток, причем такой симптом, как дисменорея, отсутствовал у всех пациенток при 1-й менструации после лечения. Отдельные клинические проявления к концу лечения в виде болезненности при влагалищном исследовании в области заднего свода имели место у 14,8% женщин. Однако в ходе лечения эти симптомы претерпели существенную эволюцию: оценка болевых ощущений женщиной по ВАШ боли снизилась с  $62,3 \pm 5,4$  до  $9,6 \pm 2,8$  мм, причем максимальные показатели не превышали 15 мм у отдельно взятых пациенток. Ни у одной женщины в ходе лечения не развивалось побочных эффектов, характерных для выраженной гипоестрогении, свойственных для агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона.

При оценке состояния эндометрия к началу 2-го месяца лечения (35–40-й день от начала лечения) имела место гипоплазия эндометрия разной степени выраженности у всех пациенток. К 4-му месяцу лечения эндометрий в 20,3% случаев был в состоянии гипоплазии, в 42,6% подвергался полной атрофии, в 37,1% наблюдений при гистологическом исследовании выявлялись мелкие фрагменты желез с уплощенным эпителием и участки стромы пролиферативного типа. К концу лечения (окончание 6-го месяца приема диеногеста) имели место два варианта гистологических характеристик эндометрия. В 68,5% случаев определялись фрагменты атрофического эндометрия с умеренной децидуализацией стромы, в 31,5% – умеренно выраженная секреторная недостаточность с неполноценной предецидуальной трансформацией клеток стромы. Кроме того, в 27,8% случаев наблюдалась положительная динамика в купировании воспалительной реакции в эндометрии: к 4-му месяцу лечения в эндометрии наблюдались лишь единичные мелкие очаги хронического воспаления без признаков пролиферативной активности, к окончанию 6-го месяца в эндометрии присутствовала лишь поствоспалительная пролиферация клеток стромы и отсутствовали плазматические клетки.

**Обсуждение полученных результатов**

Эндометриоз – заболевание, характеризующееся явлениями системного воспалительного ответа, развивающегося на фоне хронической гиперэстрогении и резистентности к прогестерону [17]. Именно этими ключевыми звеньями патогенеза «загадочного» заболевания эндометриоз и определяется вовлеченность практически всех органов и систем организма в данный патологический процесс, определяя его системность. Наиболее выраженная и полная реакция на эти изменения происходит в эндометрии, который может выступать в роли «зеркала» эндометриоза на местном уровне. Как показали наши исследования, у всех больных с наружным генитальным эндометриозом в эндометрии наблюдаются проявления нарушений в уровне половых гормонов и их рецепции и отдельные изменения воспалительного характера, которые нельзя отнести за счет наличия инфекции. Именно наличие этих нарушений следует учитывать при использовании того или иного варианта гормональной терапии наружного генитального эндометриоза. До последнего времени препараты, применяемые в лечении эндометриоза, носили несколько однонаправленное действие: воздействовали лишь на ликвидацию состояния хронической гиперэстрогении.

Инновационный препарат для целевого лечения эндометриоза диеногест (Визанна) позволяет более комплексно решать проблему эндометриоза. Как показали наши исследования эффективности купирования болевого синдрома, действие диеногеста сопоставимо с эффектом, оказываемым агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона. Так, уже к 4-му месяцу лечения более чем у 66% пациенток купировались боли, к концу лечения практически все женщины отмечали значительное облегчение симптоматики. Одной из положительных сторон диеногеста было отсутствие развития нежелательных побочных эффектов, свойственных для агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, что зачастую является основной причиной отказа больных от продолжения лечения.

Другим положительным эффектом диеногеста было его положительное влияние на эндометрий. В ходе исследования было установлено, что *in vivo* проявляются те же свойства данного гестагена на СО матки, что и *in vitro* [11]. Уже с первых месяцев применения отмечалась стойкая гипоплазия эндометрия с последующей его атрофией. Причем это свойство диеногеста проявлялось независимо от исходного состояния СО матки. Эти данные позволяют, по-видимому, в дальнейшем расширить показания к применению препарата чистого диеногеста для лечения гиперпластических процессов эндометрия.

В ходе лечения проявились и другие положительные стороны диеногеста, доказанные в эксперименте [18]. К концу лечения происходило уменьшение воспалительной реакции, которая часто определяет неудачи в последующем восстановлении фертильной функции у больных с эндометриозом [8, 9]. У части пациенток имели место признаки децидуализации стромы эндометрия, что свидетельствует о развитии полноценного фармакологического действия диеногеста и улучшении чувствительности эндометрия к гестагенам. Данный критерий может быть использован для решения вопроса о длительности лечения диеногестом. При отсутствии децидуальной трансформации эндомет-

рия к 6-му месяцу лечения курс может быть продлен до получения указанной реакции.

**Заключение**

Диеногест является высокоэффективным гормональным препаратом для лечения эндометриоза, результат действия которого сопоставим с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, при этом он лишен их нежелательных побочных эффектов [19]. Диеногест оказывает более комплексное действие, влияя на основные звенья патогенеза развития эндометриоза: ликвидирует гиперэстрогеновое состояние, оказывает противовоспалительное действие на эндометрий и улучшает рецепцию СО матки к гормонам.

**Литература**

1. Сотникова Л.С., Удун Е.Н., Насырова Р.Ф., Тонких О.С. Современная терапия эндометриоза. Опыт применения визанны. Проблемы репродукции. 2012; 6: 34–9.
2. Belaisch J, Allart JP. Endometriosis and surviving adolescence. *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34 (3): 242–7.
3. Frackiewicz EJ. Endometriosis: an overview of the disease and its treatment. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2000; 40 (5): 645–57.
4. Barbieri RL, Missmer S. Endometriosis and infertility: a cause-effect relationship? *Ann NY Acad Sci* 2002; 95 (5): 23–33; discussion 34–6: 396–406.
5. Buletti C et al. *J Assist Reprod Genet* 2010; 27: 441–7.
6. Allaire C. Endometriosis and infertility: a review. *J Reprod Med* 2006; 51 (3): 164–8.
7. Garrido N, Navarro J, Garcia-Velasco J et al. The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility. *Hum Reprod Update* 2002; 8 (1): 95–103.
8. De Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet* 2010; 376: 730–8.
9. Khoufache K et al. Anomalies in the inflammatory response in endometriosis and possible consequences: a review. *Minerva Endocrinol* 2012; 37 (1): 75–92.
10. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. Л.: Медицина, 1990.
11. Matalliotakis IM, Athanassakis I, Goumenou AG et al. The possible anti-inflammatory role of circulating human leukocyte antigen levels in women with endometriosis after treatment with danazol and leuprorelin acetate depot. *Mediators Inflamm* 2001; 10 (2): 75–80.
12. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 10 (3): CD009590.
13. Oettel M, Carol W, Elger W et al. A 19-norprogesterin without 17 $\alpha$ -etbinyl group II: dienogest from a pharmacodynamic point of view. *Drugs Today* 1995; 31: 517–36.
14. McCormac Dienogest (review). *Drugs* 2010; 70 (16): 2073–88.
15. Nakamura et al. *Eur J Pharmacol* 1999; 386: 33–40.
16. Harada et al. Future science group, *Women's Health*. 2010; 6 (1): 27–35.
17. Johnson NP, Hummelsboj L. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod* 2013; 28 (6): 1152–68.
18. Shimizu Y, Mita S, et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits prostaglandin E2 production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system. *Steroids* 2011; 76: 60–7.
19. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C et al. Dienogest is as effective as leuprorelin acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicenter, open-label trial. *Hum Reprod* 2010; 25 (3): 633–41.