

Стратегии консервативного лечения эндометриоидных кист яичников

Т.А. Макаренко, Д.Е. Галкина[✉], Е.А. Борисова

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», Красноярск, Россия

Аннотация

Эндометриоз остается одним из самых актуальных заболеваний в современной гинекологии и представляет собой мультифакторное состояние, при котором происходит разрастание за пределами полости матки ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию. Известно, что одной из наиболее часто диагностируемых форм эндометриоза являются эндометриоидные кисты яичников. Важная особенность клинического течения эндометриоза яичников – его негативное влияние на репродуктивную функцию и рецидивирующий характер заболевания, что создает предпосылки к повторным хирургическим вмешательствам и еще большему повреждению ткани яичников. В связи с этим наиболее актуальной является разработка стратегии долговременного медикаментозного лечения пациенток с эндометриоидными кистами в анамнезе, направленной на предотвращение рецидивов. При этом в качестве терапии 1-й линии для таких пациенток, согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям, предложена гормонотерапия прогестагенами. Одним из наиболее изученных в клинической практике препаратов с доказанным в ходе многочисленных исследований благоприятным профилем эффективности и безопасности является диенгест. В статье представлен зарубежный и отечественный опыт проведения консервативной терапии среди больных с эндометриоидными кистами в анамнезе при помощи препарата диенгест в аспекте его противорецидивного влияния.

Ключевые слова: эндометриома, эндометриоидная киста, диенгест, рецидив эндометриоза, лапароскопическая энуклеация, цистэктомия

Для цитирования: Макаренко Т.А., Галкина Д.Е., Борисова Е.А. Стратегии консервативного лечения эндометриоидных кист яичников. Гинекология. 2023;25(1):4–10. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.201803

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Conservative treatment strategies for endometrioid ovarian cysts: A review

Tatyana A. Makarenko, Darya E. Galkina[✉], Elena A. Borisova

Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Abstract

Endometriosis remains one of the most topical diseases in current gynecology and is a multifactorial condition with an overgrowth of tissue morphologically and functionally similar to the endometrium outside the uterine cavity. One of the most frequently diagnosed forms of endometriosis is endometrioid ovarian cysts. An important feature of the clinical course of ovarian endometriosis is its negative impact on reproductive function and the recurrent nature of the disease, which may require repeated surgeries with even greater damage to the ovarian tissue. Therefore, the development of a long-term drug treatment strategy for patients with a history of endometrioid cysts aimed at preventing recurrences is urgently needed. According to domestic and foreign clinical guidelines, progestagen hormone therapy is recommended as first-line therapy for such patients. One of the most clinically studied drugs with a favorable efficacy and safety profile proven in numerous studies is dienogest. The paper presents the experience of foreign and domestic authors in conservative therapy in patients with a history of endometrioid cysts using dienogest in terms of recurrence prophylaxis.

Keywords: endometrioma, endometrioid cyst, dienogest, endometrioma recurrence, laparoscopic enucleation, cystectomy

For citation: Makarenko TA, Galkina DE, Borisova EA. Conservative treatment strategies for endometrioid ovarian cysts: A review. Gynecology. 2023;25(1):4–10. DOI: 10.26442/20795696.2023.1.201803

Эндометриоз является распространенным гинекологическим заболеванием, которое характеризуется наличием эктопической эндометриоподобной ткани вне полости матки, что приводит к различным видам тазовой боли и бесплодию [1, 2]. Встречаясь примерно у 10% женщин детородного возраста, эндометриоз приводит

к снижению качества жизни и увеличению затрат на здравоохранение [3]. В связи с этим проблемы своевременной диагностики и рациональной терапии эндометриоза на сегодняшний день являются одними из самых актуальных в гинекологической практике. Индивидуализированный подход, основанный на клинико-анамнестических данных и

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Галкина Дарья Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. оперативной гинекологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: dashsemch@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7516-5203

Макаренко Татьяна Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. оперативной гинекологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: makarenko7777@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2899-8103

Борисова Елена Анатольевна – канд. мед. наук, ассистент каф. оперативной гинекологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: borisova2209@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-4667-6298

[✉]Darya E. Galkina – Cand. Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: dashsemch@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7516-5203

Tatyana A. Makarenko – D. Sci. (Med.), Prof., Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: makarenko7777@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2899-8103

Elena A. Borisova – Cand. Sci. (Med.), Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: borisova2209@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-4667-6298

репродуктивных планах, создает множество терапевтических и хирургических вариантов ведения данной категории больных.

Среди различных форм эндометриоза особое место занимают яичниковые формы заболевания с формированием эндометриодных кист (ЭК) – эндометриом. Эндометриома представляет собой образование кисты в яичнике с эктопической выстилкой из эндометриальной ткани [3–5].

Согласно данным последних исследований распространенность овариальных форм эндометриоза колеблется от 17 до 44% [4, 6], а частота наступления беременности с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), особенно экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), у пациенток с эндометриомами значительно ниже, чем у лиц с прочими формами заболевания [7, 8]. Доказано, что основными причинами неудач ЭКО у этих женщин являются следующие факторы: снижение овариального резерва, нарушение эндометриальной рецептивности и низкое качество эмбрионов [9–12].

Предложено множество гипотез относительно механизма развития бесплодия у больных яичниковым эндометриозом. Исследователи предположили, что у женщин с эндометриомами происходит снижение овариального резерва и плотности фолликулов, возможно, из-за усиления окислительного стресса [13]. В результате дальнейших исследований показано, что хирургическая резекция этих кист приводит к снижению овариального резерва [14]. Это подчеркивает тот факт, что вопрос о выборе рациональной тактики лечения эндометриом далек от разрешения, особенно у женщин с бесплодием, которым показаны ВРТ [15, 16].

Патогенез эндометриомы сложен и отличается от такового при других доброкачественных кистах яичников. Несмотря на большое количество исследований, до настоящего времени механизмы развития эндометриоза яичников, а также их морфологические и морфофункциональные характеристики остаются не до конца ясными. Вероятно, отчасти именно с этим связаны причины частого рецидива заболевания и отсутствие эффективности консервативной терапии, в том числе гормональной [12]. Кроме этого, имеется большое количество дискуссионных вопросов относительно морфогенеза эндометриом, гистогенеза так называемых шоколадных кист и их принадлежности к эндометриозу [13, 14, 17–21].

Одной из популярных точек зрения является та, что большинство эндометриом представляет собой псевдокисты, как описано I. Brosens и соавт., а не внутрияичниковые кисты [18, 20].

Интересным является мнение А.И. Давыдова и соавт. (2004 г.), которые считают, что крупные ЭК развиваются часто в ассоциации с функциональными лютеиновыми или фолликулярными кистами, а эндометриомы – это вторичные образования, возникающие при слиянии с функциональными кистами яичников. Также гипотеза этих ученых сводится к тому, что «малые» формы эндометриоза и ЭК яичников диаметром до 30 мм следует отнести к «истинному» (первичному) эндометриозу, а ЭК диаметром свыше 40–50 мм, вероятно, предшествуют ретенционные образования яичников [16]. Все это необходимо учитывать при планировании стратегии долгосрочного ведения пациенток с эндометриомами.

Хирургия обычно является выбором лечения ЭК яичников из-за выраженной клинической симптоматики, проблемы бесплодия и ограничений в профиле эффективности лекарств [14]. Кроме того, эндометриомы часто ассоциированы с глубоким эндометриозом и плохо поддаются медикаментозной терапии. Авторы нового исследования показали,

что только в 2,3% случаев эндометриомы не сопровождались сопутствующими экстраовариальными поражениями или наличием спаек [19]. От общего числа обследуемых больных с эндометриомами (n=1054) у 80,6% (250) пациенток дополнительно выявлен перитонеальный эндометриоз, у 43,2% (134) – глубокий инфильтративный эндометриоз и у 38% (118) – сочетание перитонеального и глубокого инфильтративного эндометриоза.

Медикаментозная терапия может облегчить симптомы или уменьшить размер кисты, но не решает проблему бесплодия [14, 19, 21, 22]. Поэтому в попытке улучшить фертильность внимание уделяется хирургическому лечению.

При этом согласно рекомендациям ESHRE (2022 г.) при проведении операции у женщин с эндометриомой яичников необходимо выполнять цистэктомию вместо дренирования и коагуляции, поскольку именно после цистэктомии снижается вероятность рецидивов заболевания и выраженность боли, связанной с эндометриозом. Однако сохраняется место и для выполнения вапоризации капсулы эндометриомы CO₂-лазером, но частота ранних послеоперационных рецидивов может быть ниже именно после цистэктомии [1]. Также согласно рекомендациям ESHRE (2022 г.) решение о проведении операции должно приниматься с учетом наличия или отсутствия болевых симптомов, возраста и предпочтений пациентки, истории предыдущих операций, наличия других факторов бесплодия, овариального резерва и предполагаемого индекса фертильности при эндометриозе [1, 23–25].

Необходимо помнить, что во время проведения хирургического лечения неизбежно травмируется и/или иссекается вместе с интимно подлежащей капсулой эндометриомы здоровая ткань яичника, содержащая фолликулы, что, конечно, приводит к снижению овариального резерва. Так, в недавнем систематическом обзоре и метаанализе [26], включающем результаты 14 проспективных исследований с участием 650 женщин, у которых в различные отрезки времени после операции оценивались уровни антимюллера гормона (АМГ) в сыворотке и число антральных фолликулов (ЧАФ), показано, что цистэктомия эндометриомы связана со значительным снижением уровня АМГ в сыворотке, но не ЧАФ. По мнению авторов, у женщин с эндометриомой уровни АМГ могут обеспечить более точную оценку риска для ятрогенного истощения овариального резерва.

Ссылаясь на клинические рекомендации по эндометриозу РОАГ (2020 г.) и ESHRE (2022 г.), следует еще раз подчеркнуть необходимость индивидуального подхода к определению показаний к оперативному лечению больных с ЭК с учетом репродуктивных планов пациентки и наличием клинической симптоматики [1, 4].

Особую сложность в определении долговременной стратегии составляет категория женщин с эндометриомами I стадии и размерами образований ≤3 см, а также рецидивирующими формами ЭК. При этом большинство экспертов, рассматривая эндометриоз как пролиферативное заболевание, требующее хирургической тактики ведения, направленной на иссечение патологической ткани, признают оптимальным комбинированный метод терапии, предусматривающий в идеальном варианте одно оперативное вмешательство (радикальное или органосохраняющее), максимально приближенное к моменту реализации репродуктивных планов, с последующей длительной медикаментозной терапией с учетом возраста и репродуктивных планов конкретной пациентки [27].

Несмотря на то что хирургическое вмешательство является стандартной методикой лечения эндометриом, у мно-

гих пациентов в послеоперационном периоде возникают рецидивы с частотой около 21,5% через 2 года и 40–50% после 5-летнего наблюдения [14, 18]. В связи с этим в случае отсутствия послеоперационной медикаментозной терапии от 45 до 55% пациенток нуждаются в повторном хирургическом вмешательстве через 5–7 лет из-за рецидива эндометриоза [24].

Таким образом, рецидив эндометриомы после хирургического лечения является одним из самых неприятных и сложных аспектов этого состояния. Механизмы, лежащие в основе рецидива заболевания, неясны. Тем не менее принято считать, что есть 2 возможных варианта патогенеза рецидива эндометриомы: рост остаточных поражений после недостаточной циторедукции эндометриозных очагов и формирование очагов *de novo*. Так, согласно G. Bozdog (2015 г.) рецидив ЭК может быть вызван повторным ростом остаточных поражений или дальнейшим развитием ретроградной менструации после операции [28, 29].

Следует отметить, что в большинстве случаев (88,7%) рецидивы ЭК возникают в ранее прооперированном яичнике [30]. Существует мнение, что если ретроградный заброс содержимого полости матки может приводить к рецидиву эндометриоза брюшины, то эндометриомы могут развиваться из растущего фолликула или желтого тела [31]. Имеется гипотеза, согласно которой в отдельных случаях формирование ЭК может происходить на месте овулировавшего фолликула, поэтому подавление овуляции при применении прогестагенов или агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРг), но не дидрогестерона, сопровождающееся ингибированием характерного для нее «провоспалительного каскада», может послужить мерой профилактики рецидива заболевания [3].

Рецидив эндометриомы ложится большим физическим и психическим бременем на женщин репродуктивного возраста. Более того, это может увеличить вероятность повторных операций, что считается тесно связанным с преждевременной недостаточностью яичников [29]. L. Muzii и соавт. (2015 г.), S. Ferrero и соавт. (2015 г.) и ряд экспертов сходятся во мнении, что повторная операция по поводу рецидива эндометриомы связана с более высокой потерей ткани яичников и овариального резерва, оцениваемого по АМГ, ЧАФ и объему яичников, по сравнению с первичной операцией [25, 28]. Поэтому крайне важно выявить потенциальные факторы риска рецидива ЭК, что при своевременном назначении противорецидивной медикаментозной терапии может способствовать улучшению результатов лечения.

В результате выполненного в 2021 г. метаанализа D. Jiang и соавт. выявлено, что с рецидивом эндометриомы были в значительной степени связаны следующие факторы риска: возраст на момент операции, уровень СА125, размер кисты, дисменорея, хирургический анамнез, связанный с эндометриозом, предоперационная гормонотерапия, оценка гАСRM, но не двустороннее поражение или сочетание с аденомиозом. Авторы сделали вывод о том, что лечение пациентов с факторами риска рецидива должно предусматривать индивидуализированную схему ведения, включающую обширную хирургию и послеоперационное наблюдение для улучшения прогноза заболевания [31, 32].

Как показали некоторые исследования последних лет, предшествующее лечение ЭК, включая медикаментозное и хирургическое, оказалось значимым фактором риска рецидива эндометриомы [33]. Во-первых, предоперационная медикаментозная терапия приводит к уменьшению размеров очагов эндометриоза, что затрудняет их визуализацию во время операции. Во-вторых, по мнению некоторых авторов,

предыдущее медикаментозное лечение может вызывать эпигенетические изменения в очагах эндометриоза, повышающие вероятность рецидива [34]. Кроме того, пациентки с хирургическим анамнезом по поводу эндометриоза, как и те, кто ранее получал медикаментозное лечение, могут иметь «более агрессивный» тип эндометриомы [35]. Таким образом, для пациенток с ЭК в анамнезе, особенно имеющих факторы риска рецидива, необходима интегрированная стратегия ведения, включающая послеоперационное наблюдение и длительное медикаментозное лечение, для снижения риска рецидива и улучшения прогноза течения заболевания [34].

Итак, все исследователи едины во мнении, что для предотвращения рецидива ЭК после хирургического лечения, а также с целью сохранения овариального резерва и улучшения репродуктивных результатов необходимо длительное медикаментозное лечение [36–39].

Существует гипотеза, что послеоперационное медикаментозное лечение устраняет микроскопические поражения, которые не были идентифицированы или удалены во время операции [27]. Тем не менее относительно точного механизма воздействия послеоперационного лечения до сих пор нет единого мнения. В настоящее время для предотвращения рецидива ЭК применяется множество медикаментозных методов лечения. Некоторые эксперты сообщили, что гормональная терапия (прогестины, а-ГнРГ и т.д.) может снизить риск рецидива у женщин, перенесших операцию по поводу эндометриомы [40–43].

Считается, что применение длительных курсов гормональной терапии, а также своевременная реализация репродуктивных планов с помощью ЭКО играют важную роль в стратегии преодоления бесплодия, ассоциированного с эндометриозом [44–46]. В связи с этим длительное время лидирующую позицию занимали а-ГнРГ, лечебный эффект которых направлен на подавление прогрессирования заболевания [27]. Некоторые эксперты в лапароскопической хирургии полагают, что введение а-ГнРГ перед операцией по поводу эндометриом способствует уменьшению их объема, снижает глубину инвазии, с чем связана меньшая хирургическая травма яичников и улучшение последующих репродуктивных результатов [47–49].

Однако на сегодняшний день накоплено большое количество данных, основанных на многочисленных исследованиях, о спорных преимуществах предоперационного введения а-ГнРГ. Кроме того, выраженные побочные эффекты этих препаратов, связанные с гипоэстрогенией, ставят под сомнение их преимущества [48, 49]. В связи с этим в новые рекомендации ESHRE (2022 г.) добавлено, что длительное введение а-ГнРГ перед проведением ВРТ для улучшения показателей живорождения у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием (сверхдлинный протокол) больше не рекомендуется из-за неясных преимуществ [1].

В последние годы опубликованы многочисленные результаты изучения профиля эффективности лечения эндометриоза при помощи прогестина нового поколения – производного 19-нортестостерона – диеногеста. Результаты недавних исследований, проведенных в основном в Европе и Японии, показали сопоставимый с а-ГнРГ профиль эффективности диеногеста для лечения эндометриоза, включая яичниковые формы заболевания [50]. Эти факты подтверждаются данными M. Takenaka (2015 г.), который сравнил профиль эффективности применения а-ГнРГ и диеногеста в предоперационном периоде у больных с эндометриомами и не получил статистически значимых различий в выраженности купирования тазовой боли, оцениваемой по визуальной аналоговой

шкале до и после применения обеих схем гормонотерапии, при лучшем профиле переносимости диеногеста [51].

Механизм действия диеногеста основан на том, что препарат оказывает локальный эффект, связываясь с рецептором прогестерона и оказывая местное антипролиферативное и противовоспалительное действие на эндометриодные поражения. Также важно и центральное действие, а именно подавление системной секреции гонадотропина, приводящей к снижению уровня эстрогенов в рамках «терапевтического окна» (30–60 пк/мл), диеногест способен оказывать антиангиогенный эффект. Эти свойства отличают диеногест от других прогестинов того же класса [47]. Учитывая хронический характер заболевания, медикаментозное лечение эндометриоза должно сочетать клинический профиль эффективности, а именно облегчение симптомов с приемлемым долгосрочным профилем безопасности [15].

Целью периоперационной гормонотерапии у больных эндометриозом до сих пор считалось снижение боли и облегчение проведения хирургического вмешательства. Однако остается неясным, как влияет гормональная терапия на овариальный резерв после удаления эндометриомы. Исследование А. Муроаки и соавт. [52] показало, что спустя 1 год после хирургического лечения уровни АМГ в крови были значимо выше в группе женщин, получавших диеногест в периоперационном периоде. Более 60% пациенток в этой группе сохраняли >70% от дооперационного уровня АМГ, в то время как этого не наблюдалось ни в одном случае у пациенток, получавших а-ГнРГ ($p < 0,01$). Кроме того, по сравнению с пациентками в группе а-ГнРГ участницы, получавшие диеногест, имели более низкие уровни интерлейкина-6 в конце исследования. Таким образом, диеногест имеет более благоприятный профиль эффективности, чем а-ГнРГ, в отношении сохранения овариального резерва после цистэктомии эндометриомы. Полученные результаты в пользу диеногеста по сравнению с аГнРГ позволяют предположить, что это может быть связано с его противовоспалительным влиянием, поскольку сохраняющийся после операции высокий воспалительный ответ помимо неизбежного удаления «здоровой» ткани яичника во время операции может служить дополнительной причиной снижения овариального резерва.

По мнению L. Gemmell (2017 г.) и M. Kitajima (2014 г.), а также многих зарубежных и отечественных экспертов, при назначении гормональной терапии диеногестом в течение не менее 6 нед после операции по удалению эндометриомы наблюдается значительное снижение частоты рецидивов и болевых ощущений в течение 1 года после операции. При этом рекомендуется рассмотреть и обсудить гормонотерапию с пациентками, не планирующими беременность сразу после операции, на более длительный период [48, 49].

Интересным представляется исследование А. Chandra и соавт. (2018 г.), которые на примере 203 пациенток с перенесенной лапароскопической или роботизированной операцией по поводу эндометриомы яичников изучили профиль эффективности и безопасности длительного послеоперационного применения диеногеста в дозе 2 мг/сут [50]. Сроки наблюдения составили $30,2 \pm 20,9$ мес после операции. При этом никаких серьезных нежелательных явлений или побочных эффектов не зарегистрировано, а рецидивирующие эндометриомы диагностированы у 3 (1,5%) женщин. У этих пациенток во время предшествующей операции диагностированы билатеральные и мультилокулярные эндометриомы в сочетании с IV стадией эндометриоза по классификации

гASRM. Всем этим больным повторная операция не проводилась. У двух женщин на фоне последующего лечения диеногестом размеры рецидивирующих эндометриом уменьшились в течение 6 мес. Третья пациентка направлена на ВРТ. Данное исследование показало, что диеногест имеет хороший профиль переносимости и безопасности при длительном применении в качестве профилактики рецидива эндометриомы яичников после операции, что исключало потенциальную необходимость повторного хирургического вмешательства.

Эти результаты сопоставимы с исследованием P. Vercellini и соавт., которые сообщили, что в группе больных с непрерывным приемом диеногеста после операции по поводу эндометриомы случаев рецидива заболевания не наблюдалось, тогда как в группе больных, принимавших а-ГнРГ, отмечено 25% рецидивов, у больных, принимавших комбинированные оральные контрацептивы (КОК)*, – 55,5%. Аналогичные результаты получены P. Vercellini и соавт. (2010 г.), которые указывают на высокую частоту рецидивов ЭК при использовании в качестве послеоперационной гормонотерапии КОК*, – до 55% после прекращения приема препаратов [53].

Кардинально новым подходом, на наш взгляд, представляется ретроспективное исследование Д.В. Гусева и соавт. (2020 г.), которые провели длительное наблюдение 122 пациенток после лапароскопии с удалением ЭК яичников. Пациентки были распределены на 3 группы в соответствии с проводимым послеоперационным лечением: диеногест – оригинальный препарат Визанна ($n=56$), КОК* ($n=13$) или а-ГнРГ ($n=11$), группу сравнения составили 42 женщины, не получавшие гормонотерапию. На фоне гормонального лечения общая частота рецидивов эндометриом составила 3,75%, среди не получавших терапию – 38,1%. Среди пациенток, принимавших диеногест, средняя продолжительность приема которого составила примерно 13 мес, рецидивов ЭК не отмечено, а через 3 года после отмены диеногеста частота рецидивов ЭК достигла 24%. Это было в 2–3 раза ниже в сравнении с группами пациенток, получавших КОК* и а-ГнРГ, где частота рецидивов после 3 лет отсутствия терапии достигала 50 и 64% соответственно. Полученные авторами результаты указывают на то, что частота рецидивов после отмены гормонотерапии увеличивается прогрессивно. При этом наиболее низкая вероятность рецидива отмечается в случае предшествующего приема диеногеста. Это еще раз не только подтверждает необходимость проведения противорецидивной терапии гестагенами у больных с ЭК яичников, но и определяет целесообразность их длительного приема [54].

Особую актуальность приобретает разработка рациональной стратегии лечения эндометриом у подростков и женщин раннего репродуктивного возраста. В качестве терапии после хирургического вмешательства у этих женщин по поводу эндометриоза и эндометриомы яичника диеногест также показал благоприятный профиль эффективности, по данным систематического обзора и метаанализа 2020 г., при длительности наблюдения от 29 до 36 мес [52]. Перечисленные эффекты в совокупности с доступностью и хорошей переносимостью терапии диеногестом делают его средством для длительного лечения эндометриоза с раннего репродуктивного возраста. Кроме того, нужно подчеркнуть, что в инструкции к назначению диеногеста 2 мг (оригинальный препарат Визанна) указано, что терапию эндометриоза можно проводить у подростков после наступления менархе (с 12 лет) [42].

*КОК не зарегистрированы для лечения эндометриоза в РФ.

Ссылаясь на рекомендации ESHRE (2022 г.), следует подчеркнуть, что после хирургического лечения эндометриоза яичников у женщин, не стремящихся к реализации репродуктивных планов, врачам рекомендуется предложить пациенткам длительное гормональное лечение для вторичной профилактики рецидива эндометриоза и связанных с эндометриозом сопутствующих симптомов (сильная рекомендация), поскольку гормонотерапия не оказывает негативного влияния на фертильность и может улучшить непосредственный результат операции при наличии болевого синдрома [1].

Заключение

Приведенные нами данные отечественных и зарубежных исследований иллюстрируют возможности гормонотерапии диеногестом как противорецидивной терапевтической стратегии в группе женщин с хирургическим лечением ЭК в анамнезе, так и среди пациенток, уже имеющих рецидив эндометриоза. Представленная нами консервативная тактика ведения этой категории больных подкреплена опытом мировых экспертов, которые подчеркивают благоприятные отсроченные результаты долговременной медикаментозной схемы лечения с использованием диеногеста [55–59].

Прогрессивное увеличение частоты рецидивов ЭК яичников после отмены гормонотерапии свидетельствует о необходимости проведения максимально длительных курсов лечения при незаинтересованности женщины в беременности или отсроченном ее планировании при условии достаточного овариального резерва или наличия сохраненного генетического материала.

Несомненно, роль гормональной терапии в комплексном лечении эндометриоза трудно переоценить, поскольку она обладает доказанным профилем эффективности и безопасности, служит профилактикой рецидивов и прогрессирования заболевания, снижает риск выполнения повторного оперативного вмешательства [27]. Однако основным условием, определяющим успех в наступлении желанной беременности и поддержании качества жизни пациенток с эндометриозом, является индивидуализированный подход с оценкой возраста, репродуктивных планов и данных анамнеза.

Конфликт интересов. Статья опубликована при поддержке компании «Байер». Компания «Байер» и ее сотрудники не принимали участия в формировании концепции и проведении поисково-аналитической работы, сборе и обработке проанализированных данных, не влияли на анализ и интерпретацию первоисточников, не принимали участия в написании и редактировании текста статьи. Авторы декларируют отсутствие иных явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The article was supported by Bayer. The Bayer company and its employees did not participate in the article's concept formalisation and conduct of search and analytical work, did not influence on collection and processing of primary data, its analysis and interpretation, did not take part in writing and editing the manuscript. The authors declare the absence of other obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Т.А. Макаренко – концепция, дизайн и редактирование статьи; Т.А. Макаренко, Д.Е. Галкина, Е.А. Борисова – написание статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. TA Makarenko – concept, design and editing of the article; TA Makarenko, DE Galkina, EA Borisova – article writing.

Источник финансирования. Статья опубликована при поддержке компании «Байер».

Source of funding. This article is published with the support of Bayer.

MA-M_VIS-RU-0017-1

Литература/References

- Endometriosis. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. 2022, 192 p.
- Surrey ES. Endometriosis and assisted reproductive technologies: maximizing outcomes. *Semin Reprod Med.* 2013;31:154-63.
- Shafir AL, Farland LV, Shah DK, et al. Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;51:1-15. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001
- Эндометриоз. Клинические рекомендации. 2020 [Endometriosis. *Klinicheskie rekomendatsii.* 2020 (in Russian)].
- Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29:400-12.
- Muzii L, Di Tucci C, Di Feliciano M, et al. Management of endometriomas. *Semin Reprod Med.* 2017;35(1):25-30. DOI:10.1055/s-0036-1597126
- Stern JE, Luke B, Tobias M, et al. Adverse pregnancy and birth outcomes associated with underlying diagnosis with and without assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril.* 2015;103:1438-45.
- Cohen J, Ziyat A, Naoura I, et al. Effect of induced peritoneal endometriosis on oocyte and embryo quality in a mouse model. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32:263-70.
- Kitajima M, Dolmans MM, Donnez O, et al. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertil Steril.* 2014;101:1031-7.
- Gater A, Taylor F, Seitz C, et al. Development and content validation of two new patient-reported outcome measures for endometriosis: the Endometriosis Symptom Diary (ESD) and Endometriosis Impact Scale (EIS). *J Patient Rep Outcomes.* 2020;4:13.
- Ruan HC, Zhu XM, Luo Q, et al. Ovarian stimulation with GnRH agonist, but not GnRH antagonist, partially restores the expression of endometrial integrin beta3 and leukaemia-inhibitory factor and improves uterine receptivity in mice. *Hum Reprod.* 2006;21:2521-9.
- Печеникова В.А., Костючек Д.Ф., Дурасова Е.Н. Клинико-морфологические и морфофункциональные особенности эндометриоза яичников. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2010;59(5):110-7 [Pechenikova VA, Kostuchek DF, Durasova EN. *Kliniko-morfologicheskie i morfofunktsional'nye osobennosti endometriozia iaichnikov. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei.* 2010;59(5):110-7 (in Russian)].
- Sanchez AM, Viganò P, Somigliana E, et al. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Human Reproduction Update.* 2014;20(2):217-30.
- Garcia-Velasco A, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum Reprod.* 2009;24(3):496-501.
- Nickkho-Amiry M, Savant R, Majumder K, et al. The effect of surgical management of endometrioma on the IVF/ICSI outcomes when compared with no treatment? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297:1043-57. DOI:10.1007/s00404-017-4640-1
- Давыдов А.И., Стрижаков М.А., Пашков В.М. Аспирационное лечение эндометриозных кист яичников: за и против. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2004;3(3):88-90 [Davydov AI, Strizhakov MA, Pashkov VM. *Aspiracionnoe lechenie endometrioidnyh*

- kist yaichnikov: za i protiv. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2004;3(3):88-90 (in Russian)].
17. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Коган Е.А., и др. Клинико-патогенетические особенности эндометриоидных поражений яичников: возможности прогнозирования и профилактики рецидивов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2007;6(1):18-23 [Sidorova IS, Unanyan AL, Kogan EA. Clinicopathogenetic specificity of endometrioid ovarian affection: possibilities of prognosing and preventing relapses. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2007;6(1):18-23 (in Russian)].
 18. Brosens I, Puttemans P, Gordts S, et al. Early stage management of ovarian endometrioma to prevent infertility. *Facts Views Vis Obgyn*. 2013;5(4):309-14.
 19. Piriyeve E, Schiermeier S, Römer T. Coexistence of endometriomas with extraovarian endometriosis and adhesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;263:20-4.
 20. Viganò P, Somigliana E, Gentilin D, et al. Back to the original question in endometriosis: implantation or metaplasia? *J Endometr*. 2009;1(1):1-8. DOI:10.1177/228402650900100102
 21. Vignali M, Infantino M, Matrone R, et al. Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. *Fertil Steril*. 2002;78(4):665-78. DOI:10.1016/s0015-0282(02)03233-8
 22. Candiani GB, Fedele L, Vercellini P, et al. Repetitive conservative surgery for recurrence of endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1991;77(3):421-4.
 23. Sutton CJ, Pooley AS, Ewen SP. Follow-up report on a randomized controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal to moderate endometriosis. *Fertil Steril*. 1997;68(6):1070-4.
 24. Shakiba K, Bena JF, McGill KM, et al. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol*. 2008;111(6):1285-92.
 25. Muzii L, Achilli C, Lecce F, et al. Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery. *Fertil Steril*. 2015;103(3):738-43.
 26. Younis JS, Shapso N, Ben-Sira Y, et al. Endometrioma surgery – a systematic review and meta-analysis of the effect on antral follicle count and anti-Müllerian hormone. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(1):33-51. DOI:10.1016/j.ajog.2021.06.102
 27. Ferrero S, Scala C, Racca A, et al. Second surgery for recurrent unilateral endometriomas and impact on ovarian reserve: a casecontrol study. *Fertil Steril*. 2015;103(5):1236-43.
 28. Bozdag G. Recurrence of endometriosis: risk factors, mechanisms and biomarkers. *Womens Health (Lond)*. 2015;11(5):693-99. DOI:10.2217/whe.15.56
 29. Strygina VA, Solomatina AA, Bulatova LS, et al. Recurrence of ovarian endometriosis. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2015;14(6):29-33 [Strygina VA, Solomatina AA, Bulatova LS, et al. Recurrence of ovarian endometriosis. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2015;14(6):29-33 (in Russian)].
 30. Jain S, Dalton ME. Chocolate cysts from ovarian follicles. *Fertil Steril*. 1999;72:852-6. DOI:10.1016/s0015-0282(99)00367-2
 31. Jiang D, Zhang X, Shi J, et al. Risk factors for ovarian endometrioma recurrence following surgical excision: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;304:589-98. DOI:10.1007/s00404-021-06129-0
 32. Porpora MG, Pallante D, Ferro A, et al. Pain and ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis: a long-term prospective study. *Fertil Steril*. 2010;93(3):716-21. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.10.018
 33. Hayasaka S, Ugajin T, Fujii O, et al. Risk factors for recurrence and re-recurrence of ovarian endometriomas after laparoscopic excision. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(6):581-5. DOI:10.1111/j.1447-0756.2010.01409.x
 34. Liu X, Yuan L, Shen F, et al. Patterns of and risk factors for recurrence in women with ovarian endometriomas. *Obstet Gynecol*. 2007;109(6):1411-20. DOI:10.1097/01.AOG.0000265215.87717.8b
 35. Sanchez A, Viganò P, Somigliana E. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Hum Reprod Update*. 2014;20(2):217-30.
 36. Sung HK, Seok KS. Effectiveness of Dienogest for Treatment of Recurrent Endometriosis: Multicenter Data. *Reprod Sci*. 2018;25(10):1515-22. DOI:10.1177/1933719118779733
 37. Choi J, Jo M, Lee E, et al. Dienogest enhances autophagy induction in endometriotic cells by impairing activation of AKT, ERK1/2, and mTOR. *Fertil Steril*. 2015;104(3):655-64.e651.
 38. Ota Y, Andou M, Yanai S, et al. Long-term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometrioma. *J Endometr Pelvic Pain Disord*. 2015;7(2):63-7.
 39. Zheng Q, Mao H, Xu Y, et al. Can postoperative GnRH agonist treatment prevent endometriosis recurrence? Meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(1):201-7. DOI:10.1007/s00404-016-4085-y
 40. Johnson NP. Cochrane review: post-operative procedures for improving fertility following pelvic reproductive surgery. *Hum Reprod Update*. 2000;6(3):259-67.
 41. Zakhari A, Delpero E, McKeown S, et al. Endometriosis recurrence following post-operative hormonal suppression: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2021;27(1):96-107. DOI:10.1093/humupd/dmaa033
 42. Zakhari A, Edwards D, Ryu M, et al. Dienogest and the risk of endometriosis recurrence following surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(7):1503-10. DOI:10.1016/j.jmig.2020.05.007
 43. Grandi G, Barra F, Ferrero S, et al. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019;24(1):61-70. DOI:10.1080/13625187.2018.1550576
 44. Балан В.Е., Орлова С.А., Титченко Ю.П., и др. Безопасность длительного применения диеногеста (Визанна) при эндометриозе. *Медицинский алфавит*. 2017;1(3):12-5 [Balan VE, Orlova SA, Titchenko YuP, et al. Safety of prolonged use of dienogest (Visanne) with endometriosis. *Medical Alphabet*. 2017;1(3):12-5 (in Russian)].
 45. Somigliana E, Arnoldi M, Benaglia L, et al. IVF-ICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas. *Hum Reprod*. 2008;23:1526-30.
 46. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;25:CD004635.
 47. Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, et al. Ovarian endometrial cysts: the role of gonadotropin-releasing hormone agonist and/or drainage. *Fertil Steril*. 1994;62:63-6.
 48. Kitajima M, Dolmans MM, Donnez O, et al. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertil Steril*. 2014;101:1031-7.
 49. Gemmel LC, Webster KE, Kirtley S. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2017;23:481-500.
 50. Chandra A, Rho AM, Jeongm K, et al. Clinical experience of long-term use of dienogest after surgery for ovarian endometrioma. *Obstet Gynecol Sci*. 2018;61(1):111-7. DOI:10.5468/ogs.2018.61.1.111
 51. Takenaka M, Yano R, Hiraku Y, et al. Exploratory study of pre-surgical medications with dienogest or leuprorelin in laparoscopic cystectomy of endometrial cysts. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41:1234-9.
 52. Muraoka A, Osuka S, Yabuki A, et al. Impact of perioperative use of GnRH agonist or dienogest on ovarian reserve after cystectomy for endometriomas: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):179. DOI:10.1186/s12958-021-00866-2
 53. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, et al. Post-operative endometriosis recurrence: a plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence. *Reprod Biomed Online*. 2010;21:259-65.
 54. Гусев Д.В., Прилуцкая В.Ю., Чернуха Г.Е. Рецидивы эндометриоидных кист яичников и возможные пути их снижения. *Гинекология*. 2020;22(3):34-8 [Gusev DV, Prilutskaya VY, Chernukha GE. Recurrence of endometrioid ovarian cysts and possible ways to its reduce. *Gynecology*. 2020;22(3):34-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.3.200144

55. Хащенко Е.П., Сивиринова А.С., Уварова Е.В. Современные принципы консервативного лечения эндометриоза в раннем репродуктивном возрасте. *Акушерство и гинекология*. 2022;1:31-41 [Khashchenko EP, Sivirina AS, Uvarova EV. Sovremennye printsipy konservativnogo lecheniia endometriioza v rannem reproduktivnom vozraste. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2022;1:31-41 (in Russian)].
56. Крутова В.А., Наумова Н.В., Болдовская Е.А. Хирургическое лечение эндометриом яичников в условиях интраоперационной эхографии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020;27(1):49-58 [Krutova VA, Naumova NV, Boldovskaia EA. Khirurgicheskoe lechenie endometriom iaichnikov v usloviakh intraoperatsionnoi ekhografii. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2020;27(1):49-58 (in Russian)].
57. Дубинская Е.Д., Дутов А.А. Отдаленные результаты лечения бесплодия у пациенток с эндометриомами. *Тенденции развития науки и образования*. 2018;42(4):52-6 [Dubinskaia ED, Dutov AA. Otdalennye rezul'taty lecheniia besplodiia u patsientok s endometriomami. *Tendentsii razvitiia nauki i obrazovaniia*. 2018;42(4):52-6 (in Russian)].
58. Аскеров А.А., Сатыбалдиева А.Ж., Бозгорпоева Б.Б. Дифференцированный подход в диагностике и лечении эндометриоза у женщин репродуктивного возраста. *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета*. 2017;17(7):7-10 [Askerov AA, Satybaldieva AZh, Buzgorpoeva BB. Differentsirovannyi podkhod v diagnostike i lechenii endometriioza u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiiskogo Slavianskogo universiteta*. 2017;17(7):7-10 (in Russian)].
59. Гаспарян С.А., Василенко И.А., Попова О.С. Эндометриома: новая парадигма диагностики и лечебной тактики. *Проблемы репродукции*. 2019;25(6):78-85 [Gasparian SA, Vasilenko IA, Popova OS. Endometrioma: novaia paradigma diagnostiki i lechebnoi taktiki. *Problemy reproduksii*. 2019;25(6):78-85 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 22.02.2023



OMNIDOCTOR.RU