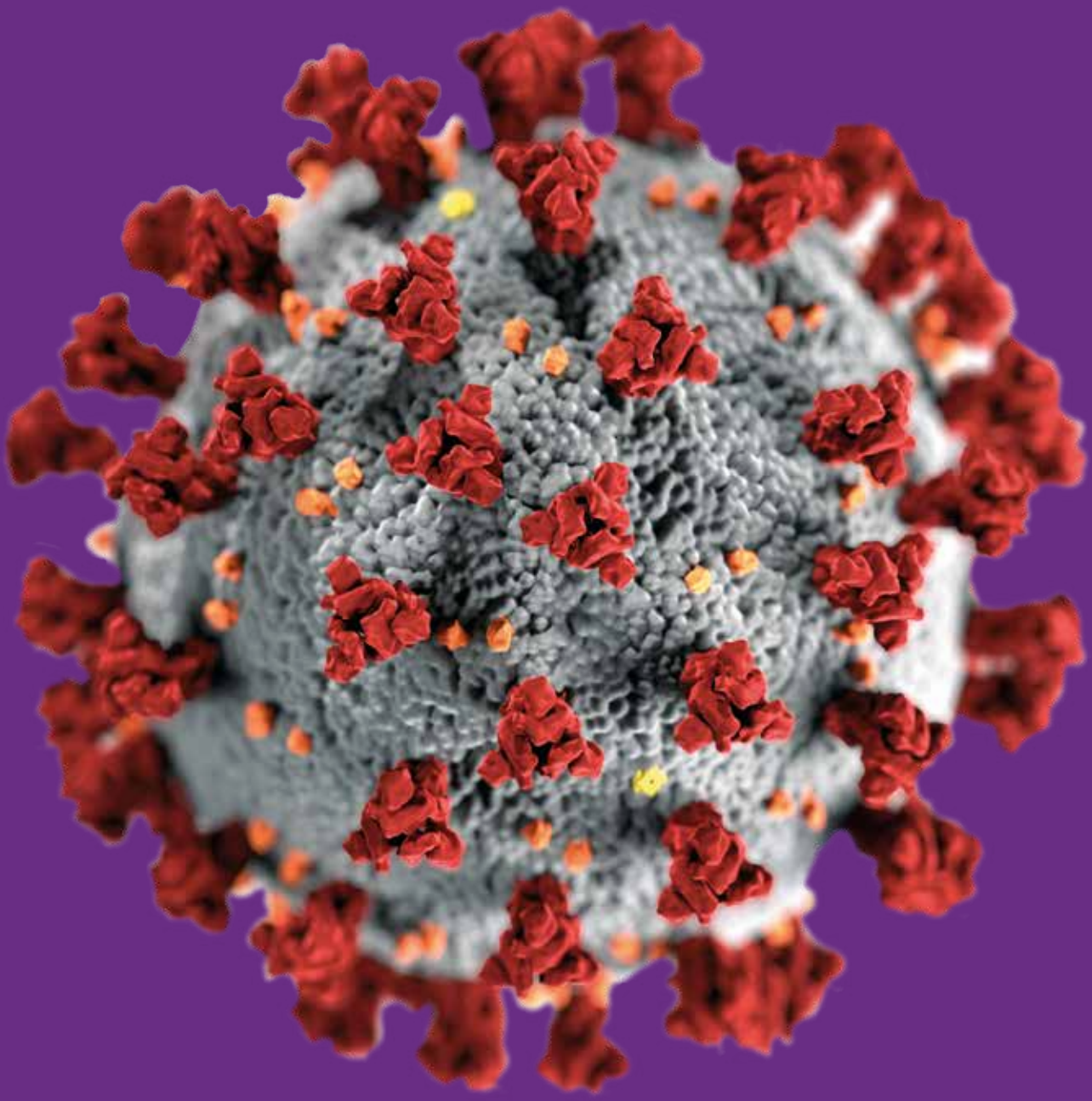
ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК

2020 • том 14 • № 2



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2020 Vol. 14 No 2

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

Оригинальное исследование | Original article

(cc) BY-NC-SA Check for updates

https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.099

Вопросы послеоперационного ведения пациенток с эндометриозом

Ю.Э. Доброхотова, Д.М. Калиматова, И.Ю. Ильина

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Для контактов: *Донна Магомедовна Калиматова, e-mail: 9227707@gmail.com*

Резюме

Цель исследования: оценка эффективности применения препарата диеногест в комплексе послеоперационных мероприятий у пациенток с эндометриозом.

Материалы и методы. Проведено обследование и хирургическое лечение 102 пациенток с признаками наружного эндометриоза: 67 женщин – основная группа, 35 – контрольная группа. Хирургическое лечение включало удаление эндометриоидных кист яичников, удаление очагов эндометриоза на брюшине малого таза и на крестцово-маточных связках. Пациентки основной группы после оперативного лечения получали диеногест по 2 мг/сут в течение 6 мес; пациенткам контрольной группы в послеоперационном периоде гормонотерапия не проводилась. Оценивали течение раннего послеоперационного периода (до 1 мес после вмешательства), а также динамику проявлений заболевания в отдаленном периоде – спустя 3, 6, 12 и 15 мес.

Результаты. Назначение диеногеста после хирургического лечения уменьшало выраженность диспареунии в 3,5 раза, интенсивность хронической тазовой боли – в 2 раза. Вероятность достижения контроля над маточными кровотечениями к 6-му месяцу после начала лечения при эндометриозе, манифестирующим метроррагиями, при лечении с применением диеногеста по сравнению с только хирургическим лечением была в 3,19 раза выше (ОШ = 3,19; 95 % ДИ = 1,70–11,0; $p < 0,05$). Восстановление нормального менструального цикла у 63 (94,0 %) женщин основной группы было установлено через 1,5–2 мес после завершения гормонального лечения, тогда как в контрольной группе у части больных проявления болевого синдрома и дисменореи возобновлялись через 6 мес наблюдения. Из побочных эффектов в группе пациенток, применявших диеногест, у 2 (3,0 %) было отмечено снижение либидо.

Заключение. Диеногест является высокоэффективным в комплексном лечении больных с диагностированным эндометриозом, его применение приводит к снижению выраженности болевых ощущений и метроррагий. Препарат характеризуется низким уровнем побочных эффектов. Лечение эндометриоза с использованием диеногеста в дозе 2 мг/сут в послеоперационном периоде позволяет снизить выраженность клинических проявлений заболевания и улучшить результат лечения.

Ключевые слова: эндометриоз, диеногест, лапароскопия, дисменорея, хроническая тазовая боль

Для цитирования: Доброхотова Ю.Э., Калиматова Д.М., Ильина И.Ю. Вопросы послеоперационного ведения пациенток с эндометриозом. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(2):182–191. https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.099.

Postoperative management of patients with endometriosis

Julia E. Dobrokhotova, Donna M. Kalimatova, Irina Yu. Ilyina

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation; 1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia

Corresponding author: *Donna M. Kalimatova, e-mail: 9227707@gmail.com*

Abstract

Aim: to assess the effectiveness of using dienogest in combination with postoperative interventions in patients with endometriosis.

Materials and methods. There were enrolled 102 patients with signs of external endometriosis underwent examination and surgical treatment, subdivided into 2 groups: 67 – main group (after surgical treatment, received dienogest 2 mg/day for 6 months), 35 – comparison group received no hormone therapy in the postoperative period. Surgical treatment included removal of endometrioid ovarian cysts, endometriosis

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

foci on the pelvic peritoneum and sacral uterine ligaments. Course of the early postoperative period (up to 1 month after the intervention) as well as the long-term dynamics of the disease manifestations (3, 6, 12 and 15 months later) were assessed.

Results. Dienogest was administered after surgical treatment due to endometriosis that reduced the severity of dyspareunia and intensity of chronic pelvic pain by 3.5- and 2-fold, respectively. The probability of achieving control over uterine bleeding 6 month after the onset of treatment due to endometriosis manifested with metrorrhagia showed that combination treatment (consisting of dienogest) was 3.19-fold higher compared to surgical treatment alone (OR = 3.19; 95 % CI = 1.70–11,0; p < 0,05). Recovery of normal menstrual cycle in 63 (94.0%) women of the main group was established 1.5–2 months after completing of hormonal treatment, while in the comparison group pain and dysmenorrhea relapsed in some patients at the 6-month follow-up. Decreased libido as a side effect in patients who treated with dienogest was observed in 2 (3.0 %) women.

Conclusion. Dienogest was highly effective in the combination treatment of patients with verified endometriosis that resulted in reduced severity of pain and metrorrhagia. The drug was featured by low level of side effects. Thus, a combination treatment of endometriosis containing dienogest at a dose of 2 mg/day applied during postoperative period allows to reduce the severity of the disease clinical manifestations and improve treatment outcome.

Key words: endometriosis, dienogest, laparoscopy, dysmenorrhea, chronic pelvic pain

For citation: Dobrokhotova Yu.E., Kalimatova D.M., Ilyina I.Yu. Postoperative management of patients with endometriosis. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 20;14(2):182–191. (In Russ.). https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.099.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- Эндометриоз – одно из наиболее распространенных заболеваний в структуре гинекологической заболеваемости, частота его выявления среди женщин репродуктивного возраста составляет 10–20 %, а у пациенток с бесплодием – 20–30 %.
- Целью медикаментозного лечения эндометриоза является остановка прогрессирования заболевания за счет ингибиции секреции яичниками эстрогенов.
- Продемонстрирована эффективность диеногеста в лечении больных эндометриозом.

Что нового дает статья?

- Назначение диеногеста после хирургического лечения по поводу эндометриоза уменьшает выраженность диспареунии в 3,5 раза, интенсивность хронической тазовой боли – в 2 раза.
- У 94 % пациенток происходит восстановление нормального менструального цикла через 1,5–2 мес после завершения гормонального лечения.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- В клинической практике предложено использовать диеногест в послеоперационном ведении пациенток с эндометриозом.
- Диеногест предложено использовать в комплексе с хирургическим лечением эндометриоза в послеоперационном периоде в течение 6 мес.

Highlights

What is already known about this subject?

- Endometriosis is one of the most common diseases in pattern of gynecological morbidity, its frequency among women of reproductive age reaches up to 10–20 %, whereas in patients with infertility – 20–30 %.
- The goal medicated treatment of endometriosis is to arrest disease progression due to inhibition of ovarian estrogen secretion.
- The effectiveness of dienogest in the treatment of patients with endometriosis has been demonstrated.

What are the new findings?

- Administration of dienogest after surgical treatment due to endometriosis reduces severity of dyspareunia and the intensity of chronic pelvic pain 3.5- and 2-fold, respectively.
- 94 % of patients were shown to restore normal menstrual cycle 1.5–2 months after completing hormonal treatment.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- It was proposed to use dienogest in clinical practice for postoperative management of patients with endometriosis.
- Dienogest is proposed for use in combination with surgical treatment of endometriosis for 6 months during postoperative period.

Введение / Introduction

Эндометриоз представляет собой хроническое рецидивирующее гормонозависимое заболевание, которое характеризуется доброкачественным разрастанием за пределами матки ткани, подобной эндометрию по морфологическим и функциональным характеристикам [1–3]. В структуре гинекологической заболеваемости эндометриозу принадлежит одно из ведущих мест, частота его выявления среди женщин репродуктивного возраста составляет 10–20 %, а у пациенток с бесплодием – 20–30 % [2, 4–6]. В качестве перитонеального фактора бесплодия эндометриоз наблюдается в 2–10 % случаев [3, 6]. Показано, что частота выявления заболевания у пациенток с бесплодием в 6–8 раз выше, чем у фертильных женщин, а для эндометриоза III–IV стадии по классификации Американского общества фертильности (англ. American Fertility Society, AFS) характерно выраженное уменьшение овариального резерва [6–8].

На сегодня общепризнанно, что лечение эндометриоза должно быть комплексным и этапным. В частности, ряд авторов полагают, что такое лечение должно включать комбинацию хирургического метода

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

и супрессивной гормональной терапии [6, 9–11]. Целью медикаментозного лечения эндометриоза является остановка прогрессирования заболевания за счет ингибиции секреции яичниками эстрогенов [4, 12, 13].

В настоящее время лапароскопия рассматривается в качестве наиболее точного метода диагностики наружного генитального эндометриоза; ее использование позволяет выявлять очаги эндометриоза, осуществлять биопсию «подозрительных структур» для дифференциальной диагностики эндометриоза и новообразований, а также определения причин часто наблюдающихся у данного контингента больных бесплодия и хронической тазовой боли [3, 5].

Диеногест – первый прогестаген, структурно близкий 19-нортестостерону, был назван «гибридным» прогестагеном, поскольку в отличие от других лекарственных средств препарат обладает свойствами производных прогестерона и норстероидов. Для диеногеста характерна антиандрогенная активность, отсутствие влияния на обмен липидов [6, 10, 13–15]. Препарат характеризуется высокой биодоступностью, что позволяет использовать в клинической практике относительно низкие его дозы.

В ряде исследований было установлено, что в основе механизма эффекта диеногеста у пациенток с эндометриозом лежит подавление секреции эстрадиола яичниками; другим компонентом действия препарата является его действие на эндометриоидные гетеротопии [6, 8, 11]. Важной особенностью препарата представляется его благоприятное действие на центральную нервную систему [5, 9, 13], что проявляется нормализацией сна, повышением способности к концентрации внимания, улучшением памяти, снижением раздражительности и проявлений депрессии [8].

Еще одним патогенетически обоснованным механизмом действия диеногеста при эндометриозе является его влияние на простагландин Е2, что обусловливает снижение выраженности воспаления и ангиогенеза, а также блокирование процессов клеточной миграции, пролиферации и апоптоза [4].

Следует отметить, что возможности применения диеногеста в комплексе с лапароскопией у больных эндометриозом остаются во многом неизученными, что обусловливает актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: оценка эффективности применения препарата диеногест в комплексе послеоперационных мероприятий у пациенток с эндометриозом.

Материалы и методы / Materials and methods

На базе гинекологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» проведено комплексное клинико-лабораторное обследование и лечение 102 пациенток с признаками наружного эндометриоза. Учитывали и анализировали данные пациенток, прошедших все визиты и процедуры исследования, следовавших всем врачебным рекомендациям. Пациентки, не соответствовавшие этим требованиям, были исключены из исследования.

Дизайн / Design

Дизайн исследования: проспективное, открытое, сравнительное, в параллельных группах. Расписание процедур исследования приведено **в таблице 1.**

Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

Критерии включения: репродуктивный возраст (25–45 лет); диагноз наружного эндометриоза или эндометриоидных кист; синдром хронической тазовой боли; все пациентки в срок не менее чем в течение 12 мес после начала участия в исследовании не планировали беременность; отсутствие противопоказаний к назначению диеногеста.

Критерии исключения: возраст менее 25 и старше 45 лет; наличие признаков гиперплазии эндометрия; миома матки с клинически значимыми размерами и расположением узлов.

Распределение по группам / Group stratification

Пациентки были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 67 больных (средний возраст – 31,6 ± 2,5 лет), которым после оперативного лечения, выполненного в 2014–2015 гг., назначали терапию диеногестом в дозе 2 мг/сут в течение 6 мес. В контрольную группу были включены 35 пациенток (средний возраст – 30,9 ± 1,5 лет), у которых ретроспективно оценивали течение послеоперационного периода (оперативное лечение было произведено в 2011–2012 гг., в послеоперационном периоде не назначали гормонотерапию).

Группы были сопоставимы по возрасту пациенток, размерам очагов эндометриоза. До и после операции пациенткам не проводили лечения другими гормональными препаратами.

Хирургическое лечение / Surgical interventions

Учитывая наличие яичниковых образований, пациенткам, включенным в исследование, было проведено хирургическое лечение – выполнена оперативная лапароскопия, включавшая в зависимости от вида образования удаление эндометриоидных кист яичников (n = 87; 85,2 %), удаление очагов эндометриоза на брюшине малого таза (n = 16; 15,7 %) и других локализаций (n = 10; 9,8 %), либо удаление крестцово-маточных связок (n = 25; 24,5 %). Всех пациенток оперировала одна и та же операционная бригада.

Методы диагностики / Diagnostic tools

Изучение анамнеза пациенток включало выявление основных факторов, потенциально влияющих на развитие эндометриоза: наследственность, особенности менструальной и репродуктивной функции, наличие и проявления гинекологических и экстрагенитальных заболеваний.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Таблица 1. Дизайн исследования.

Table 1. Study design.

Процедуры исследования Procedures	Визиты Follow-up visits					
	1 Скрининг Screening	2 1 мес Month 1	3 3 мес Month 3	4 6 мес Month 6	5 12 мес Month 12	6 15 мес Month 15
Оценка критериев включения/исключения Assessed inclusion/exclusion criteria	X					
Получение информированного согласия Obtained informed consent	X					
Клиническое обследование Clinical examination	X					X
Гинекологическое обследование Gynecological examination	X	X	X	X	X	X
Рентгенография грудной клетки Chest X-ray examination	X					
Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства CT examination of abdominal cavity and retroperitoneal space	X					
УЗИ органов малого таза Pelvic ultrasound	X					X
Анализы крови: общий, биохимический, коагулограмма Total, biochemical, coagulation blood tests	X	X				X
Оценка выраженности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале Intensity of pain syndrome assessed by visual analogue scale	X	X	X	X	X	X
Оценка хронической тазовой боли, диспареунии, дисменореи Assessment of chronic pelvic pain, dyspareunia, dysmenorrhea	X	X	X	X	X	X
Оценка выраженности кровотечения по шкале PBAC Intensity of bleeding assessed by PBAC scale	X	X	X	X	X	X
Хирургическое лечение эндометриоза Surgical treatment of endometriosis	X					
Выдача препарата пациенткам основной группы Dienogest administered in the main group	X	X	X			

У всех больных оценивали течение раннего послеоперационного периода (до 1 мес после вмешательства), а также динамику проявлений заболевания в отдаленном периоде – спустя 3, 6, 12 и 15 мес.

Для определения выраженности кровотечений использовали графическую шкалу оценки менструальной кровопотери (англ. pictorial blood loss assessment chart, PBAC) [16], в соответствии с которой менструальная кровопотеря оценивается в баллах (от 0 до 500); более высокие значения свидетельствуют о повышенной интенсивности кровотечения.

Исследовали уровень выраженности болевых ощущений по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в баллах (от 0 до 10). Дифференцировали проявления болевого синдрома как боль вследствие диспареунии, дисменореи, дисхезии, хроническая тазовая боль.

Инструментальные и лабораторные методы обследования / Instrumental and laboratory examination

Клинико-лабораторное обследование включало анализ жалоб пациенток; сбор анамнеза; общий и гинекологический осмотры; клинические анализы крови и мочи; биохимический анализ крови; коагулограмму; оценку гормонального статуса; рентгенографию органов грудной клетки.

Проводили также ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, компьютерную томографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Этические аспекты / Ethical aspects

Каждая обследованная пациентка была поставлена в известность о характере ее заболевания, плане обследования, вариантах лечения, развитии возможных осложнений хирургического лечения, включении ее в научное исследование. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие.

Статистический анализ / Statistical analysis

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США). Оценивали распределение показателей с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения данных вычисляли среднюю арифметическую величину (M), среднеквадратическое отклонение (σ), о статистической значимости различий средних величин судили по t-критерию Стьюдента. В случае несоот-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

ветствия полученных данных нормальному распределению рассчитывали медиану (Me), верхний и нижний квартили [Q_{25}; Q_{75}], статистическую значимость различий в несвязанных выборках оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Значимость изменений показателей в связанной выборке оценивали с использованием непараметрического W-критерия Вилкоксона. Статистическую значимость различий качественных показателей оценивали с использованием критерия χ^2, рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Статистическую значимость считали подтвержденной при уровне $p < 0,05$.

Результаты / Results

Клиническая характеристика пациенток / Patient clinical characteristics

При оценке структуры и частоты гинекологической заболеваемости было выявлено бесплодие у 57 (55,9 %) пациенток, фиброзно-кистозная мастопатия – у 8 (7,8 %), эктопия шейки матки – у 15 (14,7 %), хронические воспалительные заболевания половых органов – в 17 (16,7 %) случаях.

Пациентки обеих групп отмечали различные проявления болевого синдрома: синдром хронической тазовой боли – 68 (66,7 %) женщин, дисменорею – 44 (43,1 %), диспареунию – 60 (58,8 %).

Проведенные исследования показали, что до начала лечения у большинства пациенток имелись выраженные болевые ощущения – среднее значение субъективной оценки боли по ВАШ было выше 7 баллов в обеих группах (**табл. 2–4**).

Через 1 мес у большинства пациенток было отмечено снижение выраженности дисменореи, при этом значимых межгрупповых различий по показателю ВАШ выявлено не было (**табл. 2**). Однако спустя 3 мес в основной группе больных, принимавших исследуемый препарат, значение этого параметра было существенно ниже ($p < 0,05$), чем в контрольной группе.

Через 6, 12 и 15 мес от начала исследования у большинства пациенток основной группы болевых ощущений не было, в то время как у пациенток контрольной группы было отмечено некоторое возрастание показателя ВАШ на сроке 6 мес, а через 12 и 15 мес его значение в этой группе оставалось на прежнем уровне. Отмечено снижение выраженности болевых ощущений во время менструаций более чем в 3 раза у пациенток, принимавших в послеоперационном периоде диеногест.

Аналогичной, но менее выраженной была динамика оценки диспареунии у обследованных пациенток по показателю ВАШ (**табл. 3**).

Изучение динамики интенсивности хронической тазовой боли у обследованных пациенток также показало, что снижение этого показателя было более выраженным у пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой (**табл. 4**).

Таким образом, назначение диеногеста после хирургического лечения по поводу эндометриоза уменьшало выраженность диспареунии в 3,5 раза, интенсивность хронической тазовой боли – в 2 раза.

На **рисунках 1** и **2** представлено распределение характера боли у обследованных пациенток до лечения и через 15 мес. До начала терапии сравниваемые группы были сопоставимы по частоте различных проявлений болевого синдрома ($p > 0,05$ для дисменореи, диспареунии, хронической тазовой боли).

У пациенток основной группы, получивших комбинированное лечение (хирургическое лечение + диеногест), частота различных проявлений болевого синдрома до начала лечения составляла: дисменореи – 35,8 % (n = 24), диспареунии – 58,2 % (n = 39), хронической тазовой боли – 67,2 % (n = 45), соответственно (**рис. 1**). Спустя 15 мес после начала лечения значения данных показателей в этой группе статистически значимо снизились относительно соответствующих показателей до начала лечения. Так, у одной (1,5 %) из обследованных была выявлена дисменорея ($p < 0,05$), боли вследствие диспареунии отмечались в 4,9 раза реже, чем до лечения, и встречались только у 11,9 % (n = 8) женщин ($p < 0,05$), а частота проявлений хронической тазовой боли уменьшилась ($p < 0,05$)

Таблица 2. Динамика интенсивности дисменореи у обследованных пациенток, оценка по визуально-аналоговой шкале (Me [Q_{25}; Q_{75}]).

Table 2. Dynamics of dysmenorrhea intensity assessed by visual analogue scale (Me [Q_{25}; Q_{75}]).

Срок обследования Time points of examination	Основная группа Main group (n = 67)	Контрольная группа Control group (n = 35)
До начала лечения, баллы Before treatment, score	8 [7; 9]	8 [7; 9]
Через 1 мес, баллы Month 1, score	5 [4; 6]*	6 [5; 7]*
Через 3 мес, баллы Month 3, score	3 [2; 4]*#	5 [4; 6]*
Через 6 мес, баллы Month 6, score	2 [1; 3]*#	6 [5; 7]*
Через 12 мес, баллы Month 12, score	2 [1; 3]*#	6 [5; 7]*
Через 15 мес, баллы Month 15, score	2 [1; 3]*#	6 [4; 7]*

Примечание: **p < 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с показателями до начала лечения (W-критерий Вилкоксона); #p < 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.*

Note: **p < 0.05 – the differences are statistically significant compared with parameters before treatment (Wilcoxon W-test); #p < 0.05 – the differences are statistically significant compared with control group.*

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Таблица 3. Динамика интенсивности диспареунии у обследованных пациенток, оценка по визуально-аналоговой шкале (Me [Q_{25}; Q_{75}]).

Table 3. Dynamics of dyspareunia intensity assessed by visual analogue scale (Me [Q25; Q75]).

Срок обследования Time points of examination	Основная группа Main group (n = 67)	Контрольная группа Control group (n = 35)
До начала лечения, баллы Before treatment, score	7 [4; 8]	7 [5; 9]
Через 1 мес, баллы Month 1, score	4 [2; 6]*	5 [3; 7]*
Через 3 мес, баллы Month 3, score	4 [1; 5]*#	5 [4; 6]*
Через 6 мес, баллы Month 6, score	3 [1; 4]*#	4 [5; 7]*
Через 12 мес, баллы Month 12, score	3 [1; 5]*#	5 [3; 7]*
Через 15 мес, баллы Month 15, score	2 [1; 3]*#	4 [2; 6]*

Примечание: **p < 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с показателями до начала лечения (W-критерий Вилкоксона); #p < 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.*

Note: **p < 0.05 – the differences are statistically significant compared with parameters before treatment (Wilcoxon W-test); #p < 0.05 – the differences are statistically significant compared with control group.*

в 7,5 раз по сравнению с исходным уровнем и составила 9,2 % (n = 6).

Как видно из **рисунка 2**, у пациенток контрольной группы, подвергшихся только оперативному лечению, до операции боли вследствие дисменореи были отмечены в 45,7 % (n = 16) случаев, диспареунии – в 65,7 % (n = 23), хроническая тазовая боль – у 60 % (n = 21). Через 15 мес после начала лечения было зарегистрировано статистически значимое (в 2,6 раза; p < 0,05) снижение частоты встречаемости болевого синдрома, связанного с диспареунией, до 25,7 % (n = 9) и трехкратное сокращение (p < 0,05) хронической тазовой боли до 22,9 % (n = 8). При этом двукратное снижение частоты выявления дисменореи через 15 мес после хирургического лечения до 20 % (n = 7) не нашло статистического подтверждения (p > 0,05).

Оценка частоты и выраженности кровотечений у обследованных женщин по шкале PBAC (**табл. 5**) показала, что до лечения доля пациенток, у которых был достигнут контроль над маточными кровотечениями, была практически одинаковой в обеих группах (24,2 и 25,0 %). Через 3 мес после начала лечения значение этого показателя в основной группе составило 67,2 %, тогда как в контрольной группе оно было ниже – 42,9 %, хотя значимых межгрупповых различий в этот срок отмечено не было. Через 6, 12 и 15 мес доля пациенток основной группы, у которых количество баллов по шкале PBAC было менее 75 в течение предшествующих 4 нед, была значимо выше (p < 0,05) по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе.

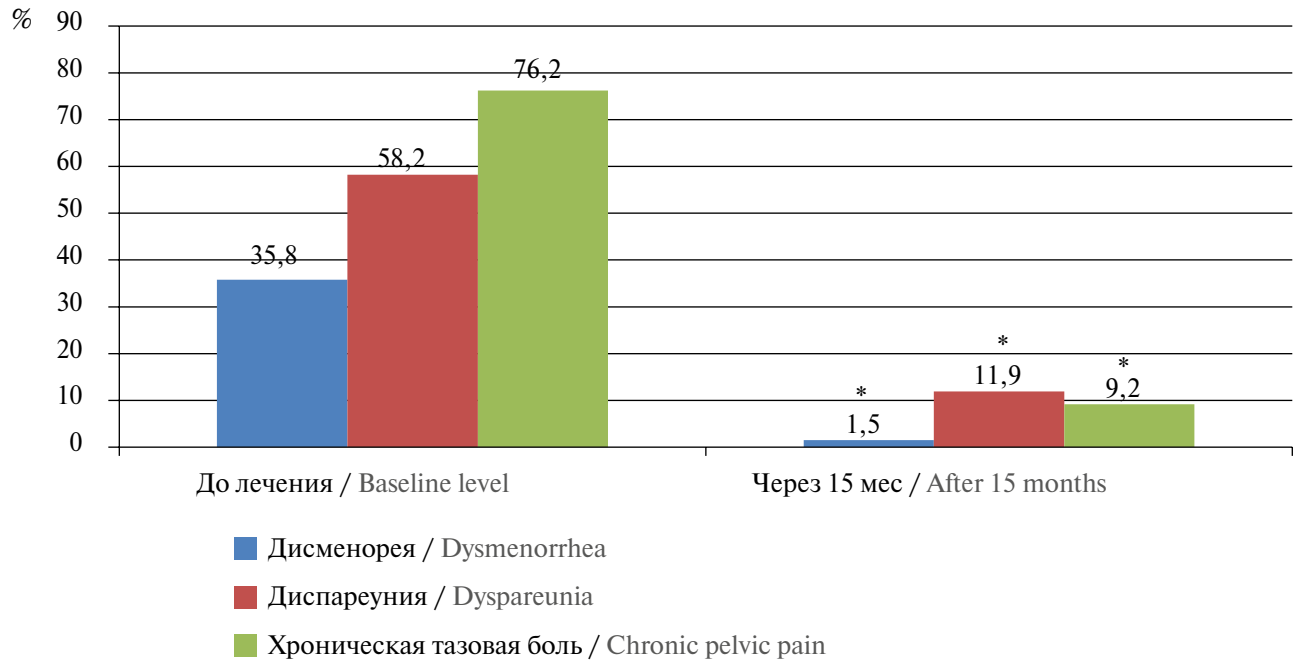


Рисунок 1. Частота встречаемости различных проявлений болевого синдрома у пациенток основной группы до и через 15 мес после начала лечения.
Примечание: **p < 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с исходными показателями.*

Figure 1. Prevalence of various pain manifestations in the main group before and 15 months after the onset of treatment.
Note: **p < 0.05 – differences are statistically significant compared with baseline.*

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Вероятность достижения контроля над маточными кровотечениями к 6-му месяцу после начала лечения при эндометриозе, манифестирующим метроррагиями, при комбинированном лечении с применением диеногеста по сравнению с только хирургическим лечением оказалась в 3,19 раза выше (ОШ = 3,19; 95 % ДИ = 1,70–11,0; p < 0,05). Аналогичные тенденции и соотношения рисков были зарегистрированы и через 15 мес после начала терапии (ОШ = 3,11; 95 % ДИ = 1,25–10,8; p < 0,05).

У большинства пациенток, получавших препарат на основе диеногеста 2 мг/сут, наблюдали исчезновение болевого синдрома в течение первых месяцев после начала приема препарата.

Восстановление нормального менструального цикла у 63 (94,0 %) женщин основной группы было установлено уже через 1,5–2 мес после завершения гормонального лечения (под нормализацией менструального цикла подразумевали снижение боли, снижение кровопотери), тогда как в группе пациенток, не получавших гормональную терапию после оперативного вмешательства, болевой синдром и дисменорея вновь отмечались спустя 6 мес наблюдения. Полученные данные подтверждают необходимость назначения им гормонотерапии.

Из побочных эффектов в группе пациенток, применявших диеногест, у 2 (3,0 %) женщин было отмечено снижение либидо, однако это не привело к прекращению приема препарата.

Таблица 4. Динамика интенсивности хронической тазовой боли у обследованных пациенток, оценка по визуально-аналоговой шкале (Me [Q_{25}; Q_{75}]).

Table 4. Dynamics in intensity of chronic pelvic pain assessed by visual analogue scale (Me [Q_{25}; Q_{75}]).

Срок обследования Time points of examination	Основная группа Main group (n = 67)	Контрольная группа Control group (n = 35)
До начала лечения, баллы Before treatment, score	4 [1; 5]	4 [1; 6]
Через 1 мес, баллы Month 1, score	2 [1; 4]	3 [0; 5]
Через 3 мес, баллы Month 3, score	2 [1; 4]	3 [0; 6]
Через 6 мес, баллы Month 6, score	2 [0; 3]	2 [0; 5]
Через 12 мес, баллы Month 12, score	1 [0; 2]*#	2 [0; 5]*
Через 15 мес, баллы Month 15, score	1 [0; 2]*#	2 [0; 4]*

Примечание: **p < 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с показателями до начала лечения (W-критерий Вилкоксона); #p < 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой.*

Note: **p < 0.05 – the differences are statistically significant compared with parameters before treatment (Wilcoxon W-test); #p < 0.05 – the differences are statistically significant compared with control group.*

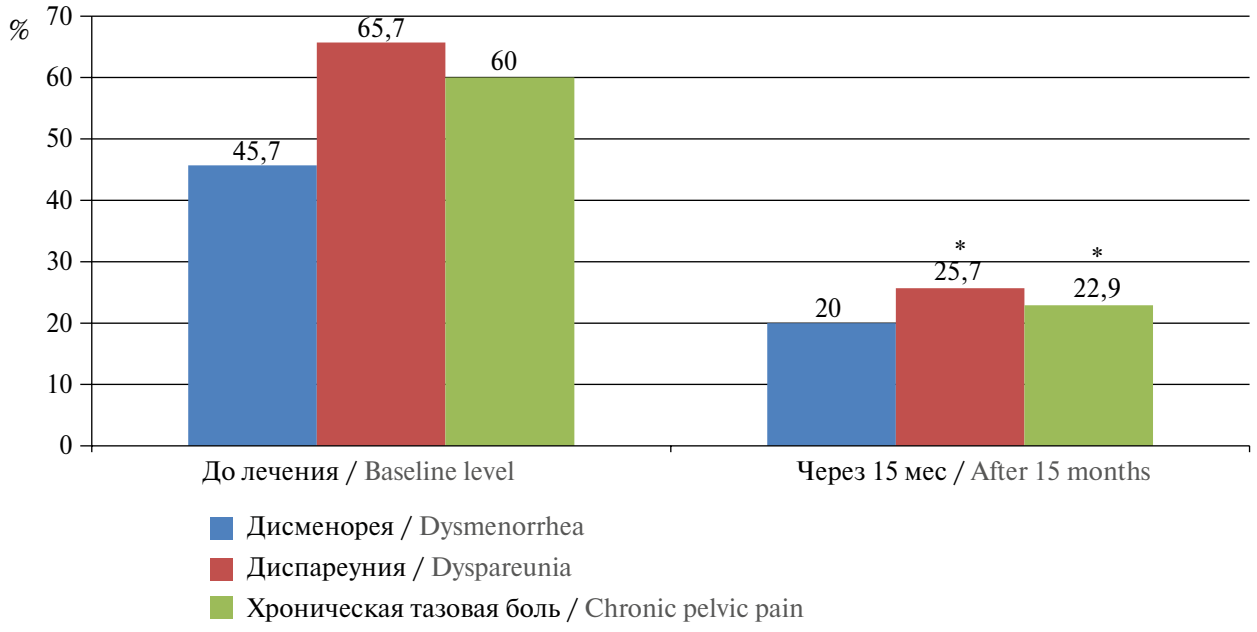


Рисунок 2. Частота встречаемости различных проявлений болевого синдрома у пациенток контрольной группы до и через 15 мес после начала лечения.
Примечание: **p < 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с исходными показателями.*

Figure 2. Prevalence of various pain manifestations in control group before and 15 months after the onset of treatment.
Note: **p < 0.05 – differences are statistically significant compared with baseline.*

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Таблица 5. Доля пациенток, у которых был достигнут контроль над маточными кровотечениями (количество баллов по шкале PBAC < 75 в течение предшествовавших 4 нед).

Table 5. Percentage of patients achieved control of uterine bleeding (PBAS scale lower than 75 within the previous 4 weeks).

Срок обследования Time points of examination	Основная группа Main group (n = 67) n (%)	Контрольная группа Control group (n = 35) n (%)
Через 3 мес, баллы Month 3, score	45 (67,2)	15 (42,9)
Через 6 мес, баллы Month 6, score	51 (76,1)*	16 (45,7)
Через 12 мес, баллы Month 12, score	53 (79,1)*	18 (51,4)
Через 15 мес, баллы Month 15, score	56 (83,6)*	18 (51,4)

Примечание: **p < 0,05 – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой (критерий χ^2).*

Note: **p < 0.05 – the differences are statistically significant compared with control group (criterion χ^2).*

Обсуждение / Discussion

Проведенные исследования показали, что комбинированное лечение эндометриоза с использованием препарата диеногест в дозе 2 мг/сут в послеоперационном периоде позволяет снизить выраженность клинических проявлений и улучшить результат лечения. Выявленные изменения свидетельствовали о снижении профиля тяжести симптомов эндометриоза, являющихся основной причиной нарушения качества жизни у женщин с эндометриозом.

На наш взгляд, следует согласиться с мнением ряда авторов о высокой клинической эффективности хирургического лечения эндометриоза брюшины малого таза, но при этом мы полагаем, что необходимо сочетать хирургическое лечение с гормонотерапией [2, 5, 7]. Не преуменьшая преимуществ оперативного вмешательства, следует подчеркнуть важную роль гормональной терапии в комплексном лечении эндометриоза. Представленные данные позволяют, на наш взгляд, рассматривать диеногест в качестве лекарственного средства выбора монотерапии женщин, нуждающихся в длительном лечении эндометриоза, которым необходимо купировать тазовые боли. Рассмотренный в работе подход к терапии целесообразно использовать у пациенток с отсроченными фертильными планами на этапе реабилитации и профилактики рецидива эндометриоза после проведения хирургического лечения.

Заключение / Conclusion

В послеоперационном периоде по поводу эндометриоза у пациенток с болевым синдромом целесообразно назначение гормональной терапии диеногестом. Лекарственное средство диеногест в дозе 2 мг/сут является высокоэффективным в комплексном лечении больных с диагностированным эндометриозом, его применение приводит к снижению выраженности болевых ощущений и метроррагий.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 19.11.2019. **В доработанном виде:** 04.03.2020.	**Received:** 19.11.2019. **Revision received:** 04.03.2020.
Принята к печати: 02.06.2020. **Опубликована:** 30.06.2020.	**Accepted:** 02.06.2020. **Published:** 30.06.2020.
Вклад авторов	**Author's contribution**
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	**Conflict of interests**
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.	The authors declare no conflict of interests with respect to this manuscript.
Финансирование	**Funding**
Отсутствует.	No.
Согласие пациентов	**Patient consent**
Получено.	Obtained.
Одобрение этического комитета	**Ethics approval**
Не требуется.	Not required.
Политика раскрытия данных клинических исследований	**Clinical Trials Disclosure Policy**
План статистического анализа, принципы анализа и данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, представленных в этой статье, после деидентификации (текст, таблицы, рисунки) будут доступны по запросу исследователей, которые предоставят методологически обоснованное предложение для метаанализа данных индивидуальных участников спустя 3 мес и до 5 лет после публикации статьи. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик 9227707@gmail.com. Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	Statistical analysis plan, analytic code and individual participant data that underlie the results reported in this article, after deidentification (text, tables, figures) will be available with researchers who provide a methodologically sound proposal for individual participant data meta-analysis beginning 3 months and ending 5 years following article publication. Proposals should be directed to 9227707@gmail.com. To gain access, data requestors will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	**Provenance and peer review**
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Литература:

1. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Никонец А.Д. и др. Дисменорея, эндометриоз, аденомиоз: клинико-патогенетические взаимоотношения. *Гинекология*. 2018;20(1):9–15.
2. Сапрыкина Л.В., Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина О.А. Эндометриоз: гормональная терапия с позиций патогенеза. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;(25):42–7.
3. Доброхотова Ю.Э., Озерова Р.И., Мандрыкина Ж.А., Рора Л.С. Некоторые аспекты этиологии и патогенеза эмбриональных потерь в I триместре гестации. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2008;8(5):15–8.
4. Коробкова Е.А., Гордиенко Е.В. Диеногест и генитальный эндометриоз. *Университетская клиника*. 2017;(3–2):101–3.
5. Suardika A., Astawa Pemayun T.G. New insights on the pathogenesis of endometriosis and novel non-surgical therapies. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2018;19(3):158–64. DOI: 10.4274/jtgga.2018.0090.
6. Ярмолинская М.И., Флорова М.С. Возможности терапии диеногестом 2 мг у больных наружным генитальным эндометриозом. *Проблемы репродукции*. 2017;23(1):70–9. DOI: 10.17116/repro201723170-79.
7. Berlanda N., Somigliana E., Frattaruolo M.P. et al. Surgery versus hormonal therapy for deep endometriosis: is it a choice of the physician? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;209:67–71. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.513.
8. Калинкина О.Б., Тезиков Ю.В., Липатов И.С. и др. Длительное применение диеногеста для лечения эндометриоза. *Аспирантский вестник Поволжья*. 2017;(1–2):18–23.
9. 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.
10. Buggio L., Somigliana E., Barbara G. et al. Oral and depot progestin therapy for endometriosis: towards a personalized medicine. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(15):1569–81. DOI: 10.1080/14656566.2017.1381086.
11. Lagana A.S., Vitale S.G., Granese R. et al. Clinical dynamics of Dienogest for the treatment of endometriosis: from bench to bedside. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(6):593–6. DOI: 10.1080/17425255.2017.1297421.
12. Олина А.А., Метелева Т.А. Опыт длительного применения диеногеста в терапии эндометриоза. *Акушерство и гинекология*. 2018;(7):97–102. DOI: 10.18565/aig.2018.7.97-102.
13. Romer T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(4):747–53. DOI: 10.1007/s00404-018-4864-8.
14. Lee K.H., Jung Y.W., Song S.Y. et al. Comparison of the efficacy of diegnogest and levonorgestrel-releasing intrauterine system after laparoscopic surgery for endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(9):1779–86. DOI: 10.1111/jog.13703.
15. Kim S.A., Um M.J., Kim H.K. et al. Study of dienogest for dysmenorrhea and pelvic pain associated with endometriosis. *Obstet Gynecol Sci*. 2016;59(6):506–11. DOI: 10.5468/ogs.2016.59.6.506.
16. Higham J.M., O'Brien P.M.S., Shaw R.W. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97(8):734–39. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1990.tb16249.x.

References:

1. Unanian A.L., Sidorova I.S., Nikonets A.D. et al. Dysmenorrhea, endometriosis, adenomyosis: clinical and pathogenetic relationships. [Dismenoreya, endometrioz, adenomioz: kliniko-patogeneticheskie vzaimootnosheniya]. *Ginekologiya*. 2018;20(1):9–15. (In Russ.).
2. Saprykina L.V., Dobrokhotova Yu.E., Saprykina O.A. Endometriosis: a pathogenetically justified hormone therapy. [Endometrioz: gormonal'naya terapiya s pozicij patogeneza]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;(25):42–7. (In Russ.).
3. Dobrokhotova Yu.E., Ozerova R.I., Mandrykina Zh.A., Rora L.S. Some aspects of the etiology and pathogenesis of embryonic depletions in the first trimester of gestation. [Nekotorye aspekty etiologii i patogeneza embrional'nyh poter' v I trimestre gestacii]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2008;8(5):15–8. (In Russ.).
4. Korobkova EA, Gordienko EV Dienogest and genital endometriosis. [Dienogest i genital'nyj endometrioz]. *Universitetskaya klinika*. 2017;(3–2):101–3. (In Russ.).
5. Suardika A., Astawa Pemayun T.G. New insights on the pathogenesis of endometriosis and novel non-surgical therapies. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2018;19(3):158–64. DOI: 10.4274/jtgga.2018.0090.
6. Yarmolinskaya M.I., Florova M.S. The possibility of treatment with dienogest 2 mg in patients with genital endometriosis. [Vozmozhnosti terapii dienogestom 2 mg u bol'nyh naruzhnym genital'nym endometriozom]. *Problemy reprodukcii*. 2017;23(1):70–9. (In Russ.). DOI: 10.17116/repro201723170-79.
7. Berlanda N., Somigliana E., Frattaruolo M.P. et al. Surgery versus hormonal therapy for deep endometriosis: is it a choice of the physician? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;209:67–71. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.513.
8. Kalinkina O.B., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S. et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. [Dlitel'noe primenenie dienogesta dlya lecheniya endometrioza]. *Aspirantskij vestnik Povolzh'ya*. 2017;(1–2):18–23. (In Russ.).
9. Balan V.E., Orlova S.A., Titchenko Yu.P. et al. Safety of prolonged use of dienogest (Visanne) with endometriosis. [Bezopasnost' dlitel'nogo primeneniya dienogesta (vizanna) pri endometrioze]. *Medicinskij alfavit*. 2017;1(3):12–5. (In Russ.).
10. Buggio L., Somigliana E., Barbara G. et al. Oral and depot progestin therapy for endometriosis: towards a personalized medicine. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(15):1569–81. DOI: 10.1080/14656566.2017.1381086.
11. Lagana A.S., Vitale S.G., Granese R. et al. Clinical dynamics of Dienogest for the treatment of endometriosis: from bench to bedside. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(6):593–6. DOI: 10.1080/17425255.2017.1297421.
12. Olina A.A., Meteleva T.A. Experience of prolonged use of dienogest in the treatment of endometriosis. [Opyt dlitel'nogo primeneniya dienogesta v terapii endometrioza]. *Akusherstvo i ginekologiya*. v 2018;(7):97–102. (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2018.7.97-102.
13. Romer T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(4):747–53. DOI: 10.1007/s00404-018-4864-8.
14. Lee K.H., Jung Y.W., Song S.Y. et al. Comparison of the efficacy of diegnogest and levonorgestrel-releasing intrauterine system after laparoscopic surgery for endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018;44(9):1779–86. DOI: 10.1111/jog.13703.
15. Kim S.A., Um M.J., Kim H.K. et al. Study of dienogest for dysmenorrhea and pelvic pain associated with endometriosis. *Obstet Gynecol Sci*. 2016;59(6):506–11. DOI: 10.5468/ogs.2016.59.6.506.
16. Higham J.M., O'Brien P.M.S., Shaw R.W. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97(8):734–39. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1990.tb16249.x.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Сведения об авторах:
Доброхотова Юлия Эдуардовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7830-2290.
Калиматова Донна Магомедовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. E-mail: 9227707@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2487-9086.
Ильина Ирина Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8155-8775.

About the authors:
Julia E. Dobrokhotova – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7830-2290.
Donna M. Kalimatova – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia. E-mail: 9227707@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2487-9086.
Irina Yu. Ilyina – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8155-8775.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.gynecology.su. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.