

**О.Б. КАЛИНКИНА¹, Ю.В. ТЕЗИКОВ¹, И.С. ЛИПАТОВ¹,
О.Р. АРАВИНА^{1,2}, О.А. БАЛДИНА¹, О.В. АРЧИБАСОВА¹,
А.А. ЕРЕЩЕНКО¹**

¹Самарский государственный медицинский университет

² ГБУЗ СО СГБ № 6 женская консультация № 2 г. Самара

ДЛИТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДИЕНОГЕСТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА

Целью нашего исследования стала оценка эффективности и безопасности назначения диеногеста при лечении эндометриоза длительностью более года. Диеногест в дозе 2 мг перорально ежедневно был назначен 76 пациенткам с диагнозом эндометриоз с последующим наблюдением в течение 2015-2016 годов. Женщинам проводился анализ размера эндометриондных кист яичников, уменьшения степени выраженности аденомиоза, проявления рецидивирования процесса. Частоту развития побочных эффектов и выраженность клинических проявлений эндометриоза оценивали с помощью опросников. Для оценки риска развития эндотелиальной дисфункции на фоне приема диеногеста была проведена проба с реактивной гиперемией плечевой артерии. В результате исследования выявлена высокая эффективность диеногеста при длительной терапии эндометриоза и отсутствие существенных побочных явлений.

Ключевые слова: эндометриоз, гормональная терапия, диеногест, эндометриом, аденомиоз, эндотелиальная дисфункция, рецидив эндометриоза, цистэктомия

Калинкина Ольга Борисовна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Самарского государственного медицинского университета. E-mail: maiorof@mail.ru

Тезиков Юрий Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 Самарского государственного медицинского университета. E-mail: yra.75@inbox.ru

Липатов Игорь Станиславович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 Самарского государственного медицинского университета. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Аравина Оксана Романовна – старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии №1 Самарского государственного медицинского университета, врач акушер-гинеколог женской консультативной поликлиники № 2. E-mail: dr.omaslova@gmail.com

Балдина Ольга Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой. E-mail: bio-sam@yandex.ru

Арчибасова Ольга Владимировна – ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой. E-mail: bio-sam@yandex.ru

Ерещенко Алена Анатольевна – ординатор кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой. E-mail: bio-sam@yandex.ru

**O.B.KALINKINA¹, Y.V.TEZIKOV¹, I.S.LIPATOV¹, O.R.ARAVINA^{1,2},
O.A. BALDINA¹, O.V.ARCHIBASOVA¹, A.A. YERESHCHENKO¹**

¹ Samara State Medical University

² Samara State Hospital №6 Women Outpatient Clinic № 2

LONG-TERM USE OF DIENOGEST FOR THE TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS

The aim of current study was to evaluate efficacy of treatment and adverse effects of dienogest in management of endometriosis in 76 patients with long-term follow up within 2015-2016 years prospectively. Reduction rates of ovarian chocolate cysts, adenomyosis and risk of reoccurrence were measured. Adverse effects, patient evaluation of their symptoms and risk of endothelial dysfunction were assessed by questionnaire; reactive hyperemia of brachial artery test was also performed. Dienogest appeared to be effective and safe for a prolonged use. However further data are required and the duration of management should be considered by physician in each clinical case.

Key words: endometriosis, endometrioid ovarian cysts, dienogest, adenomyosis, long-term follow up, safety of treatment, genital bleeding, laparoscopy, endothelial dysfunction

Olga Borisovna Kalinkina – Doctor of Medicine, Professor, Obstetrics and Gynecology Department № 1. E-mail: maiorof@mail.ru

Yuriy Vladimirovich Tezikov – Doctor of Medicine, Head of the Obstetrics and Gynecology Department №1. E-mail: yra.75@inbox.ru

Igor Stanislavovich Lipatov – Doctor of Medicine, Professor of the Obstetrics and Gynecology Department №1. E-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Olga Romanovna Aravina – Obstetrician and Gynaecologist at Samara State Hospital №6, Women's Consultation Clinic № 2, Research technician of the Obstetrics and Gynaecology Chair at Samara State Medical University. E-mail: dr.omaslova@gmail.com

Olga Anatol'yevna Baldina – Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with the Course of Laboratory Diagnostics. E-mail: bio-sam@yandex.ru

Olga Vladimirovna Archibasova – Teaching Assistant, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with the Course of Laboratory Diagnostics. E-mail: bio-sam@yandex.ru

Alena Anatol'yevna Yereschenko – Attending Physician, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with the Course of Laboratory Diagnostics. E-mail: bio-sam@yandex.ru

Эндометриоз – хроническое заболевание, характеризующееся пролиферацией эндометриальной ткани вне полости матки, встречающееся у 6-10% женщин репродуктивного периода и у 50% женщин, страдающих бесплодием [1]. Несмотря на контрарности относительно патогенетических механизмов возникновения и прогрессирования заболевания, принято считать, что эндометриоз – эстроген-зависимое воспалительное заболевание [2, 3]. В современных клинических руководствах в качестве консервативного лечения эндометриоза рекомендуется гормональная терапия, эффективно снижающая такие клинические проявления, как болевой синдром и размер эндометриальных очагов, однако этиотропная терапия заболевания не разработана. С целью подавления естественной выработки эстрогенов применяются агонисты гонадотропного рилизинг-гормона, даназол, комбинированные оральные контрацептивы или прогестины. Агонисты гонадотропного рилизинг-гормона обладают выраженным терапевтическим эффектом за счет снижения эстрадиола до постменопаузального уровня. В ходе терапии ими развивается ряд побочных эффектов, характерных для гипоэстрогении, а при постоянном приеме препаратов существенно повышается риск снижения минеральной плотности костной ткани, что ограничивает длительность их применения [2, 3, 4, 5]. Вследствие изложенного, становится очевидной потребность в новом высокоэффективном препарате, пригодном для длительного применения. Прогестин диеногест был разработан для контрацепции, лечения эндометриоза и симптомов менопаузы. Диеногест – синтетический прогестерон, действующий как агонист прогестероновых рецепторов и обладающий анти-андрогенной активностью, высокой биодоступностью при пероральном применении и сродством к эндометрию [4, 5, 9]. Диеногест (Визанна, Bayer HealthCare,

Berlin, Germany) относительно недавно разрешен для лечения эндометриоза в низкой пероральной концентрации – 2 мг ежедневно. Диеногест уменьшает размер эндометриальных поражений благодаря своей локальной прогестагенной активности и умеренно действует на системные уровни эстрогенов [3, 4, 5, 7].

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность назначения диеногеста для лечения эндометриоза в дозе 2 мг ежедневно длительностью более одного года.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе гинекологического отделения перинатального центра СОКБ им. В.Д. Середавина с июля 2015 по декабрь 2016 года. Под наблюдением находилось 76 пациенток с диагнозом эндометриоз в возрасте от 22 до 39 лет. Критериями включения в исследование был диагноз эндометриоз различных стадий (I-IV) по клинко-анатомическим классификациям: внутренний эндометриоз, эндометриоз кист яичников и ретроцервикальный эндометриоз по Адамьян Л.В. (1992, 1998) [2]. Критерии исключения были: длительная аменорея (длительностью более 3 месяцев), применение гормональных препаратов за месяц или полгода до начала наблюдения (в зависимости от класса применяемых препаратов) и сопутствующая гинекологическая патология помимо эндометриоза (таблица 1). Прекратили терапию 2 пациентки – у одной наступила незапланированная беременность на 5-м месяце от начала терапии, у другой развилась аллергическая реакция по типу крапивницы, что послужило поводом для отмены всех получаемых пациенткой препаратов до уточнения причины аллергической реакции.

Диеногест в дозе 2 мг перорально ежедневно был назначен 76 пациенткам с диагнозом эндометриоз с последующим наблюдением в течение 2015-2016 годов. Средняя продолжительность лечения ди-

Характеристика группы пациенток, вошедших в исследование

Параметры	Пациенты (n=76)
Возраст, лет	30,5 ±8,4
Нерожавшие	43 (5,6%)
Рожавшие	33 (43,4%)
Длительность приема диеногеста, недели	53-72
Показания для назначения диеногеста:	
После хирургического лечения	39(51,3%)
Рецидив эндометриомы	7(9,2%)
Рецидивирующие клинические проявления	12(15,7%)
Сочетание вышеуказанных факторов	18(23,8%)
Клинические проявления:	
Боли в малом тазу	54(71,0%)
Межменструальные выделения	32(42,1%)
Диспареуния	17(22,3%)
Бесплодие	21(27,6%)
Предыдущая консервативная терапия эндометриоза:	
Агонисты ГнРГ	18(23,6%)
КОК	25(32,9%)
Без предыдущих назначений	33(43,5%)

еногестом составила 61 неделю, с максимальной продолжительностью до 72 недель наблюдения. 37 пациенткам с эндометриоидным поражением яичников и диаметром кист более 3 см в диаметре по данным ультразвукового исследования (УЗИ) было проведено хирургическое лечение перед назначением диеногеста. У них рассматривался высокий риск развития рецидива на фоне проводимой терапии. У 8 пациенток с эндометриоидными кистами, не получавших хирургическое лечение, оценивалась динамика диаметра кист по данным УЗИ до начала терапии и во время лечения. У 31 пациентки с аденомиозом анализировали распространенность процесса до и во время лечения по данным УЗИ.

Проведены анализ эффективности лечения, частоты развития побочных эффектов и оценка риска развития эндотелиальной дисфункции у пациенток. В качестве критерия эффективности лечения использовался анализ размера эндометриоидных “шоколадных” кист яичников и уменьшения степени выраженности аденомиоза, проявления рецидивирования процесса. Для оценки влияния диеногеста на сокращение клинических проявлений эндометриоза, в частности – на боли в малом тазу, применял-

ся опрос через 3, 6, 9 месяцев и спустя год после начала терапии диеногестом с составлением визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), где 0 мм – полное отсутствие болевых ощущений, а 100 мм – непереносимая боль. Проведено исследование индекса массы тела (ИМТ), артериального давления (АД) и биохимического анализа крови (основные показатели метаболизма) у пациенток до начала терапии и при последующем лечении диеногестом. Для оценки риска развития эндотелиальной дисфункции проведена проба с реактивной гиперемией плечевой артерии у 17 пациенток с эндометриозом, до начала лечения и в течение первых 3-х месяцев применения диеногеста.

Результаты и обсуждение

После назначения диеногеста через 3 месяца пациентки отметили существенное снижение болевого синдрома по данным шкалы ВАШ 40,9±28,5 до начала терапии и 7,3±14,5 мм, $p<0,01$ после 3-х месяцев применения. Только одна пациентка не почувствовала изменения выраженности болевого синдрома, однако изначально по шкале ВАШ она отметила низкий уровень интенсивности боли в 10 мм.

Для оценки риска рецидивирования процесса у пациенток с эндометриоидным поражением яичника после хирур-

гического лечения и назначения диеногеста проводилось ультразвуковое исследование через 3 месяца и 1 год наблюдения. За рецидив было решено считать появление в яичниках округлого образования с характерной толстой стенкой, ровными краями и гомогенного содержимого пониженной эхогенности диаметром 2 см и более. У пациенток с начальным диаметром эндометриодных кист менее 3 см без хирургического лечения также проводилось ультразвуковое исследование в динамике, учитывающее объем образования и риск возникновения новых кист. У пациенток с аденомиозом оценивался начальный объем поражения с оценкой стадии процесса, затем в те же сроки проводилось повторное УЗИ с пересмотром объема поражения и стадии процесса по классификации Адамян Л.В. [2]. Единственный случай рецидива эндометриодного поражения яичника наблюдался по данным ультразвукового исследования. Пациентке в возрасте 38 лет с IV степенью распространения процесса была выполнена билатеральная цистэктомия и электрокоагуляция очагов эндометриоза на листках париетальной брюшины. Диеногест был назначен сразу после хирургического лечения. Через год наблюдения по данным УЗИ была обнаружена эндометриодная киста левого яичника диаметром 2,5 см. Это единственный случай рецидива, зарегистрированный в данном исследовании из 74 пациенток, наблюдаемых более года. Следовательно, частота рецидива эндометриодного поражения яичника после длительного назначения диеногеста составила 1,3%. У 8 пациенток с эндометриодными кистами яичника без предшествующего хирургического лечения отмечено достоверное уменьшение объема кист яичников с $21,5 \pm 14,7$ мм до назначения диеногеста и до $15,6 \pm 14,6$ мм ($p < 0,01$) уже по истечении 3-х месяцев от начала терапии. У этих пациенток дальнейшего распространения процесса не было отмечено на протяжении всего периода наблюдения.

В результате исследования не было выявлено достоверного повышения индекса массы тела, артериального давления, потребовавшего назначения гипотензивной терапии, или патологических отклонений в биохимических показателях (таблица 2). В качестве описательных статистик для количественных показателей в работе приведены среднее арифметическое и его ошибка ($M \pm m$). Перед началом анализа данных исследовали закон распределения изучаемых количественных признаков (клинико-биохимических

показателей крови). Для этого визуально оценивали гистограммы распределения, анализировали показатели асимметрии и эксцесса, а также применяли критерий Шапиро-Уилки. Закон распределения большинства изученных показателей соответствовал нормальному закону.

Ни одна пациентка не отметила появление “приливов”, сухости во влагалище и каких-либо других состояний, обусловленных дефицитом эстрогенов. В качестве побочных эффектов большинство пациенток (61,3% – 45 из 76 пациенток) отмечали “мажущие” выделения в первые месяцы приема диеногеста. Диспептические явления в виде тошноты утром наблюдались у 3 (3,9%) пациенток в первый месяц приема; головную боль, прошедшую в течение первой недели приема диеногеста, отметили 2 (2,63%) пациентки. Данные проявления не являлись показанием для отмены диеногеста и прекращались на более поздних сроках лечения.

При анализе биохимических показателей крови нами выявлено повышение содержания билирубина (с $9,17 \pm 0,52$ до $12,47 \pm 0,58$, $p = 0,041$) за счет снижения непрямого холестерина (с $6,99 \pm 0,87$ до $4,95 \pm 0,77$ ммоль/л, $p = 0,085$) и изменение протромбинового индекса (с $90,06 \pm 4,44$ до $94,86 \pm 1,19$, $p = 0,002$). Однако все перечисленные изменения статистически и клинически не значимы, кроме снижения уровня холестерина до уровня нормальных показателей.

Для изучения эндотелиозависимой дилатации сосудов в исследуемой группе пациенток была проведена проба с реактивной гиперемией плечевой артерии во время ультразвукового исследования с помощью дуплексного сканирования. Диаметр плечевой артерии оценивали в исходном состоянии, сразу после первой минуты, на третьей, пятой, восьмой и десятой минутах после проведения пробы. Дополнительно, регистрировалось время возвращения диаметра сосуда к исходным величинам. При оценке результатов пробы с реактивной гиперемией у контрольной группы нами была выявлена следующая динамика изменения диаметра плечевой артерии: через 1 минуту – вазодилатация, через 3-5 минут – возвращение к исходному диаметру, что свидетельствует о нормальном выбросе эндотелием сосудистых и релаксирующих факторов. Аналогичные результаты пробы нами были выявлены у женщин до начала терапии диеногестом. При проведении пробы ежемесячно в первую фазу цикла нами получены следующие результаты. До проведения про-

Параметры пациенток через год от назначения терапии диеногестом

Показатели	До начала терапии (n=74)	Через 1 год наблюдения (n=74)	p-критерий
АД систолическое	125,73±1,72	135,25±2,73	p=0,004
АД диастолическое	68,68±1,29	75,00±2,30	p=0,019
ИМТ	25,2±3,1	25,4±2,9	
Общий белок, г/л	70,11±0,93	71,99±1,10	
Билирубин общий, мкмоль/л	9,17±0,52	12,47±0,58	p=0,041
Билирубин прямой, мкмоль/л	2,23±0,73	0,79±0,33	p=0,046
АЛАТ, МЕ/л	23,97±5,26	21,00±4,89	
АСАТ, МЕ/л	16,20±0,00	26,09±3,71	p=0,098
Холестерин, ммоль/л	6,99±0,87	4,95±0,77	p=0,085
Бета-липопротеиды, ед	0,58±0,13	0,59±0,17	
Глюкоза, ммоль/л	4,43±0,12	4,45±0,15	
Мочевина, ммоль/л	2,39±0,25	3,09±0,12	p=0,062
Сывороточное железо, мкмоль/л	19,72±0,91	18,61±1,45	p=0,006
Фибриноген, г/л	4,23±0,34	4,30±0,14	
ПТИ, %	90,06±4,44	94,86±1,19	p=0,002

бы исходный диаметр плечевой артерии у пациенток составил 2,6±0,17 мм, через 1 минуту – 3,0±0,14 мм, через 3 минуты – 2,9±0,18 мм, через 5 минут – 2,7±0,16 мм, через 8 минут – 2,6±0,17 мм, через 10 минут – 2,6±0,18 мм. Оценивались результаты пробы через месяц, 2 и 3 месяца применения препарата диеногест в дозе 2 мг.

Под эндотелиальной дисфункцией понимают нарушение баланса эндотелиальных факторов, регулирующих процессы гемостаза, пролиферации и сосудистый тонус. Изменение базального уровня гормонов в женском организме, в том числе и эстрогенов, влияет на функциональное состояние адгезивных молекул и эндотелиальных факторов, что может нарушать функциональное состояние эндотелия [4, 5, 7, 8, 9, 10]. Полученные нами результаты измерений показали достоверное отсутствие эндотелиальной дисфункции у женщин, применяющих диеногест в качестве гормональной терапии эндометриоза.

Выводы

Диеногест эффективен при длительном применении в терапии эндометриоза, существенных побочных явлений в исследовании зарегистрировано не было. Однако стоит учитывать, что выбор характера терапии и сроков лечения решается индивидуально лечащим врачом исходя из конкретной клинической ситуации.

Список литературы

1. Адамян Л.В. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. – Москва. 2013. – С. 9-37.
2. Калинкина О.Б., Тезиков Ю.В., Тезикова Т.А., Липатов И.С., Крюкова Г.А., Аравина О.Р. Эффективность терапии пациенток с эндометриозными кистами яичников // Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. – № 1-2. – С. 21-26.
3. Калинкина О.Б., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Аравина О.Р. Влияние ожирения на репродуктивное здоровье женщины // Аспирантский вестник Поволжья. – 2016. – № 5-6. – С. 55-61.
4. Мартынова Н.В., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Овчинникова М.А., Рябова С.А. Осложнения беременности и родов у женщин с генитальным эндометриозом // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 1. – С. 28. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26063>.
5. Протасова А.Э., Вандеева Е.Н., Кузьмина Н.С. Эндометриоз – доброкачественное заболевание? Современные дискуссионные аспекты эндометриоз-ассоциированных опухолей яичника. Проблемы репродукции. 2016. № 22(5). С. 98-109. doi: 10.17116/rep201622598-109.
6. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Калинкина О.Б., Гогель Л.Ю., Белоконева Т.С., Мартынова Н.В., Жернакова Е.В., Юсупова Р.Р., Мингалиева Л.К. Стратификация беременных на ранних сроках гестации путем объективизации факторов «физиологической альтерации», механизмов гестационной адаптации и эмбриоплацентарной дисфункции // Наука и инновации в медицине. – 2016. – № 4. – С. 6-13.

7. Casper R.F. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil. Steril.* 2017. Feb 2. pii: S0015-0282(17)30037-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.003. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028217300377> (date of access: 27.02.2017).
8. Caruso S., Iraci M., Cianci S. Comparative, open-label prospective study on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain on 2 mg dienogest/30 µg ethinyl estradiol continuous or 21/7 regimen oral contraceptive. *J. Endocrinol. Invest.* – 2016. Aug. – Vol.39(8). – P. 923-931. doi: 10.1007/s40618-016-0460-6.
9. Ebert A.D., Dong L., Merz M. Dienogest 2 mg Daily in the Treatment of Adolescents with Clinically Suspected Endometriosis - VISanne study to assess safety in ADOlescents (VISADO Study). *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2017. Feb. 8. pii: S1083-3188(17)30036-0. doi: 10.1016/j.jpag.2017.01.014. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083318817300360> (date of access: 27.02.2017).
10. Park S.Y., Kim S.H., Chae H.D. Efficacy and safety of dienogest in patients with endometriosis: A single-center observational study over 12 months. *Clin. Exp. Reprod. Med.* – 2016. Dec. – Vol. 43(4). – P. 215-220. doi: 10.5653/cerm.2016.43.4.215.