

# Эндометриоз: от трудностей диагностики к новым возможностям терапии

В.Н.Прилепская, Е.В.Иванова, А.В.Тагиева, А.Б.Летуновская

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава РФ, Москва

## Резюме

В последние годы отмечается четкая тенденция к возрастанию частоты эндометриоза, который занимает одно из лидирующих мест в структуре гинекологических заболеваний и с которым сталкиваются врачи амбулаторной практики. Эндометриоз поражает женщин в лучшие годы их жизни! Нередко эндометриоз сочетается с другими гормонально обусловленными заболеваниями.

В статье освещена проблема сохранения репродуктивного здоровья женщин с эндометриозом, освещены факторы риска развития эндометриоза, основные принципы диагностики, а также принципы медикаментозной терапии эндометриоза.

**Ключевые слова:** эндометриоз, репродуктивное здоровье, медикаментозные методы лечения, диеногест.

## Endometriosis: from difficulties in diagnostics to new therapeutic possibilities

V.N.Prilepskaya, E.V.Ivanova, A.V.Tagieva, A.B.Letunovskaya

## Summary

In recent years, there has been a clear trend to increased frequency of endometriosis, which occupies a leading position in the structure of gynecological diseases, and experienced doctors ambulatory practices. Endometriosis affects women in the best years of their lives! Endometriosis is often combined with other hormone-related diseases. The article highlighted the problem of preserving reproductive health of women with endometriosis, highlights risk factors for endometriosis, basic principles of diagnosis, as well as the principles of drug therapy of endometriosis.

**Key words:** endometriosis, reproductive health, medication methods of treatment of dienogest.

## Сведения об авторах

Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по науке, рук. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова Минздрава РФ

Иванова Елена Владимировна – аспирант ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова Минздрава РФ. E-mail: elena\_999@mail.ru

Тагиева Айгюн Васифовна – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-поликлинического отд-ния ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова Минздрава РФ

Летуновская Анна Борисовна – сотр. ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова Минздрава РФ. E-mail: annletunovskaya@yandex.ru

В последние годы отмечается четкая тенденция к возрастанию частоты эндометриоза, который занимает одно из лидирующих мест в структуре гинекологических заболеваний. Болезнь характеризуется разрастанием эндометриоидных гетеротопий в виде желез и стромы эндометрия вне матки, которые сходны по строению и функции с эндометриоидной тканью, откуда и происходит название этого заболевания. Нередко эндометриоз сочетается с другими гормонально обусловленными заболеваниями, в частности миомой матки, гиперпластическими процессами эндометрия и др. В очагах эндометриоза происходят изменения, соответствующие фазам менструального цикла, сложный патогенез эндометриоза остается до конца не раскрытым.

Существует несколько определений заболевания, наиболее часто употребляемых в научной литературе.

Эндометриоз – доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобное эндометрию (P.Kopinckx и соавт. 1999).

Эндометриоз – заболевание, характеризующееся наличием ткани, похожей на эндометрий вне матки, сопровождающееся хронической воспалительной реакцией (S.Kennedy и соавт. Hum Reprod 2005).

Эндометриоз остается нерешенной научной и клинической проблемой, для которой характерны парадоксальные аспекты патогенеза и клинические контрасты течения, не нашедшие пока объяснения (Л.В.Адамян и соавт. Здоровоохранение и медицинские технологии. 2008).

Пожалуй, последнее из названных определений наиболее ясно отражает сложность и дискусионность разных аспектов заболевания.

## Распространенность и частота

Эндометриоз поражает женщин в лучшие годы их жизни. По данным статистики, в мире насчитывается 1 761 687 000 женщин в возрасте от 15 до 49 лет, из них 176 млн больны эндометриозом [1]. Таким образом, 1 из 10 женщин, пре-

имущественно репродуктивного возраста, страдает эндометриозом. Заболевание поражает женщин независимо от расовой принадлежности, социально-экономического статуса и возраста. Нередко в годы, когда женщина заканчивает обучение, думает о карьере и создает семью, возникающие симптомы заболевания препятствуют реализации имеющихся планов.

Возраст первого обращения к врачу по поводу симптомов эндометриоза в 64% случаев не превышает 30 лет [2].

Сроки постановки диагноза в среднем составляют 7 лет: от момента первого проявления симптомов до первой консультации проходит в среднем один год, а от первой консультации до окончательного установления диагноза – шесть лет. Согласно проведенному исследованию Global Study of Women's Health (GSWH) только шестой визит к гинекологу сопровождается постановкой диагноза «эндометриоз» [2].

## Клинические проявления

Проявления эндометриоза разнообразны – от бессимптомного течения до дисменореи, хронической тазовой боли, диспареунии, нарушения менструальной функции, бесплодия и др. Основной жалобой большинства пациентов является боль. Интенсивность боли различна – от незначительной до сильной, нарушающей привычный образ жизни женщины, вплоть до временной потери трудоспособности.

Клинические проявления болевого синдрома разнообразны и включают: спазмы до и во время менструации, болезненные менструации, хроническую тазовую боль, болезненный коитус, болезненную дефекацию и др. [3].

Редко встречается один симптом заболевания, очень часто они сочетаются между собой. Наиболее часто, в 34,4% случаев, встречается сочетание диспареунии, тазовой боли и дисменореи (N.Sinaii, K.Plumb, L.Cotton и соавт. Fertil Steril 2008). Второе место занимает сочетание тазовой боли и дисменореи (25,5%), гораздо реже пациентки обращаются с жалобами на один какой-либо симптом.

### Локализация

По локализации патологического процесса выделяют генитальные и экстрагенитальные формы эндометриоза (желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих органов, кожи, пупка, послеоперационных ран, легких, плевры и др.). Генитальный эндометриоз, в свою очередь, подразделяется на внутренний (эндометриоз тела матки) и наружный (эндометриоз шейки матки, влагалища, промежности, ретроцервикальной области, яичников, маточных труб, брюшины, прямокишечно-маточного углубления).

### Факторы риска

Факторами риска развития эндометриоза считают гиперэстрогению, раннее менархе, обильные и длительные менструации, нарушения оттока менструальной крови, неблагоприятную экологию, ожирение, курение, стресс и др. (Л.В.Адамян, 2011). Без сомнения, этиопатогенез эндометриоза носит мультифакторный характер, включая генетические, эндокринные, иммунные факторы, с большей вероятностью проявляющиеся в неблагоприятных экологических условиях [4].

### Диагностика

Схема диагностики эндометриоза показана на рисунке.

#### Этапы диагностики эндометриоза

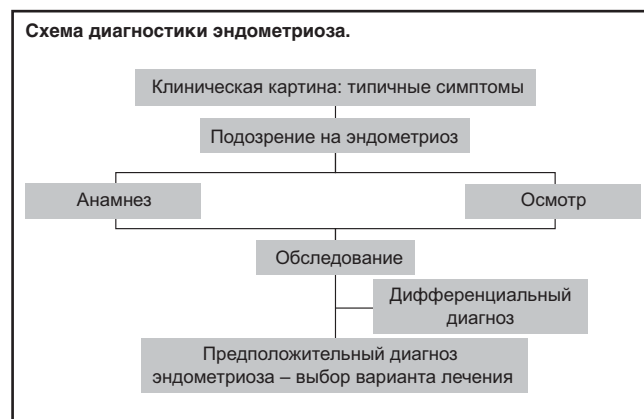
- Клинические исследования (анамнез + объективное исследование и т.д.):
  1. Анамнез.
  2. Болезненность матки при осмотре.
  3. Циклическая динамика клинических проявлений.
  4. Увеличение матки.
  5. Болезненность в области заднего свода.
  6. Ретрофлексия матки.
  7. Боли при смещении матки и придатков и т.д.
- Трансвагинальное ультразвуковое исследование – единственная широкодоступная неинвазивная методика.
- Гистеросальпингография – информативна лишь при глубоко проникающих очагах в миометрий.
- Магнитно-резонансная томография – высокоинформативна в диагностике аденомиоза и кист яичника.
- Определение онкомаркера СА125 (непатогномично).
- Гистероскопия с гистологическим исследованием тканей.
- Лапароскопия с гистологическим исследованием тканей.

#### Постановка диагноза

- Уточненный диагноз – возможен при лапароскопической визуализации (в идеале с подтверждающими данными гистологического исследования).
- Предположительный диагноз – типичные клинические симптомы и признаки (например, маточно-крестцовые узелковые уплотнения).
- Лабораторные методы диагностики – магнитно-резонансная томография и ультразвуковое исследование.

#### Лечебная тактика

Тактика ведения пациенток зависит от следующих факторов: репродуктивных планов, возраста, клинических проявлений и их тяжести, стадии эндометриоза и особенности хирургического лечения, переносимости предыдущего лечения, риска побочных эффектов, состояния внутренних органов, свертывающей системы крови и центральной нервной системы, стоимости и предполагаемой длительности терапии. В каждом конкретном случае подход к лечению должен быть индивидуальным. Помимо хирургического предложено множество методов медикаментозного лечения, направленных на купирование симптомов заболевания, особенно болевого синдрома, и улучшение качества жизни пациенток. Существуют и проблемы терапии, такие как недостаток доказательных данных по применению разных схем лечения и разрыв между руковод-



ствами и реальной практикой, например широкое использование препаратов по незарегистрированным показаниям. Единственного подхода, который был бы идеальным для всех пациенток, не существует. Планирование терапии должно строиться в зависимости от потребностей и предпочтений пациентки.

Можно сформулировать основные задачи дифференцированной терапии эндометриоза:

- Устранение жалоб (боль/бесплодие и др.).
- Оптимизация соотношения профилей эффективности, безопасности и переносимости лечения.
- Повышение приверженности лечению (S.Kennedy, A.Bergqvist, C.Chapron и соавт. Hum Reprod 2005).

Основные методы лечения эндометриоза:

- хирургический;
- медикаментозный;
- сочетанный.

Основной принцип медикаментозной терапии эндометриоза – подавление секреции эстрадиола яичниками (Л.В.Адамян, В.И.Кулаков, Е.Н.Андреева. Эдометриоз. 2006).

#### Цели и подходы к терапии

Цель медикаментозной терапии эндометриоза:

- подавить овуляцию;
- индуцировать гипоэстрогению;
- вызвать атрофию очагов эндометриоза;
- остановить прогрессирование процесса.

Эндометриоз рассматривается как рецидивирующее заболевание, которое требует разработки плана долгосрочного ведения пациентки с целью максимального использования медикаментозного лечения и исключения повторных хирургических вмешательств [5].

Медикаментозное лечение эндометриоза включает:

- Эмпирическую медикаментозную терапию при наличии болей, характерных для эндометриоза.
- Адювантную терапию в послеоперационном периоде для профилактики рецидивов.
- Лечение рецидивов эндометриоза для снижения риска повторных операций.
- Терапию, направленную на восстановление фертильности.

Как уже отмечалось, визуальный осмотр органов малого таза в ходе проведения лапароскопии и положительный гистологический ответ являются «золотым стандартом» для точной постановки диагноза эндометриоза. Однако в последние годы все большее внимание уделяется эмпирическому лечению боли без лапароскопического подтверждения диагноза, что определяется многими причинами. Наличие эндометриозных очагов при лапароскопии и положительный гистологический ответ подтверждают наличие эндометриоза, но отрицательные результаты его не исключают. Многие пациентки, которые подверглись первоначальному хирургическому лечению, нуждаются в повторной операции, при этом частота рецидива повышалась в динамике: в 15% случаев – через год после операции, 25% – через 4 года, 36% случаев – через 5 лет и 50% – через 7 лет [6].

На начальных этапах заболевания, если нет абсолютных показаний к срочному оперативному вмешательству, можно начать медикаментозное лечение в качестве пробного альтернативного метода терапии обычно для купирования боли, как минимум на 3 мес. В рекомендациях ведущих мировых гинекологических сообществ сообщается, что для подтверждения диагноза «эндометриоз» желательнее проведение гормонотерапии, которая направлена в том числе на снижение частоты менструальных кровотечений [7].

Комбинированное лечение объединяет хирургическое и медикаментозное. Хирургическое лечение – удаление (эксцизия) или деструкция (абляция) эндометриозной ткани и адгезиолизис. Медикаментозное лечение принято разделять на гормональное и негормональное. В результате лечения происходит блокада пролиферации эндометриозной ткани, что служит профилактикой прогрессирующего процесса.

Медикаментозный метод лечения эндометриоза основан на применении гормональных препаратов, которые позволяют ингибировать функцию яичников и исключить образование очагов эндометриоза. Для медикаментозного лечения используются комбинированные оральные контрацептивы, прогестагены, препараты группы даназола и декапептила. Курсы лечения, как правило, бывают длительными – несколько месяцев и дольше.

Кроме того, используются и негормональные противовоспалительные методы лечения, направленные на купирование боли при эндометриозе.

### Гормональная терапия

Хронология внедрения гормональной терапии эндометриоза в клиническую практику:

1970 г. – прогестины и прогестагены.

1980 г. – даназол и его аналоги.

1989 г. – агонисты гонадолиберина (ГнРГ).

Известно, что эндометриозные гетеротопии реагируют на стероидные гормоны так же, как и нормальный эндометрий.

#### Преимущества и недостатки ГнРГ

Преимущества

Опосредованно через гипоталамус-гипофиз вызывают:

- уменьшение гонадотропной и яичниковой секреции;
- атрофию эндометриозных гетеротопий;
- не обладают андрогенным и анаболическим эффектами;
- высокоэффективны.

Недостатки:

- возможное отрицательное влияние на костный метаболизм с развитием резорбции костной ткани;
- создают медикаментозную менопаузу с развитием постменопаузального синдрома (иногда необходимо применение заместительной гормональной терапии – ЗГТ).

#### Преимущества и недостатки даназола

Преимущества:

- долго был референтным методом терапии эндометриоза;
- высокоэффективен;
- вызывает обратимую медикаментозную аменорею;
- подавляет секрецию эстрадиола яичниками;
- оказывает тормозящий эффект на эндометриозные гетеротопии.

Недостатки

Высокая частота побочных реакций (до 85%), обусловленная его андрогенным и анаболическим действием (изменение толерантности к глюкозе):

- прибавка массы тела;
- симптомы гиперандрогении;
- уменьшение молочных желез;
- гирсутизм;
- отеки;
- депрессия.

#### Преимущества и недостатки комбинированных оральных контрацептивов

Преимущества:

- высокая приемлемость;
- малое количество побочных реакций;
- практически не влияют на метаболические процессы;
- не возникает медикаментозной аменореи.

Недостатки:

- в целом менее эффективны по сравнению с другими гормональными методами, до конца не изучена возможная негативная роль эстрогенного компонента.
- для получения стойкого эффекта необходимы большие дозы прогестагенов и длительное лечение.

#### Преимущества и недостатки прогестинов

Преимущества:

- высокая приемлемость;
- действие на патогенетические механизмы эндометриоза (блокируют гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось и уменьшают секрецию эстрогенов яичниками);
- являются 1-й линией терапии.

Недостатки:

- возникновение маточных кровотечений «прорыва», как правило, их интенсивность снижается по мере продолжительности лечения.

По данным Канадского общества акушеров-гинекологов, комбинированные оральные контрацептивы, назначенные в непрерывном режиме, и монотерапия прогестинами при пероральном, внутримышечном и подкожном применении могут рассматриваться как 1-я линия терапии [1].

Агонисты ГнРГ в комбинации с ЗГТ в качестве так называемой возвратной терапии или внутриматочную систему с левоноргестрелом следует считать терапией 2-й линии [1].

### Комбинированные оральные контрацептивы

Из всех комбинированных оральных контрацептивов наибольшее число публикаций о препарате Жанин – комбинированном пероральном контрацептиве, содержащем 30 мг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста. Эффективность Жанина при эндометриозе подтверждена данными ряда исследований, в том числе отечественных.

В исследовании, проведенном в 2005 г., Жанин применялся как самостоятельный метод лечения или в составе комплексной терапии. Отмечена его высокая эффективность в двух группах исследования – 94,6 и 89,7% соответственно (В.Н.Прилепская, Е.А.Межевитинова, 2005).

Опыт применения Жанина в пролонгированном режиме. В исследовании приняла участие 21 женщина с аденомиозом 1–2-й степени. Жанин применяли в течение 3 мес. Подтвержденная данными ультразвукового исследования и эндоскопии (В.Н.Прилепская, Е.С.Чернышева, 2007) эффективность составила 83,4% – исчезновение или значительное уменьшение клинических симптомов и очагов эндометриоза.

### Диеногест

В 2011 г. в России зарегистрирован новый препарат для лечения эндометриоза, содержащий 2 мг диеногеста.

Диеногест – новый представитель группы гестагенов, антипролиферативные и клинические эффекты которого при эндометриозе сопоставимы с действием даназола и агонистов ГнРГ. Это прогестин для перорального применения при лечении эндометриоза, он обладает благоприятным фармакологическим профилем безопасности в отношении экстрагенитальных эффектов и выраженным периферическим эффектом в отношении подавления функции яичников. Надежный антиовуляторный эффект обеспечивается в дозе 2 мг/сут за счет апоптоза гранулезных клеток доминантного фолликула, при этом слабо ингибируется уровень фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов и умеренно снижается образование E2 [8].

При применении диеногеста в дозе 2 мг/сут (Визанна®) уровень эстрогенов в крови находится в рамках достаточно низких пороговых значений (30–60 пг/мл), пред-

отвращающих появление признаков гипоэстрогении и поддерживающих минеральную плотность костной ткани на стабильном уровне.

В ходе осуществления целевой программы клинических исследований было доказано, что препарат Визанна®:

- высокоэффективен для облегчения боли;
- обладает благоприятным профилем безопасности и переносимости;
- обеспечивает значительное уменьшение объема эндометриодных поражений.

Высокая эффективность диеногеста (2 мг/сут) обусловлена следующими многочисленными механизмами его действия:

- прогестагенной активностью;
- антиэстрогенной активностью;
- антипролиферативным эффектом;
- противовоспалительным эффектом;
- нормализацией некоторых локальных показателей иммунных нарушений;
- антиангиогенным эффектом.

При длительном применении диеногеста приводит к возникновению гипоэстрогении, гипергестагенного состояния, что, в свою очередь, способствует децидуализации эндометрия с последующей атрофией очагов эндометриоза [9].

Еще один потенциальный механизм действия, обнаруженный у диеногеста при эндометриозе, связан с его влиянием на простагландины E<sub>2</sub>, которые вовлечены в механизмы воспаления, пролиферации, апоптоза, миграции, инфильтрации и ангиогенеза при эндометриозе [10]. Ингибирование ангиогенеза, одного из ключевых звеньев патогенеза эндометриоза, при приеме диеногеста в 40 раз более выражено, чем при приеме медроксипрогестерона ацетата [11, 12].

В многочисленных клинических исследованиях показано, что диеногест в *небольшой* дозе (2 мг/сут) успешно купирует боль, связанную с эндометриозом, включая дисменорею, предменструальную боль, диспареунию и диффузную тазовую боль [13, 14] по сравнению с плацебо. По данным объективной оценки интенсивности боли диеногест продемонстрировал сходную эффективность *при прямом* сравнении с разными формами агНПГ [15–17].

Таким образом, Визанна® является единственным пероральным гестагеном, предназначенным исключительно для лечения эндометриоза.

## Заключение

В настоящее время имеются все возможности для ранней диагностики и патогенетически обоснованной терапии эндометриоза.

Следует сократить процесс скитания больных в поисках правильного диагноза. В первую очередь необходимо стремиться к ранней диагностике заболевания наряду с более ранним началом терапии, что позволит снизить число тяжелых форм эндометриоза. В последнее время обсуждается возможность назначения медикаментозной терапии эмпирическим путем без гистологической верификации диагноза, что еще более расширяет возможности лечения этого заболевания.

Безусловно, огромную роль играет консультирование: пациентки должны быть полностью информированы о заболевании и участвовать в принятии решения о лечении.

Им необходимо дать четкие, обоснованные рекомендации о возможных методах лечения, в том числе медикаментозных, в соответствии с данными доказательной медицины.

Огромное значение имеет тесное сотрудничество врачей разных специальностей на всех этапах ведения больных.

Эндометриоз следует рассматривать как рецидивирующее заболевание, которое требует разработки плана длительного ведения пациентки, начиная с появления первых симптомов заболевания [5].

## Список использованной литературы

1. Leyland N, Casper R, Laberge P et al. Endometriosis: Diagnosis and Management. *Clinical Practice Guideline, JOGC 2010*; 32 (7): 1–27.

2. Nnoabam KE, Hummelsboj L, Webster P et al. On behalf of the World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium, 2011. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertility Steril 2011*; 96 (2): 366–73.

3. BSP Women's Health Survey, 2009.

4. Марченко ЛА, Ильина ЛМ. Современный взгляд на отдельные аспекты патогенеза эндометриоза (обзор литературы). *Проблемы репродукции. 2011*; 17 (1): 61–6.

5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril 2008*; 90: 260–9.

6. Abbott JA, Haue J, Clayton RD, Garry R. The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2–5 year follow-up. *Hum Reprod 2003*; 18: 1922–7; Vercellini P, Crosignani PG, Abbati A et al. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. *Hum Reprod 2009*; 15: 177–88; Shakiba K, Bena JF, McGill KM, Minger J, Falcone T. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol 2008*; 111: 1285–92.

7. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod 2005*; 20: 2698–704.

8. Sasagawa S, Shimizu Y, Nagaoka T et al. Dienogest, a selective progestin, reduces plasma estradiol levels through induction of granulosa cells in the ovarian dominant follicle without follicle-stimulating hormone in monkeys. *J Endocrin Invest 2008*; 31: 636–41.

9. Fu L, Osuga Y, Morimoto C et al. Dienogest inhibits BrdU uptake with G(0)/G(1) arrest in cultured endometriotic stromal cells. *Fertil Steril 2008*; 89: 1344–7.

10. Shimizu Y, Mita S, Takeuchi T et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits prostaglandin E<sub>2</sub> production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system. *Steroids 2011*; 76: 60–7.

11. Katayama H, Katayama T, Uematsu K et al. Effect of dienogest administration on angiogenesis and hemodynamics in a rat endometrial autograft model. *Hum Reprod 2010*; 25: 2851–8.

12. Nakamura M, Katsuki Y, Shibutani Y, Oikawa T. Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-cell-induced angiogenesis. *Eur J Pharmacol 1999*; 386: 33–40.

13. Köbler G, Faustmann TA, Gerlinger C et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2 and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet 2010*; 108: 21–5.

14. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010*; 151: 193–8.

15. Cosson M, Querleu D, Dommez J et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril 2002*; 77: 684–92.

16. Harada T, Momoeda M, Taketani Y et al. Dienogest is as effective as intranasal busarelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis – a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril 2009*: 675–81.

17. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C et al. Dienogest is as effective as leuprorelin acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicenter, open-label trial. *Hum Reprod 2010*; 25: 633–41.

18. Foster RH, Wilde MI. *Dienogest Drugs 1998*; 56: 825–33.

19. Katsuki Y, Takano Y, Futamura Y et al. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. *Eur J Endocrinol 1998*; 138: 216–26.

20. Klipping C, Duijkers I, Faustmann TA et al. Pharmacodynamic study of four oral dosages of dienogest. *Fertil Steril 2010*; 94 (Suppl): S181. *Fertil Steril 2010*; 94: 181.

21. Moore C, Carol W, Gräser T et al. Influence of dienogest on ovulation in young fertile women. *Clin Pharm 1999*; 18: 271–8.

22. Rogers A et al. *Reprod Sci 2009*; 16: 335–46. World Bank. *Population Projection Tables by Country and Group, 2010*.

23. Seitz C, Gerlinger C, Faustmann T, Strowitzki T. Safety of dienogest in the long-term treatment of endometriosis: a one-year, open-label follow-up study. *Fertil Steril 2009*; 92: S107.

24. Shimizu Y, Takeuchi T, Mita S et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells with suppression of cyclin D1 gene expression. *Mol Hum Reprod 2009*; 15: 693–701.

25. Vercellini P, Fedele L, Pietropaolo G et al. Progestogens for endometriosis: forward to the past. *Hum Reprod Update 2003*; 9: 387–96.

26. Приленская В.Н. *Клиническая гинекология. МЕДпресс-информ, 2007*.