DOI: <https://doi.org/10.34883/Pl.2021.11.4.009>
УДК 618.175

Иванишкина-Кудина О.Л.¹, Иконостасова И.В.², Коротких О.В.³

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

² Комитет по здравоохранению Мингорисполкома, Минск, Беларусь

³ 37-я городская поликлиника г. Минска, Минск, Беларусь

Ivanishkina-Kudina O.¹, Iconostasova I.², Korotkikh O.³

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

² Health Committee of the Minsk City Executive Committee, Minsk, Belarus

³ 37th City Polyclinic Minsk, Minsk, Belarus

Возможность применения дидрогестерона в комплексном лечении нарушений менструального цикла и клинического эндометриоза у женщин раннего и молодого репродуктивного возраста: обоснование и перспективы консервативной терапии

The Possibility of Using Dydrogesterone in the Complex Treatment of Menstrual Irregularities and Clinical Endometriosis in Women of Early and Young Reproductive Age: Rationale and Prospects for Conservative Therapy

---

Резюме

В обзоре представлены сведения о применении дидрогестерона у женщин раннего репродуктивного возраста с нарушениями менструального цикла и клиническими предикторами и/или проявлениями эндометриоза. Согласно данным, дидрогестерон можно рекомендовать как в режиме монотерапии, так и при комплексном подходе в до- либо постоперационном периоде, а также в качестве противорецидивной терапии. Данный терапевтический подход позволяет снизить экономические затраты и максимально сузить зоны риска при гормональной терапии у пациенток с экстрагенитальной патологией и ограниченными диагностическими возможностями в определенный период времени. Длительность терапии дидрогестероном должна составлять не менее 6–9 месяцев для достижения стойкого эффекта.

Ключевые слова: дидрогестерон, монотерапия, противорецидивная терапия, ранний репродуктивный возраст, нарушения менструального цикла.

Abstract

The review provides information on the use of dydrogesterone in women of early reproductive age with menstrual irregularities and clinical predictors and / or manifestations of endometriosis. According to the data, dydrogesterone can be recommended both as a monotherapy and in an integrated approach in the pre- or postoperative period, as well as as anti-relapse therapy. This

therapeutic approach allows to reduce economic costs and to maximally narrow the "risk zones" during hormone therapy in patients with extragenital pathology and limited diagnostic capabilities in a certain period of time. The duration of dydrogesterone therapy should be at least 6-9 months to achieve a lasting effect.

Keywords: dydrogesterone, monotherapy, anti-relapse therapy, early reproductive age, menstrual irregularities.

■ ВВЕДЕНИЕ

Период COVID-пандемии показал, что помимо медицинских, привычных для нашего медицинского общества причин на репродуктивном здоровье женщин может сказываться еще ряд других, не только социально-экономических, психологических, но и не зависящих от общественной модели здравоохранения факторов. В ряде случаев стандартная терапия неурgentных гинекологических заболеваний может быть временно отсрочена либо находиться в условно контролируемом, дистанционном режиме, без обычного комплекса лабораторных и вспомогательных методов обследования. Существенно изменились взгляды на патогенез формирования менструальных дисфункций, увеличилась значимость центральных механизмов регуляции. Опубликован ряд исследований, показавших взаимосвязь нарушений менструального цикла (НМЦ) и аносмии у женщин с различными клиническими вариантами протекания COVID-инфекции без других видимых факторов. Однако даже в достаточно длительном временном разрезе все варианты предлагаемой терапии не должны сказываться на качестве лечения, репродуктивных перспективах женщины и ее социальной жизни.

Состояние репродуктивного здоровья женщин молодого возраста с нарушениями менструального цикла всегда было и остается актуальной проблемой. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ), бесплодие, невынашивание беременности, гиперпластические процессы эндометрия – вот далеко не полный список тех отдаленных осложнений и патологических состояний у этой категории пациенток, с которыми сталкиваются акушеры-гинекологи в повседневной практике.

Частота нарушений менструального цикла у женщин молодого возраста разных социальных групп с коморбидной патологией и условно здоровых, с избыточной массой тела либо ее дефицитом популяционно достигает 70%.

Проведена серия исследований, доказывающих сочетание нарушений менструального цикла с соматической патологией и маскирование под нарушение МЦ других гинекологических заболеваний, таких, например, как эндометриоз.

Тем не менее проблема постановки диагноза «эндометриоз» в сочетании с НМЦ, особенно в молодом возрасте, и тактики его лечения до сих пор остается сложной и имеет много открытых вопросов для клиницистов. Это обусловлено рядом причин:

- крайне мало клинических исследований по эндометриозу у подростков, в связи с чем стратегия и тактика лечения экстраполированы из данных, полученных у взрослых;

- диагноз «эндометриоз» при НМЦ у подростков ставится очень редко;
- частота подтвержденного выявления эндометриоза от менархе до 18 лет не превышает 10–16%, при оперативном вмешательстве для диагностики причины хронической тазовой боли, устойчивой к НПВП или КОК, – 67%.

Время от появления первых симптомов тазовой боли у пациентов с генитальным эндометриозом и до установки диагноза лапароскопически в среднем составляет от 5 до 9 лет в европейских странах, и хирургическое лечение не всегда гарантирует результативность и репродуктивные перспективы у пациенток.

При выборе только пассивной наблюдательной тактики ведения подростков и молодых женщин раннего репродуктивного периода и отдалении активной терапии исследования показывают отрицательные прогнозы в виде:

- ухудшения качества жизни женщин (социального и психологического);
- развития трубного бесплодия;
- прогрессирования заболевания и увеличения риска онкозаболеваний;
- нарушения функции смежных органов;
- высокой вероятности последующих дорогих и высокотехнологичных оперативных вмешательств;
- необходимости применения в дальнейшем вспомогательных репродуктивных технологий (в том числе ЭКО), что вызывает дополнительные экономические затраты.

Таким образом, крайне актуальным вопросом сегодня являются выбор медикаментозной терапии клинических проявлений нарушений менструального цикла у подростков с клиническими проявлениями эндометриоза, подтвержденных и не подтвержденных хирургическими методами, нормализация менструального цикла, улучшение качества жизни пациенток, снижение медикаментозной нагрузки и экономических затрат на лечение.

Фокус современной концепции в лечении нарушений менструального цикла и эндометриоза смещается в сторону максимально консервативной терапии, и поэтому очевидным является желание врачей выбирать среди гормональных лекарственных средств препараты, в наименьшей мере влияющие на центральные механизмы регуляции МЦ, имеющие минимум возрастных и экстрагенитальных ограничений, при этом оказывающие реальное терапевтическое действие на регуляцию менструального цикла, снижение болевых симптомов и оставляющие «окно возможностей» для вмешательств в репродуктивные перспективы. Среди таких лекарственных средств заслуживает внимания дидрогестерон. Он показал свою эффективность в терапии нарушений менструального цикла и эндометриоза в ряде клинических исследований, а высокая селективность в отношении прогестероновых рецепторов позволяет сократить вероятность побочных явлений. Кроме того, дидрогестерон разрешен при риске тромбозов, так как не влияет на тромбоцитарную агрегацию, активность факторов коагуляции и систему фибринолиза, что обеспечивает определенные клинические преимущества в современных условиях.

Для установления клинической связи нарушений менструального цикла у женщин раннего репродуктивного периода и эндометриоза используются следующие клинические предикторы:

- 1) анамнез – генитальный эндометриоз, дисменорея или АМК у родственников;
- 2) пороки развития органов малого таза;
- 3) раннее половое созревание и ранее (до 10 лет) менархе;
- 4) дисменорея с менархе;
- 5) первичная дисменорея, не купируемая препаратами первой линии лечения (НПВП и КОК);
- 6) хроническая тазовая боль, не купируемая анальгетиками, спазмолитиками и НПВП;
- 7) нарушения менструального цикла в сочетании с клинико-лабораторными и инструментально-диагностическими маркерами эндометриоза (методы лучевой диагностики (УЗИ и МРТ, при необходимости с контрастированием сосудов), гистероскопия (при подозрении на аденомиоз), лапароскопия, морфологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследование очагов эндометриоза).

Большое клиническое и диагностическое значение имеет проведение пробы с НПВП для уточнения причины дисменореи (Уварова Е.В).

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предложить вариант комплексной терапии для женщин раннего репродуктивного возраста с НМЦ и клиническими проявлениями эндометриоза в условиях ограниченного контролируемого наблюдения и самоизоляции с последующей возможностью экстраполяции данных на популяцию.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основании данных литературы и опыта использования нами была предложена схема лечения нарушений менструального цикла у женщин с применением дидрогестерона в комплексной терапии.

Были обследованы и находились под наблюдением на протяжении всего этапа терапии 86 женщин из различных регионов в возрасте от 13 до 28 лет, обратившихся с жалобами на нарушения менструальной функции различного характера в течение более 6 месяцев в сочетании с вышеуказанными клиническими предикторами возможного эндометриозного поражения. Исследование проводилось на базе следующих лечебных учреждений: 3 ГКБ г. Минска, 6 ЦРКП г. Минска, 11 ГП г. Минска, 8 ГП г. Минска, 4 ГП г. Минска, 23 ГП г. Минска, 37 ГП г. Минска, 7 ГП г. Минска, УЗ «Могилевский областной лечебно-диагностический центр».

У 56 пациенток НМЦ сочетались с выраженным болевым синдромом, анамнестическими и другими (данные ультразвуковых исследований) указаниями на возможные эндометриозные поражения, 18 пациенток отмечали НМЦ только по типу полименореи, у 52 были наследственные предикторы эндометриоза.

Нами был разработан предварительный алгоритм по оценке рисков и клиническому ведению пациенток раннего репродуктивного периода с НМЦ и предположительным или установленным диагнозом генитального эндометриоза. Базовые моменты прогностических параметров:

- сопоставление рисков хирургического лечения и риска снижения овариального резерва, особенно при эндометриозе яичников;
- учет риска развития эндометрита и синехий полости матки при хирургической диагностике и лечении НМЦ и аденомиоза;
- терапия тазовой боли до получения хирургического подтверждения эндометриоза;
- приоритет консервативной медикаментозной терапии в раннем репродуктивном и подростковом возрасте;
- назначение лекарственных препаратов направленного действия после любого хирургического лечения с ранних послеоперационных сроков для профилактики рецидивов и реабилитационных мероприятий.

Задачи медикаментозной терапии в раннем репродуктивном возрасте, в том числе до и после хирургического лечения:

- 1) клиническое облегчение и нормализация состояния пациентки, купирование болевого синдрома, улучшение качества жизни и психоэмоционального состояния;
- 2) предотвращение прогрессирования заболевания;
- 3) сохранение овариального резерва и фертильности, снижение частоты бесплодия;
- 4) снижение экономических затрат.

Обоснованием предлагаемой схемы терапии послужили последние научные публикации – новая стратегия терапии у подростков и молодых женщин (клинические рекомендации ESHRE (2014) и POAG (2020) по ведению больных эндометриозом). Современная позиция достаточно однозначна – терапия по возможности должна быть консервативной, что отражено в ряде научных публикаций, на которые имеет смысл дать ссылку в теле публикации: Liang L. Wu. (2018) Efficacy, safety and recurrence of new progestins and selective progesterone receptor modulator for the treatment of endometriosis: a comparison study in mice. *Reproductive Biology and Endocrinology*. doi: 10.1186/s12958-018-0347-9; Клинические рекомендации. Эндометриоз. 2020 (пересмотр каждые 3 года): https://roag-portal.ru/recommendations_gynecology; Kim S.A., Kim S.J., Um M.J. (2016) Effects of dienogest for dysmenorrhea associated with endometriosis. *Gynecological Endocrinology*, suppl. 1 (32):108; Jong-Wook S., Dong-Yun L., Byung-Koo Y., Doo S.C. (2017) Effects of long-term postoperative dienogest use for treatment of endometriosis on bone mineral density. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, no 212, pp. 9–12.

Рекомендуемые сегодня препараты 1-й линии терапии: чистые прогестины, нестероидные противовоспалительные средства, анальгетики; комбинированные гормональные контрацептивы.

Лишь при отсутствии положительного эффекта на протяжении 6 месяцев имеет смысл решать вопрос о целесообразности оперативного вмешательства.

Основные терапевтические эффекты дидрогестерона, связанные с прогестероновыми рецепторами (Уварова Е.В., 2019):

- обеспечение полного или частичного исчезновения симптомов заболевания у 2/3 пациенток, причем раньше всего исчезает обусловленная эндометриозом тазовая боль;
- регрессия эндометриоидных поражений, в первую очередь вне полости матки;
- эффективность применения у молодых женщин с так называемыми малыми формами наружного эндометриоза;
- подавление пролиферации клеток эпителия и клеток стромы в очагах эндометриоза, а также активация апоптоза;
- хорошая переносимость при отсутствии значимых нежелательных эффектов;
- снижение уровня эстрогенов в сыворотке крови;
- выраженный противовоспалительный эффект;
- влияние на децидуализацию эндометрия;
- подавление матриксных металлопротеиназ в ткани эндометрия;
- выраженные антиандрогенные эффекты;
- возможность длительной терапии с минимальным лабораторным сопровождением.

Предложенная схема терапии:

- 10 мг дидрогестерона 2 раза в день с 5-го по 25-й день цикла в режиме монотерапии;
- у женщин с аменорей более 3 месяцев: 10 мг дидрогестерона 2 раза в день 15 дней, затем переход на схему 10 мг дидрогестерона 2 раза в день с 5-го по 25-й день в течение 6–9 месяцев.

Продолжительность лечения: первоначально на срок длительно — 6 месяцев, в дальнейшем при необходимости в течение 9–12 месяцев как при монотерапии, так и в комплексной терапии, например в послеоперационном периоде.

У пациенток с выраженным болевым предменструальным синдромом и/или указанием на ультразвуковые маркеры эндометриоза или адгезивных изменений дополнительно применялся препарат Distreptaza по 1 свече 2 раза в день с 16-го по 25-й день МЦ.

При необходимости контрацепции альтернативно могут быть рекомендованы комбинированные оральные контрацептивы (КОК).

Нами проанализированы результаты клинко-инструментального обследования после 1-го этапа лечения пациенток с положительным ответом на терапию. Было установлено, что приверженность к терапии составила 100%, эффект от терапии у женщин, у которых восстановился нормальный менструальный цикл в течение первых 3 месяцев, составил 94% (72 женщины).

Критериями положительного эффекта были нормализация ритма МЦ, уменьшение обильности менструальных выделений, снижение болевых проявлений, ультразвуковые и лабораторные данные гормонального профиля и общеклинических исследований (по возможности).

В гормональном профиле у женщин достоверно изучались (по мере возможности в данный временной отрезок) уровень лютеинизирующего гормона и прогестерона, индекс свободных эстрогенов, уровни пролактина и кортизола.

Полный анализ данных предполагается на 2-м этапе обработки отдаленных результатов предложенной схемы терапии.

Выбор в пользу дидрогестерона для коррекции менструально-го цикла у женщин раннего репродуктивного периода основывался на следующем. Дидрогестерон, будучи производным прогестерона, обладает благоприятным метаболическим профилем в связи с отсутствием у него андрогенной, глюкокортикоидной и минералокортикоидной активностей, ответственных за усугубление инсулинорезистентности и дислипидемических расстройств на фоне приема прогестагенов, производных 19-норстероидов. Кроме того, еще одно преимущество дидрогестерона – отсутствие антигонадотропного влияния и, как следствие, подавления овуляции при приеме в терапевтической дозе. Это учитывалось, поскольку все пациентки желали в ближайшем будущем реализовать детородную функцию.

Стоит особенно отметить, что ряд женщин раннего репродуктивного возраста отмечали тенденцию к достоверному снижению массы тела на предложенной терапии без дополнительных медикаментозных вмешательств (например, метаболической терапии) и значительного изменения пищевого рациона и образа жизни, что требует дальнейшего осмысления и исследования.

В гормональном профиле у 34 (44%) пациенток на фоне приема дидрогестерона наблюдалось снижение уровней яичниковых андрогенов. Однако значимого уменьшения уровня лютеинизирующего гормона при приеме дидрогестерона не наблюдалось, а лишь наметилась тенденция к его снижению. Таким образом, подтверждается отсутствие антигонадотропного эффекта дидрогестерона.

При динамическом ультразвуковом контроле после проведенного лечения отмечались изменения – уменьшение УЗ-опосредованных маркеров (эндометриоидные включения и образования в яичниках в анамнезе), снижение среднего объема яичников, а средний размер М-эхо достоверно уменьшился и не превышал 8 мм на 5–7-й день цикла ни в одном случае (что тоже требует дальнейшего изучения).

Положительным моментом было также снижение использования пациентками НПВС и других привычных им анальгетиков для снятия менструальных болевых симптомов, что подтверждает антипростагландиновые и противовоспалительные свойства дидрогестерона и позволяет в процессе лечения снижать медикаментозную нагрузку и, соответственно, риски от приема НПВС, анальгетиков, а также экономическую нагрузку.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение дидрогестерона у женщин раннего репродуктивного возраста с НМЦ и клиническими предикторами и/или проявлениями эндометриоза можно рекомендовать как в режиме монотерапии, так и при комплексном подходе в до- либо постоперационном периоде, а также в качестве противорецидивной терапии. Будучи патогенетически обоснованной терапией, дидрогестерон способствует нормализации и регуляции НМЦ в условиях ограниченного и дистанционного ведения таких пациенток, позволяет контролировать пролиферативные процессы в эндометрии, не препятствуя восстановлению овуляторного

цикла, что особенно важно для пациенток, заинтересованных в зачатии. Данный терапевтический подход позволяет снизить экономические затраты и максимально сузить зоны риска при гормональной терапии у пациенток с экстрагенитальной патологией и ограниченными диагностическими возможностями в определенный период времени. Длительность терапии дидрогестероном должна быть не менее 6–9 месяцев для достижения стойкого эффекта. Данные исследования будут представлены в полном обзоре.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Uvarova E.V. (2011) Sindrom polikistoznyh yaichnikov: istoriya, etiologiya, patogenez, klinika (chast' I) [Polycystic ovary syndrome: history, etiology, pathogenesis, clinic (part I)]. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*, no 4 (39), pp. 34–57.
2. Uvarova E.V. (2011) Sindrom polikistoznyh yaichnikov: lechebnaya taktika (chast' II) [Polycystic ovary syndrome: history, etiology, pathogenesis, clinic (part II)]. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*, no 5 (40), pp. 42–48.
3. Uvarova E.V. (2011) Osobennosti techeniya vospalitel'nyh zabolevanij organov malogo taza u devushek podrostkov [Features of the course of inflammatory diseases of the pelvic organs in adolescent girls]. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*, no 5 (40), pp. 49–56.
4. Uvarova E.V. (2008) *Fiziologiya i patologiya zheltogo tela v periode polovogo sozrevaniya. Gestageny ot pubertata do menopauzy zhenshchiny* [Physiology and pathology of the corpus luteum during puberty]. Moscow (in Russian)
5. Rizner T.L., Brozic P., Doucette C. (2011) Selectivity and potency of the retroprogetserone dydrogesterone in vitro. *Steroids*, vol. 76, pp. 607–615.
6. Uvarova E.V. (2008) *Detskaya i podrostkovaya ginekologiya: Rukovodstvo dlya vrachej* [Pediatric and Adolescent Gynecology: A Guide for Doctors]. Moscow: Littera, 384 p. (in Russian)
7. Uvarova E.V., Grigorenko Yu.P. (2009) Principy obsledovaniya devochek-podrostkov s narusheniem ritma menstruacii na fone polikistoznyh yaichnikov [Principles of examination of adolescent girls with menstrual rhythm disturbances on the background of polycystic ovaries]. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*, no 6, pp. 23–30.
8. Uvarova E.V., Grigorenko Yu.P. (2010) Obosnovanie effektivnosti proby s gestagen sodержashchimi preparatami v algoritme obsledovaniya podrostkov s oligo- amenoreei [Substantiation of the effectiveness of a test with gestagen-containing drugs in the algorithm for examining adolescents with oligoamenorrhea]. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*, no 3, pp. 29–35.
9. Lessey, Bruce A. (2014) Endometriosis and the enigmatic question of progression. *J Endometr Pelvic Pain Disord*.
10. ACOG Committee (2018) Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent. *Obstet Gynecol*.
11. Shah D.K., Missmer S.A. (2011) Scientific investigation of Endometriosis in Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 24:18.
12. Tabaste J.L., Servaud M., Steiner E. (1984) Action de la dydrogesterone dans les troubles des regles post- pubertaires. *Rev. Fr. Gynecol. Obstet*, vol. 79 (1), pp. 19–20, 23–25.
13. National Institute for Health and Care Excellence, National Guideline Alliance (2017) Endometriosis: diagnosis and management. *NICE guideline*, no 73.
14. Sinaii N., Plumb K., Cotton L. (2008) Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extend of disease. *Fertil Steril*, 89:538.
15. Shah D.K., Missmer S.A. (2011) Scientific investigation of Endometriosis in Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 24:18–19.
16. ACOG (2010) Practice Bulletin 114. Management of endometriosis. *Obstet Gynecol*, vol. 116, pp. 223–236.
17. NCCN (2011) *Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer & Primary Peritoneal Cancer. Version 2*.
18. National Guideline Alliance, National Institute for Health and Care Excellence (2017) Endometriosis: diagnosis and management. *NICE guideline*, no 73.
19. Matalliotakis M. (2017) Endometriosis in Adolescent and Young Girls: Report on a Series of 55 Cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 30(5):568–570.
20. Grover S. (2006) Pelvic pain in the female adolescent. *Aust Fam Physician*, 35:850–3.
21. Sardoğan E. (2015) Endometriosis in teenagers. *Womens Health (Lond Engl)*, Aug 28.
22. Roger P. Smith, M.D. (2015) Managing dysmenorrhea. *Contemporary OB/GYN*.
23. Yeung Jr. P., Gupta S., Gieg S. (2017) Endometriosis in adolescents: a systematic review. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*. doi: 10.5301/je.5000264
24. De Sanctis V. (2018) A focus on the distinctions and current evidence of endometriosis in adolescents. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.023
25. Kim S.A., Kim S.J., Um M.J. (2016) Effects of dienogest for dysmenorrhea associated with endometriosis. *Gynecological Endocrinology*, suppl. 1 (32):108.
26. Jong-Wook S., Dong-Yun L., Byung-Koo Y., Doo S.C. (2017) Effects of long-term postoperative dienogest use for treatment of endometriosis on bone mineral density. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 212, 9–12.

27. Makhmudova G.M., Nazhmudinova D.K., Gafarova D.Kh., Lukmanova Iu.D. (2003) Efficacy of duphaston treatment in women with endometriosis after reconstructive surgery. *Akush Ginekol (Sofia)*, 42(4):42–6.
28. Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C. (2015) Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. *Int J Womens Health*, 7:393–401.
29. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Dyufaston®, tabletki pokrytye plenochnoj obolochkoj 10 mg ot 27.06.2019. Инструкция по медицинскому применению препарата Vizanna, tabletki 2 mg ot 12.02.2021 [Instructions for the medical use of the drug Duphaston®, 10 mg film-coated tablets dated 06.27.2019. Instructions for the medical use of the drug Visanne, 2 mg tablets dated 02.12.2021]. Available at: <https://rceth.ru/> (accessed 06.09.2021).
30. Zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii (2020) *Klinicheskie rekomendacii. Endometriozy (peresmotr kazhdye 3 goda)* [Healthcare of the Russian Federation. Clinical recommendations. Endometriosis 2020 (revised every 3 years)]. ID: KP259
31. Sukhikh G.T., Adamyan L.V., Dubrovina S.O., Baranov I.I., Bezhenar V.F., Kozachenko A.V., Radzinsky V.E., Orazov M.R., Yarmolinskaya M.I., Olofsson J.I. (2021) Prolonged cyclical and continuous regimens of dydrogesterone are effective for reducing chronic pelvic pain in women with endometriosis: results of the ORCHIDEA study. *Fertil Steril*, Aug. 28:S0015–0282(21)01793-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.07.1194. PMID: 34465452
32. Tajjama A., Zaman F. (2015) Severity of bleeding is a predictor of quality of life in women with heavy menstrual bleeding under dydrogesterone treatment in a prospective, multicentre, observational study. *Gazz Med Ital*, 174(9):391–398.
33. Podzolkova N., Tatarchuk T., Doshchanova A., Eshimbetova G., Pexman-Fieth C. (2016) Dydrogesterone treatment for menstrual-cycle regularization in routine clinical practice: a multicenter observational study. *Gynecol Endocrinol*, Mar, 32(3):246.
34. Trivedi N., Chauhan N., Vaidya V. (2016) Effectiveness and safety of dydrogesterone in regularization of menstrual cycle: a post-marketing study. *Gynecol Endocrinol*, Aug, 32(8):667–671.
35. Bezhenar V.F., Kruglov S.YU., Kuz'mina N.S., Krylova YU.S., Sergienko A.S., Abilbekova A.K., Zhemchuzhina T.Yu. (2021) Celesoobraznost' dlitel'noj gormonal'noj terapii endometrioza posle hiruricheskogo lecheniya [The expediency of long-term hormonal therapy for endometriosis after surgical treatment]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 4:134–142.
36. Dubrovina S.O., Berlim Yu.D. (2019) Medikamentoznoe lechenie boli, svyazannoj s endometriozyom [Medical treatment of pain associated with endometriosis]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2:34–40.
37. Sukhikh G.T., Adamyan L.V., Dubrovina S.O., Baranov I.I., Bezhenar V.F., Kozachenko A.V., Radzinsky V.E., Orazov M.R., Yarmolinskaya M.I., Olofsson J.I. (2021) Prolonged cyclical and continuous regimens of dydrogesterone are effective for reducing chronic pelvic pain in women with endometriosis: results of the ORCHIDEA study. *Fertil Steril*, Aug. 28:S0015–0282(21)01793-3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.07.1194. PMID: 34465452
38. Schindler A.E., Campagnoli C., Druckmann R. (2008) Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*, 61(1–2):171–180.
39. Schindler A.E. (2009) Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas*, 65 (Suppl. 1):3–11.
40. Rižner T.L., Brožič P., Doucette C. (2011) Selectivity and potency of the retroprogesterone dydrogesterone in vitro. *Steroids*, 76(6):607–615.

Подана/Submitted: 07.08.2021

Принята/Accepted: 17.09.2021

Контакты/Contacts: oxana.kudina@gmail.com