

# Довготривала терапія ендометріозу: ефективність у зменшенні болю та профілактиці рецидивів при збереженій чутливості до прогестерону

**О. О. Білодід**

*Кафедра онкології, променевої терапії, онкохірургії та паліативної допомоги Харківського національного медичного університету, Медичний центр «Молекула», м. Харків*

## Резюме

Ендометріоз є хронічним естроген-залежним захворюванням, що супроводжується тазовим болем і високим ризиком рецидивів після хірургічного лікування. Дієногест 2 мг (Савіс) забезпечує комплексну терапію на молекулярному та клінічному рівнях: пригнічує проліферацію ендометріюїдної тканини, зменшує запальні процеси, відновлює чутливість до прогестерону, контролює больовий синдром і має безпечний профіль при тривалому застосуванні. Клінічні дослідження демонструють, що тривала терапія (1–5 років) значно зменшує біль, підтримує рівень естрадіолу у межах «терапевтичного вікна», знижує частоту рецидивів ендометріом та забезпечує стабілізацію патологічного процесу. Ефективність збереження терапевтичного результату пов'язана з модифікацією співвідношення прогестеронових рецепторів В/А і впливом на молекулярні механізми прогресування захворювання. Тривала терапія дієногестом є ефективним та безпечним підходом для довготривалого контролю симптомів ендометріозу та профілактики його рецидивів.

**Ключові слова:** ендометріоз, дієногест, тривале лікування, тазовий біль, рецидив ендометріом, резистентність до прогестерону, гормональна терапія.

## LONG-TERM THERAPY OF ENDOMETRIOSIS: EFFICACY IN PAIN REDUCTION AND RECURRENCE PREVENTION WITH PRESERVED PROGESTERONE SENSITIVITY

**O. O. Bilodid**

*Department of oncology, radiation therapy, oncosurgery and palliative care of the Kharkiv National Medical University "Molekula" Medical Center, Kharkiv*

## Resume

Endometriosis is a chronic estrogen-dependent disorder associated with pelvic pain and a high risk of recurrence after surgical intervention. Dienogest 2 mg (Savis) provides comprehensive therapy at both molecular and clinical levels by inhibiting proliferation of endometriotic tissue, reducing inflammatory processes, restoring progesterone sensitivity, controlling pain, and demonstrating a favorable safety profile during long-term use. Clinical studies indicate that long-term therapy (1–5 years) significantly reduces pain, maintains estradiol levels within the "therapeutic window," decreases the recurrence rate of ovarian endometriomas, and stabilizes disease progression. The sustained therapeutic effect is associated with modulation of PR-B/PR-A receptor ratios and impact on molecular mechanisms driving disease progression. Long-term dienogest therapy represents an effective and safe strategy for durable symptom control and prevention of endometriosis recurrence.

**Key words:** Endometriosis, Dienogest, Long-term therapy, Pelvic pain, Endometrioma recurrence, Progesterone resistance, Hormonal therapy.

Ендометріоз — це хронічне мультифакторне захворювання, що поєднує гормональні, імунні та генетичні чинники. Ендометріоз характеризується доброякісним розростанням тканини, схожої на ендометрій, поза межами маткової слизової оболонки. Хоча

ендометріюїдна тканина функціонально подібна до нормального ендометрію, вона має специфічні морфологічні та молекулярні особливості, що визначають її характеристики та відрізняють від здорових тканин [Vanhie A. et al., 2016]. Клітини ендометрію, які формують

патологічні осередки, демонструють підвищену здатність до інвазії та проліферації, проникаючи у сусідні тканини без чіткої сполучнотканинної капсули, супроводжуючись порушенням апоптозу та регуляції клітинного поділу [Жук С. І., Абдулаєв В. Е., 2025]. Навіть після



видимого видалення ендометрію-їдних вогнищ під час лапароскопії можуть залишатися мікроскопічні осередки на візуально незмінній очеревині, що пояснює потенційний рецидив або повторну появу болю [Khan K. N. et al., 2013].

## Резистентність до прогестерону

Локально підвищена активність ароматаз та ферментів, що беруть участь у синтезі естрогенів (17 $\beta$ -гід-роксистероїддегідрогеназа, естроген-сульфатаза, 3 $\beta$ -гідроксистероїд-дегідрогеназа), підтримує естроген-опосередковану стимуляцію тканини [Dassen H. et al., 2007; Syrcle S. M. et al., 2011; Delvoux B. et al., 2014]. Одним із дискусійних аспектів патогенезу ендометріозу є так звана прогестеронова резистентність. Деякі пацієнтки демонструють недостатню відповідь на прогестеронову терапію, що не пов'язано з дефіцитом гормону, а радше з порушенням клітинної чутливості до його сигналу та перебігом самого ендометріозу [Bruner-Tran K. L. et al., 2002; Attia G. R. et al., 2000; Bulun S. E. et al., 2012]. Механізми, що можуть лежати в основі цього явища, включають зниження експресії прогестеронових рецепторів (особливо В), хронічне запалення, епігенетичні модифікації та дисбаланс між підтипами естрогенових рецепторів, що посилює локальну естроген-опосередковану стимуляцію [Han et al., 2015; Zhao et al., 2020; Xue et al., 2007].

У сучасній практиці велике значення приділяється відмінностям між еутопічним та ектопічним ендометрієм у чутливості до естрогенових (ЕР) і прогестеронових рецепторів (ПР). Ці відмінності визначають ефективність гормональної терапії та ризик рецидиву або прогресування захворювання. Імуногістохімія дозволяє оцінити експресію ЕР і ПР у тканинах ендометрію та ендометріюїдних гетеротопій, що дає можливість прогнозувати відповідь на гормональне лікування, включаючи комбіновані пероральні контрацептиви та прогестини.

Термін «резистентність» до прогестерону описує стан, коли пацієнтка не демонструє очікуваного терапевтичного ефекту навіть при застосуванні прогестину з доведеною ефективністю у відповідній дозі. Рівень прогестерону у сироватці жінок із ендометріозом часто не відрізняється від здорових, тоді як ектопічний ендометрій може не реагувати на гормон належним чином [Lessey V. A. et al., 1989; Bulun S. E. et al., 2006]. У «здоровому» ендометрії експресія стероїдних рецепторів циклічно змінюється протягом менструального циклу, з підвищенням у проліферативну фазу та зниженням у секреторну [Lebovic D. I. et al., 2001; Suzuki A. et al., 2010], тоді як ектопічні вогнища демонструють більш стабільну і часто знижену експресію ЕР і ПР [Calcagno A. et al., 2011].

Існує ряд практично значущих питань, які виникають при лікуванні ендометріозу і, нажаль, поки що не мають відповідей, щоб застосовувати ці рішення на практиці:

1. Як прогнозувати відповідь на прогестинову терапію у конкретної пацієнтки без проведення масштабних імуногістохімічних досліджень?
2. Чи можливо використовувати локальний профіль ПР-А/ПР-В для вибору оптимального препарату або дози?
3. Як діяти при недостатній відповіді на дієногест або комбіновані прогестини — продовжувати терапію чи змінювати стратегію?
4. Які біомаркери або стандартизовані методи допоможуть інтегрувати молекулярні дані у клінічне прийняття рішень?

Імуногістохімічне дослідження дозволяє кількісно оцінити рецепторний статус ПР і, відповідно, передбачити чутливість тканини до прогестинової терапії. Пацієнтки з високим рівнем ПР, як показано у дослідженні Flores V. et al. (2018), зазвичай демонструють кращий терапевтичний ефект, тоді як низький рівень асоціюється з відсутністю відповіді. Ці спостереження підтверджують попередні дані щодо тісного зв'язку між рецепторним статусом та ефективністю

лікування [Prentice A. et al., 1992; Burney R. O. et al., 2007; Bruner-Tran K. L. et al., 2013; Attia G. R. et al., 2000; Cakmak H. et al., 2010]. Проте широке впровадження імуногістохімії у повсякденну практику обмежене технічними і методологічними факторами. Результати можуть варіювати залежно від локалізації біоптатів, кількості досліджених вогнищ, форми ендометріозу та застосованого препарату. Проблема різної чутливості тканин з різних анатомічних ділянок однієї пацієнтки особливо актуальна для інфільтративних форм і може відображати локальні процеси фіброзу.

Проблема прогестеронової резистентності також має безпосереднє клінічне значення для розуміння генезу хронічного тазового болю (ХТБ). Останній визначається як нециклічний біль у тазовій ділянці, що триває щонайменше шість місяців і супроводжується функціональними та психосоматичними порушеннями, не пов'язаними з менструацією або вагітністю [Maskey S., 2024]. Найчастіше причинами є аденоміоз та міофасціальний синдром тазового дна, центральна сенситизація, які зазвичай поєднуються з патологією різних м'язових груп, що пояснює множинність симптомів та іррадіацію болю відповідно до анатомічних ліній іноді далеко від зони малого тазу.

Прогестерон відіграє ключову роль у регуляції функцій ендометріюїдних клітин, зокрема пригнічує синтез простагландинів, потужних медіаторів запалення та болю. У нормальних умовах він підтримує баланс, стримуючи секрецію простагландинів, що запобігає надмірним скороченням матки та виникненню інтенсивного менструального болю. При резистентності до прогестерону, що часто зустрічається при ендометріозі та вторинній дисменореї, цей гальмівний вплив втрачається [Kovács Z. et al., 2023; Szczepanska-Sadowska E. et al., 2020]. Надлишкові простагландини F2 $\alpha$  та E2 під час менструації викликають сильні скорочення міометрія, порушують кровообіг та провокують ішемію тканин, що спричиняє виражений



біль [Rao K. A. et al., 2022]. Синтез простагландинів через арахідоновий кислотний шлях регулюється прогестероном, cAMP і фосфоліпазою A2, а інгібітори циклооксигенази (ЦОГ) ефективно зменшують їх продукцію і полегшують біль [Fajrin I. et al., 2020; Smith R. P., 2018; Liu Y. et al., 2020; Li S. et al., 2020; Mohammadi M. M. et al., 2022; Chang L. et al., 2019; Garvin S. E. et al., 2023].

Отже, розуміння локальної прогестеронової резистентності має критичне практичне значення для:

- прогнозування ефективності гормональної терапії;
- індивідуального підбору тривалості та типу лікування;
- профілактики рецидиву ХТБ і вторинної дисменореї;
- інтеграції молекулярних та гістологічних даних у клінічну стратегію ведення пацієнтки.

## Терапевтичні стратегії

Для лікування ендометріозу застосовуються різні прогестини, включно з дієногестом, норетиндрону ацетатом, медроксипрогестерону ацетатом, ципротерону ацетатом, дієногестероном, імплантатами та внутрішньоматковими системами, що вивільняють левоноргестрел. Препарати можуть вводитися перорально, підшкірно, внутрішньом'язово, вагінально або внутрішньоматково, що забезпечує гнучкість вибору терапевтичного режиму залежно від клінічної ситуації. Гормональна терапія прогестинами пригнічує овуляцію, зменшує естроген-залежну проліферацію ендометріюклітин та стимулює апоптоз у чутливих вогнищах, що дозволяє контролювати симптоми та уповільнювати прогресування захворювання навіть при частковій резистентності до прогестерону.

У клінічній практиці дієногест (Савіс) часто застосовується як монотерапія та препарат першої лінії, особливо у пацієток із протипоказаннями до естроген-прогестинових комбінацій або при їх непереносимості, при легкому та

середньому перебігу захворювання без значних інфільтративних форм та ускладнень з боку інших органів [Berlanda N. et al., 2016; Morotti M. et al., 2014]. Таке застосування дозволяє ефективно контролювати больовий синдром, покращувати якість життя та запобігати прогресуванню ендометріозу.

Дієногестерон має обмежену доказову базу: окремі дослідження демонструють зменшення болю та покращення фертильності, проте відсутні порівняльні дані із сучасними прогестинами, зокрема дієногестом, а якість наявних доказів оцінюється як низька, що обмежує його клінічне застосування у пацієток із резистентністю до прогестерону [Peng C. et al., 2021].

Дієногест (Савіс) є єдиним прогестином, спеціально розробленим для лікування ендометріозу, і визнаний препаратом першої лінії у міжнародних клінічних рекомендаціях ESHRE 2022 року. Ефективність Савіс пояснюється здатністю пригнічувати проліферацію естроген-залежної ендометріюклітинної тканини, зменшувати запальні процеси та стимулювати апоптоз патологічних клітин, що забезпечує контроль симптомів і уповільнює прогресування захворювання. Савіс поєднує тривалий терапевтичний ефект, високий профіль безпеки та збереження комплаєнсу пацієток, що критично при хронічній терапії, не підвищує ризик тромботичних ускладнень і є оптимальним для тривалого застосування.

Клінічні дослідження підтверджують здатність дієногесту (Савіс) пригнічувати ріст ендометріюклітинних вогнищ, викликати їх децидуалізацію та атрофію, перешкоджати імплантації ектопічного ендометрія та блокувати ангиогенез [Andres Mde P. et al., 2015; McCormack P. L., 2010; Bizzarri N. et al., 2014]. На молекулярному рівні дієногест знижує рівень естрогену в ендометріюклітинній тканині через пригнічення активності ароматази (CYP19A1) та 17 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази типу 1 у стромальних клітинах яєчників, підвищує апоптоз ендометріюклітин та зменшує продук-

цію прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8, MCP-1), що гальмує прогресування патологічного процесу та запобігає естроген-залежному росту патологічних вогнищ [Miyashita M. et al., 2014]. Ключовим клінічним аспектом є подолання резистентності до прогестерону. Дієногест відновлює чутливість ендометріюклітинних вогнищ шляхом збільшення співвідношення ізоформ ПР-В/ПР-А, що корелює зі зниженням локальної резистентності та підвищенням ефективності гормональної дії [Hayashi A. et al., 2012]. Савіс одночасно знижує співвідношення естрогенових рецепторів  $\beta/\alpha$ , що асоційоване з менш вираженою естроген-продукуючою та запальною активністю, і модулює експресію ключових медіаторів запалення та проліферації (ароматаза, ЦОГ-2, IL-6, IL-8, MCP-1), а також факторів ангиогенезу та нейрогенезу (VEGF, NGF), що зменшує запальні процеси та підтримує контроль росту ендометріюклітинних вогнищ [Hayashi A et al., 2012; Ichioka M et al., 2015].

Дієногест (2 мг) підтримує рівень естрадіолу у межах «терапевтичного вікна» (30–50 пг/мл) відповідно до теорії порогу Барбієрі, що дозволяє пригнічувати ріст ендометріюклітинних гетеротопій без розвитку симптомів дефіциту естрогенів. При тривалому застосуванні протягом 36–60 місяців рівень естрадіолу зменшується до  $36 \pm 13$  пг/мл і  $28 \pm 12$  пг/мл відповідно, забезпечуючи стабільну ефективність без побічних ефектів [Römer T., 2018; Barbieri R. L., 1992]. Біоеквівалентність Савіс із еталонним препаратом дієногесту підтверджена у рандомізованому відкритому кросовер-дослідженні, що продемонструвало схожу фармакокінетику, переносність і профіль побічних ефектів (Randomized, open-label, 2-way crossover bioequivalence study, 2015). Савіс демонструє високу клінічну ефективність у зменшенні больового синдрому, асоційованого з ендометріозом, і стабільно контролює симптоми та розміри ендометріюклітинних вогнищ, включно з ендометріомами яєчників, що має значення для післяопераційної профілактики рецидивів [Strowitzki T et al., 2010; Muzii L et



al., 2020; Schindler AE, 2011; Sun JF et al., 2024; Ferrari F. et al., 2024]. Савіс характеризується високим терапевтичним індексом і специфічною молекулярною дією, що забезпечує безпеку та ефективність при тривалому застосуванні, включаючи випадки резистентності до інших прогестинів.

Незважаючи на доведену ефективність, у певної частини пацієнток спостерігається недостатня клінічна відповідь на терапію дієногестом [Yoshino et al., 2020; Harada et al., 2019; Lee et al., 2022]. У таких випадках важливо розрізняти класичну «резистентність до прогестерону» та «симптоматичну резистентність», яка часто зумовлена мультифакторною природою хронічного тазового болю. Біль при ендометріозі включає периферичну та центральну сенситизацію, нейропатичні механізми і запальні компоненти, що визначають клінічний перебіг і частково пояснюють недостатню відповідь на гормональну терапію [Woolf C. J., 2011; Hirota Y. et al., 2020]. Дієногест залишається ефективним препаратом першої лінії, а недостатня відповідь на лікування слугує маркером домінування нейропатичного або сенситизованого компонента хронічного тазового болю, що вимагає інтегрованого підходу до тактики ведення пацієнток [Yoshino et al., 2022; Seitz et al., 2020; Harada et al., 2016].

Савіс забезпечує комплексну терапію ендометріозу на молекулярному та клінічному рівнях, поєднуючи ефективно пригнічення проліферації ендометріюїдної тканини та запальних процесів, відновлення чутливості до прогестерону, контроль больового синдрому та безпечний тривалий профіль застосування.

Це робить препарат оптимальним для лікування як стандартних, так і складних клінічних випадків, підтверджуючи його статус препарату першої лінії. Тривале застосування дієногесту (2 мг) протягом 1–5 років вважається ефективним та безпечним методом лікування ендометріозу і профілактики його рецидивів. При цьому необхідний контроль за мінеральною щільністю кісток (МЩК) та своєчасне втручання у разі виявлення змін. Дані щодо впливу тривалої терапії на МЩК різняться: деякі дослідження фіксують незначне зниження (~1,7–2,7 %) протягом першого року, яке потім стабілізується, тоді як у інших дослідженнях суттєвих змін не виявлено навіть через 5 років [Sugimoto K. et al., 2015; Murji A. et al., 2020]. Спочатку дієногест (2 мг) був схвалений для коротших термінів терапії (до 15 місяців), але сучасні клінічні дані підтверджують безпечне і ефективне використання препарату до 5 років і довше [Ota Y. et al., 2015; Momoeda M. et al., 2018; Murji A. et al., 2020]. Клінічні дослідження показують, що значне зменшення тазового болю зберігається протягом щонайменше 24 тижнів (≈ 6 місяців) після завершення тривалої терапії. Такий ефект пояснюється не лише симптоматичним полегшенням, а й структурною регресією ендометріюїдних вогнищ під час лікування, включаючи їх атрофію та децидуалізацію [Petraglia F., Hornung D., Seitz C. et al., 2012]. Тривалість збереження терапевтичного ефекту після відміни препарату значною мірою залежить від клінічних та терапевтичних факторів. Найбільш стійке полегшення болю спостерігається при безперервному прийомі дієногесту понад 15 місяців, особливо коли терапія розпочинається відразу після хірургічного ви-

далення ендометріюїдних вогнищ та у пацієнток, які наближаються до перименопаузи. У цьому періоді природне зниження естрогенів сприяє обмеженню проліферації патологічної тканини [Chandra A. et al., 2020; Ali et al., 2024, 2025]. Така комбінація локальної регресії вогнищ і модулювання системного гормонального фону забезпечує тривалу клінічну ефективність.

Довготривале застосування дієногесту також значно знижує ризик рецидиву ендометріом яєчників. Без підтримуючої терапії після операції частота рецидивів може досягати 29 % протягом 3 років, тоді як при безперервному прийомі дієногесту 2 мг вона знижується приблизно до 2 % [Ota Y. et al., 2015]. Механістично цей ефект пов'язаний із відновленням чутливості ендометріюїдних вогнищ до прогестерону. Дієногест модулює співвідношення рецепторних ізоформ ПР-В/ПР-А, підвищуючи локальну відповідь тканин на прогестерон і зменшуючи вплив факторів, що сприяють стійкості вогнищ та рецидиву захворювання. Таким чином, тривала терапія дієногестом забезпечує не лише симптоматичне полегшення болю, а й довготривалу модифікацію активності захворювання на молекулярному та тканинному рівнях [Hayashi A. et al., 2012].

Отже, застосування дієногесту (Савіс, 2 мг) протягом 1–5 років, як після хірургічного лікування, так і у виді самостійної терапії, є ефективним підходом для контролю хронічного тазового болю, зниження частоти рецидивів та стабілізації патологічного процесу, що частково пояснюється подоланням локальної резистентності до прогестерону та впливом на ендометріюїдні вогнища.

Надійшла: 08.03.2026

## Відомості про автора

**Ольга Олександрівна Білодід** — онкогінеколог, к. мед. н., доцент кафедри онкології, променевої терапії, онкохірургії та паліативної допомоги ХНМУ, член Американської та Міжнародної асоціацій з кольпоскопії та цервікальної патології (ASCCP та IFCPC), Голова Харківського регіону з кольпоскопії та цервікальної патології УАКЦП, директор Харківського передпухлинного центру «МОЛЕКУЛА», лауреат премії «Фаворити Харкова» в номінації «Лікар року 2018».

**Адреса:** 61000, м. Харків, вул. Гоголя, 7

