

Симптомо-модифікувальна дія дієногесту у хворих із генітальним ендометріозом та проліферативними змінами молочних залоз

А. С. Луцько, А. Г. Волянська, І. З. Гладчук

Одеський національний медичний університет

Сучасні дослідження свідчать, що в різних країнах від 15 до 70% хворих із генітальним ендометріозом (ГЕ) мають супутню патологію молочної залози, що розглядається як прояв оверлап-синдрому. Така категорія пацієнток вимагає детального обстеження стану молочних залоз при виборі гормональної терапії, а також ретельнішого спостереження під час лікування. **Мета дослідження:** оцінити симптомо-модифікувальну дію дієногесту у хворих із ГЕ та проліферативними змінами молочних залоз.

Матеріали та методи. Обстежено 226 жінок репродуктивного віку із зовнішнім ГЕ. Стадіювання ендометріозу виконували за переглянутою версією класифікації American Society of Reproductive Medicine після виконання лапароскопічного втручання. Діагностику, лікування та клінічний моніторинг хворих проводили з дотриманням сучасних біоетичних вимог, а також відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я та Американського коледжу акушерів і гінекологів. Усім пацієнткам проведено ультразвукове дослідження молочних залоз. Зміни функціонального стану оцінювали за шкалою Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). Для визначення інтенсивності болювого синдрому при ГЕ застосовували анкету "Endopain". Як препарат симптомо-модифікувальної дії пацієнткам призначено дієногест по 2 мг 1 раз на добу впродовж 24 тиж. Найявність клінічних проявів ГЕ фіксували до та після лікування. **Результати.** Проліферативні зміни в тканинах молочних залоз були виявлені у 65,6% обстежених хворих із зовнішнім ГЕ. У міру прогресування стадії ендометріозу зростає вираженість проліферативних змін у молочних залозах (позитивний кореляційний зв'язок середньої сили зі стадією зовнішнього ГЕ ($r = 0,53$; $p < 0,05$)). В обраній когорті хворих призначення дієногесту по 2 мг впродовж 6 міс. призвело до зменшення інтенсивності, а в багатьох випадках – і до зникнення синдрому хронічного тазового болю та інших проявів захворювання: альгодисменореї й диспареунії.

Висновки. Дослідження підтвердило світові дані, що оверлап-синдром ГЕ та дисгормональних захворювань молочних залоз є поширеним клінічним явищем. Встановлено, що зі збільшенням стадії ендометріозу спостерігається зростання частоти патологій молочної залози. У лікуванні хворих з оверлап-синдромом ГЕ та дисгормональних захворювань молочних залоз підтверджено ефективність застосування препарату дієногест, про що свідчить регрес клінічної симптоматики ГЕ, зокрема зниження інтенсивності синдрому хронічного тазового болю. Важливо, що гормональна терапія ендометріозу продемонструвала високий профіль безпеки, тому що не тільки не провокує виникнення побічних явищ, а й також не чинить небажаного впливу на функціональний стан молочних залоз.

Ключові слова: ендометріоз, доброякісне захворювання молочної залози, проліферативні зміни, оверлап-синдром, дієногест, синдром хронічного тазового болю, альгодисменорея, диспареунія.

The symptom-modifying effect of dienogest in patients with genital endometriosis who have proliferative changes in the mammary glands

A. S. Lunko, A. G. Volyanska, I. Z. Gladchuk

Modern studies show that in different countries 15–70% of patients with genital endometriosis (GE) have concomitant breast pathology, which is considered a manifestation of overlap syndrome. This category of patients requires a detailed examination of the mammary glands when choosing hormonal therapy, as well as more careful observation during treatment.

The objective: to assess the symptom-modifying effect of dienogest in patients with GE who have proliferative changes in the mammary glands.

Materials and methods. 226 women of reproductive age with GE were examined. Staging of endometriosis was performed according to the revised version of the American Society of Reproductive Medicine classification after laparoscopic intervention. Diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients were carried out in compliance with modern bioethical requirements, as well as in accordance with the recommendations of the World Health Organization and the American College of Obstetricians and Gynecologists. All patients had ultrasound examination of the mammary glands. Changes in functional status were assessed using the Breast imaging reporting and data system (BI-RADS) scale. Endopain questionnaire was used to determine the intensity of pain syndrome in GE. As a symptom-modifying drug, patients were prescribed dienogest 2 mg once a day for 24 weeks. The presence of clinical manifestations of GE was determined before and after treatment.

Results. Proliferative changes in the tissues of the mammary gland were detected in 65.6% of the examined patients with GE. As the stage of endometriosis progresses, the severity of proliferative changes in the mammary glands increases (positive correlation of medium strength with the stage of external GE was found, $r = 0.53$; $p < 0.05$). In the selected cohort of patients, the use of dienogest 2 mg for 6 months led to a decrease in the intensity, and in many cases to the disappearance of chronic pelvic pain syndrome and other manifestations of the disease: algodysmenorrhea and dyspareunia.

Conclusions. The study confirmed the world data that the overlap syndrome of GE and dyshormonal breast diseases is a common clinical phenomenon. It has been established that with increasing stage of endometriosis, there is an increase in the breast pathologies frequency. In the treatment of patients with overlap syndrome of GE and dyshormonal breast diseases, the effectiveness of dienogest has been confirmed, as evidenced by the regression of clinical symptoms of GE, in particular, a decrease in the intensity of chronic pelvic pain syndrome. It is important that hormonal therapy for endometriosis has demonstrated a high safety profile, because it not only does not provoke the occurrence of side effects, but also does not have an undesirable effect on the functional state of the mammary glands.

Keywords: endometriosis, benign breast disease, proliferative changes, overlap syndrome, dienogest, chronic pelvic pain syndrome, algodysmenorrhea, dyspareunia.

Ендометріоз – це доброякісне розростання тканини, подібної до ендометрія за морфологічними й функціональними властивостями, але за межами нормально розташованого ендометрія [1, 2]. Ендометріоз також називають хронічним захворюванням, яке характеризується наявністю ендометрій-подібного епітелію та/або стромі поза ендометрієм і міометрієм, зазвичай із супутнім запальним процесом [3].

Генітальний ендометріоз (ГЕ) залишається актуальним і поширеним захворюванням, що зустрічається в 0,5–5% фертильних жінок і у 25–40% жінок із безпліддям [3, 4]. У структурі гінекологічної захворюваності ГЕ міцно займає третє місце після запальних захворювань і міоми матки, що призводить до значних репродуктивних розладів, постійного больового синдрому, безпліддя, порушення функції суміжних органів та інвалідності у тяжких випадках [5, 6]. Також слід зазначити, що ендометріоз чинить суттєвий вплив на якість життя хворих, адже є джерелом виснажливого синдрому хронічного тазового болю (СХТБ), призводить до депресії, тривожності й порушень сну [7–9].

Основною патологічною зміною при ендометріозі є не проліферація епітеліальних клітин, а збільшення запалення та виживання клітин у результаті порушень у каскадах апоптозу або зниження диференціації [2, 10, 11]. Позаматковий аномальний ендометрій, як і нормальний, може прилипати й імплантуватися в очеревину, а потім рясно розростатися, що також може призвести до інвазії навколишніх органів, як-от сечового міхура і прямої кишки. Крім того, аномальний ендометрій демонструє велику здатність захищати себе від руйнування імунною системою [12]. Попри доброякісність, ендометріоз демонструє активність, притаманну злоякісним пухлинам [2, 13–15]. Свого часу на подібну до ракових клітин агресивну біологічну поведінку ектопічних клітин ендометрія звернули увагу дослідники, назвавши ендометріоз «доброякісним метастатичним захворюванням» [16].

За даними деяких авторів, 15–50% хворих із ГЕ мають супутню патологію молочної залози [17–20]. Ця категорія пацієнток вимагає детального обстеження стану молочних залоз при виборі гормональної терапії, а також більш ретельного спостереження під час лікування. Підвищений ризик проліферативного доброякісного захворювання молочної залози (ДЗМЗ) у жінок з ендометріозом має місце серед пацієнток із безпліддям [17, 18, 20].

Нещодавні дослідження виявили підвищений рівень стероїдних гормонів, зокрема ендогенних естрогенів, серед жінок із ДЗМЗ порівняно зі здоровими контрольними групами [19, 21, 22]. Таким чином, патогенез ендометріозу і ДЗМЗ має спільну гормональну етіологію. Ба більше, серед різних органів-мішеней репродуктивної системи, в яких розвиваються естроген-залежні гіпер-

пластичні процеси, молочні залози уражаються найчастіше (до 60–80%) і, як правило, першими маніфестують про ці розлади, що пов'язано з анатомо-фізіологічними особливостями їхньої будови, які характеризуються переважанням у структурі залозистого компонента [23, 24].

Раніше, у разі поєднання в одного пацієнта двох або більше захворювань, традиційно використовували термін «коморбідність», натомість на сучасному етапі все частіше набуває актуальності новий термін – «оверлап-синдром» [25–27]. Оверлап-синдром ГЕ та ДЗМЗ становить інтерес як коморбідний стан, що має різні передумови, певні особливості клінічного перебігу та потребує зваженого диференційованого підходу під час призначення лікування [28–31].

Мета дослідження: оцінити симптомо-модифікувальну дію дієногесту у хворих із ГЕ, які мають проліферативні зміни молочних залоз.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на базі Центру ендометріозу багатопрофільного медичного центру Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) впродовж 2023–2025 рр. Обстежено 226 жінок репродуктивного віку із зовнішнім ГЕ, середній вік обстежених пацієнток становив $33,4 \pm 1,2$ року. Діагностику, лікування та клінічний моніторинг хворих проводили з дотриманням сучасних біоетичних вимог, а також відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я та Американського коледжу акушерів і гінекологів. Проведення дослідження затверджено Комісією з питань біоетики ОНМедУ (протокол засідання № 3 від 07.02.2023 р.), згідно з її Положенням (наказ від 28.12.2021 р., № 710).

Під час звернення хворі скаржилися на больовий синдром різної інтенсивності – у 226 (100%) випадках, безпліддя – у 113 (50%) випадках. У всіх жінок, які відзначали скарги на стійкий больовий синдром у тазу, під час лапароскопії був підтверджений діагноз зовнішнього ГЕ. До проведення лапароскопічної верифікації пацієнтки не приймали гормональну терапію.

Під час проведення ультразвукового дослідження (УЗД) молочної залози зміни функціонального стану оцінювали за шкалою Breast imaging reporting and data system (BI-RADS) [32]. Стадіювання ендометріозу виконували за переглянутою версією класифікації American Society of Reproductive Medicine (ASRM-r) [33]. Як препарат симптомо-модифікувальної дії призначали дієногест перорально по 2 мг 1 раз на добу впродовж 24 тиж. [34], його ефективність оцінювали після закінчення лікування – через 6 міс. Для визначення інтенсивності больового синдрому при ГЕ застосовували анкету “Endorain” [35], питання якої були адапто-

вані українською мовою і вперше подані в публікації українських авторів [7].

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програми МедСтат (Україна), використовували метод оцінювання достовірності результатів за t-критерієм Стьюдента [36]. Для оцінювання зв'язку між порядковими ознаками застосовували кореляційний аналіз за Спірменом (рангову кореляцію, r). Різницю між досліджуваними величинами вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час обстеження пацієнтки скаржилися на збільшення об'єму молочної залози у 45 (19,9%) випадках, мастодінію – у 37 (16,4%), масталгію – у 22 (9,7%) випадках. Також 90 (39,8%) хворих відзначали скарги на періодичне виникнення дискомфорту та болю у молочних залозах.

При проведенні УЗД молочної залози у 148 (65,5%) пацієнток були діагностовані доброякісні зміни молочної залози, які оцінювали за шкалою BI-RADS. З них у 44 (29,7%) хворих діагностовано доброякісні зміни, що відповідали віку (BI-RADS I); у 74 (50,0%) пацієнток – доброякісні зміни, що не потребують додаткового обстеження (BI-RADS II); у 30 (20,3%) обстежених жінок – доброякісні новоутворення, що не змінюються впродовж періоду спостереження (BI-RADS III) (рис. 1).

У ході проведення дослідження встановлено, що загальною із 226 жінок I стадія ендометріозу діагностована у 40 (17,7%) пацієнток, II стадія – у 80 (35,4%), III стадія – у 80 (35,4%), IV стадія – у 26 (11,5%) пацієнток.

Слід зазначити, що стадію захворювання визначали під час діагностично-лікувальної лапароскопії, показаннями до якої були ендометріодні кісти у 29 (12,8%) хворих, глибокий інфільтративний ендометріоз – у 33 (14,6%) або його поєднання із СХТБ – у 125 (55,3%) хворих, спайкові процеси – у 39 (17,3%) хворих. Опитування хворих показало, що захворювання тривало до 1 року у 26 (11,5%) пацієнток, від 1 до 3 років – у 99 (43,8%), понад 3 роки – у 101 (44,7%) пацієнтки. Також у 39 (17,3%) жінок в анамнезі відзначали 1 пологи, у 19 (8,4%) – 2 пологів, у 168 (74,3%) пацієнток не було пологів.

Примітно, що в когорті із 78 жінок, в яких не було виявлено проліферативних змін у молочній залозі, I стадія ендометріозу діагностована у 14 (18,0%) пацієнток, II стадія – у 33 (42,3%), III стадія – у 21 (26,9%),

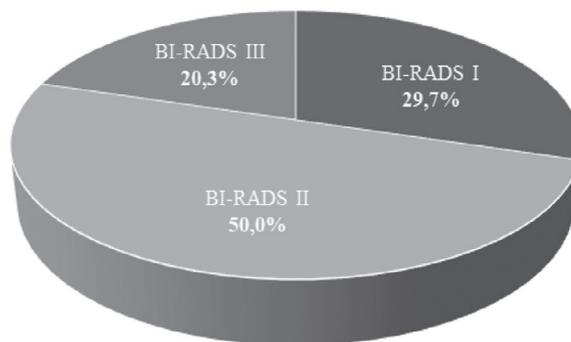


Рис. 1. Розподіл хворих залежно від функціонального стану молочних залоз за шкалою BI-RADS, n = 148

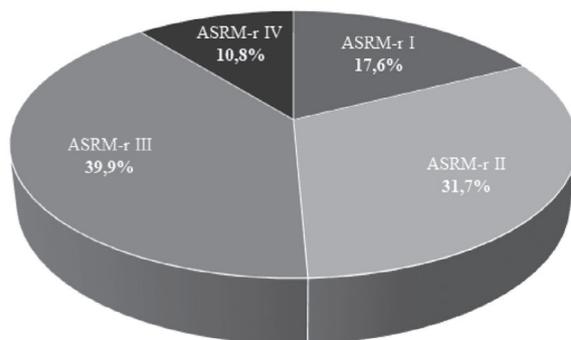


Рис. 2. Розподіл хворих із проліферативними змінами молочної залози залежно від стадії ендометріозу за класифікацією ASRM-r, n = 148

IV стадія – у 10 (12,8%) хворих, тобто переважала II стадія захворювання. Своєю чергою, зі 148 жінок із проліферативними змінами молочної залози I стадія ендометріозу була наявна у 26 (17,6%) пацієнток, II стадія – у 47 (31,7%), III стадія – у 59 (39,9%), IV стадія – у 16 (10,8%) пацієнток (рис. 2).

Слід відзначити, що під час проведення первинного обстеження хворих із ГЕ, в яких згодом виявили ДЗМЗ, скарги на характерний больовий синдром у нижній ділянці живота відзначала 141 (95,3%) пацієнтка (у тому числі сильний біль – у 13 (8,8%) осіб), альгодисменореєю було зафіксовано у 124 (90,5%) жінок, на диспареунію скаржилася 81 (54,7%) пацієнтка. Безпліддя діагностовано у 74 (50%) жінок. Клінічні прояви ендометріозу, зафіксовані у хворих до та після лікування, наведені в таблиці.

Клінічні прояви ендометріозу, зафіксовані у пацієнток до та після лікування, n = 148

Клінічні прояви ГЕ	Суб'єктивна оцінка хворими	До лікування, абс. (%)	Після лікування, абс. (%)
СХТБ	Сильний	13 (8,8)	4 (2,7)*
	Помірний	38 (25,7)	8 (5,4)*
	Слабкий	90 (60,8)	31 (20,9)*
Альгодисменорея	Циклічно	76 (51,4)	9 (6,0)*
	Нерегулярно	58 (39,2)	7 (4,7)*
Диспареунія	Під час кожного статевого акту	30 (20,9)	13 (8,8)*
	Час від часу	51 (34,5)	16 (10,8)*

Примітки: * – результати вірогідні порівняно з показниками до лікування, $p < 0,05$; СХТБ – синдром хронічного тазового болю.

Як видно з таблиці, після проведення терапії дієногестом спостерігався помітний регрес клінічної симптоматики ГЕ: зменшення інтенсивності хронічного тазового болю, зниження частоти проявів альгодисменореї та диспареунії. Наприклад, якщо до лікування сильний біль відчували 13 (8,8%) пацієнток, помірний – 38 (25,7%), то після лікування – 4 (2,7%) та 8 (5,4%) жінок відповідно. Водночас до лікування альгодисменореєю циклічного характеру відзначали 76 (51,4%) пацієнток, після лікування – 9 (6,0%), диспареунію під час кожного статевого акту – 30 (20,9%) пацієнток, після лікування – 13 (8,8%). При цьому в жодній з пацієнток не зафіксовано побічних явищ унаслідок приймання препарату.

Результати проведеного дослідження показали, що в обстеженій когорті хворих із ГЕ ДЗМЗ зустрічається у 65,5%. При цьому в міру прогресування стадії ендометріозу зростає вираженість проліферативних змін у молочних залозах (позитивний кореляційний зв'язок середньої сили зі стадією зовнішнього ГЕ ($r = 0,53$; $p < 0,05$)) (рис. 3).

Ми встановили, що зі збільшенням стадії ендометріозу (від I до IV) спостерігається зростання частоти патологій молочної залози. Найвища частота патологій (54,9%) зареєстрована у 124 пацієнток зі стадіями ендометріозу за ASRM III–IV. Найнижча частота патологій (18,6%) спостерігалася у 42 пацієнток із легкими стадіями ендометріозу (ASRM 0–I). Графік демонструє чітку позитивну кореляцію між тяжкістю ендометріозу (за системою ASRM) та ризиком виникнення патологій молочної залози. Це підтверджує, що пацієнтки з тяжкими стадіями ендометріозу потребують уважнішого скринінгу молочних залоз для раннього виявлення патологій.

Також варто відзначити, що результати лікування хворих із переохресним синдромом ГЕ та ДЗМЗ показали ефективність і безпечність застосування дієногесту як препарату симптомомодифікувальної дії, про що свідчить виражений регрес симптоматики основного захворювання.

Результати нашого дослідження підтверджують висновки інших авторів (С. Gianni та співавт., 2025; J. Lee, H. J. Park, K. W. Yi, 2023), що в процесі клінічного моніторингу хворих із ГЕ необхідно обов'язково звертати увагу на стан молочних залоз. Хворі з ГЕ можуть бути віднесені до групи високого ризику розвитку дисгормональної патології молочних залоз, адже в пацієнток з ендометріозом захворювання молочних залоз виявляються приблизно у 50–70% випадків, про що свідчать публікації останніх років [29, 37, 38].

Висока чутливість структур молочних залоз до гормональних чинників, циклічний характер змін у системі регуляції статеві сфери та динамічна нестабільність морфофункціонального стану залоз визначають схильність останніх до розвитку в них різних патологічних дисгормональних змін [39, 40]. Це посилюється несприятливим впливом на репродуктивну систему як генітальної, так і екстрагенітальної патології, впливом психоемоційного статусу жінки й залежністю від її сексуального комфорту [41, 42].

Результати досліджень (L. S. Voogers і співавт., 2025; E. Greygoose і співавт., 2025; Y. Zang і співавт., 2022) пока-

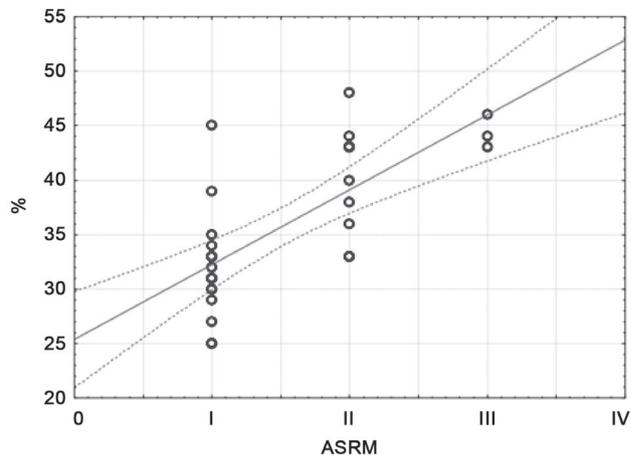


Рис. 3. Залежність між стадією ендометріозу та частотою виникнення патологій молочної залози

Примітки: вісь Y (вертикальна) відображає частоту виникнення патологій молочної залози, діапазон значень 0–55%; вісь X (горизонтальна) демонструє стадії ендометріозу за системою ASRM, діапазон значень від 0 до IV (де 0 – відсутність ендометріозу, а IV – найтяжча стадія).

зали, що основна причина виникнення дисгормональних захворювань молочних залоз полягає в порушенні балансу естрогенів і прогестерону в організмі жінки, у результаті якого розвивається відносна гіперестрогенія [43–45].

Роль гіперестрогенії у формуванні гормонозалежних захворювань молочних залоз підтверджується як експериментальними даними про здатність естрогенів викликати проліферацію епітелію альвеол проток і посилювати активність фібробластів сполучної тканини молочної залози, так і численними клінічними спостереженнями про наявність мастопатії в жінок із дисфункціональними матковими кровотечами, ановуляторним безпліддям, міомою матки, ендометріозом, тобто в разі патології, для якої характерне зниження рівня прогестерону й гіперестрогенія [20, 21, 43].

В окремих дослідженнях (Y. Zang і співавт., 2022; R. Kikuno і співавт., 2025) встановлено, що прогестерондефіцитні стани різного генезу зумовлюють запуск локальних механізмів розвитку гіперпластичних процесів у тканині молочної залози, натомість прогестерон здатний обмежувати дію естрогенів на тканину молочної залози [44, 45]. Адже епітелій молочних проток містить фермент 17 β -гідроксистероїд-дегідрогеназу-2, що переводить більш активний естроген (естрадіол) у менш активний – естрон. Регулює активність цього ферменту прогестерон. У такий спосіб, разом зі здатністю прогестерону знижувати експресію рецепторів естрогенів, прогестерон зменшує локальний рівень активних естрогенів, обмежуючи тим самим стимуляцію проліферації тканин молочної залози [45].

Наразі варіанти медикаментозного лікування ендометріозу включають прогестини, пероральні контрацептиви, агоністи гонадотропін-релізінг-гормону, внутрішньоматкові спіралі, що вивільняють гормони, та підшкірні імплантати. Серед них прогестини стали одним із найважливіших варіантів у всьому світі [12, 29, 46].

Дієногест – це прогестин IV покоління, який є перорально активним і демонструє високоселективне зв'язування з рецептором прогестерону [46] та отримав

схвалення для лікування ендометріозу в багатьох країнах [47]. Дієногест помірно пригнічує секрецію гонадотропнів, що призводить до зниження ендогенного вироблення естрадіолу і, як наслідок, індукує децидуалізацію ектопічного ендометрія з подальшою атрофією [48].

Також наведені нами дані доповнюють здобутки інших дослідників [46–48], що свідчать про ефективність перорального призначення 2 мг дієногесту щодня впродовж 6 міс. для досягнення успіху в зменшенні інтенсивності СХТБ, зниженні частоти виникнення альгодисменореї та диспареунії у хворих із ГЕ і ДЗМЗ. Варто відзначити, що в рамках нашого дослідження приймання пацієнтками прогестину IV покоління впродовж 24 тиж., стимулюючи регрес клінічної симптоматики ГЕ, одночасно не чинило значущого впливу на молочні залози.

ВИСНОВКИ

1. Наше дослідження підтвердило світові дані, що оверлап-синдром ГЕ та ДЗМЗ є поширеним клінічним явищем. Проведений аналіз 226 історій хвороб пацієнток із ГЕ показав наявність ДЗМЗ у 65,5% обстежених хворих.

2. Доведено, що існує позитивний кореляційний зв'язок середньої сили між стадією зовнішнього ГЕ та вираженістю проліферативних змін у молочній залозі ($r = 0,53$; $p < 0,05$). Встановлено, що зі збільшенням стадії ендометріозу (від I до IV) спостерігається зростання частоти патологій молочної залози. Найвищу частоту патологій (54,9%) зареєстровано у 124 пацієнток зі стадіями ендометріозу ASRM III–IV. Найнижча частота патологій (18,6%) спостерігалася у 42 пацієнток із легкими стадіями ендометріозу (ASRM 0–I).

3. Підтверджено ефективність застосування препарату дієногест у хворих із пережесним синдромом ГЕ та ДЗМЗ, про що свідчить регрес клінічної симптоматики ГЕ, зокрема зниження інтенсивності або усунення СХТБ, зменшення частоти виникнення альгодисменореї та диспареунії. Водночас слід зазначити, що вживання прогестину IV покоління впродовж 24 тиж. не чинило значущого впливу на молочні залози.

4. Важливо, що гормональна терапія ендометріозу продемонструвала високий профіль безпеки, оскільки не тільки не провокує виникнення побічних явищ, а й також не чинить небажаного впливу на функціональний стан молочних залоз.

Відомості про авторів

Луцько Анастасія Сергіївна – Одеський національний медичний університет; тел.: (097) 447-18-30. *E-mail:* anastasiyalunko7@gmail.com

ORCID: 0009-0009-8440-5796

Волянська Алла Георгіївна – Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 701-32-14. *E-mail:* volyanska@i.ua

ORCID: 0000-0003-4572-3141

Гладчук Ігор Зіновійович – Одеський національний медичний університет; тел.: (067) 654-70-00. *E-mail:* igor.gladchuk@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2926-4125

Information about the authors

Lunko Anastasia S. – Odesa National Medical University; tel.: (097) 447-18-30. *E-mail:* anastasiyalunko7@gmail.com

ORCID: 0009-0009-8440-5796

Volyanska Alla G. – Odesa National Medical University; tel.: (067) 701-32-14. *E-mail:* volyanska@i.ua

ORCID: 0000-0003-4572-3141

Gladchuk Igor Z. – Odesa National Medical University; tel.: (067) 654-70-00. *E-mail:* igor.gladchuk@gmail.com

ORCID: 0000-0003-2926-4125

ПОСИЛАННЯ

- Zaporozhan VM, Gladchuk IZ, Rozhkovska NM, Haidarzi KD. Deep endometriosis. Review of current recommendations and own data. *Coll Sci Works Assoc Obst Gynecol Ukr.* 2022;50(2):26-36.
- Hawkins SS. Barriers to diagnosis and innovations in care for endometriosis. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2025;54(2):151-63. doi: 10.1016/j.jogn.2025.01.002.
- Marichereda VG, Volyanska AG. Clinical analysis of patients with adhesive process associated with external genital endometriosis. *Odes'kij Medichnij Zhurnal.* 2018;166(2):29-34.
- Mustard C, Snell K, Lee KM, Pike C, Bhogal S, Horne A, et al. Predicting pain reduction following laparoscopic surgery for endometriosis: A retrospective cohort study using UK national and research databases. *BMJ Open.* 2025;15(8):e099374. doi: 10.1136/bmjopen-2025-099374.
- Endometriosis: Diagnosis and management NICE guideline [NG73]: Guideline NICE. *Reprod Health Woman.* 2025;(1):50-6. doi: 10.30841/2708-8731.1.2025.323714.
- Crump J, Suker A, White L. Endometriosis: A review of recent evidence and guidelines. *Aust J Gen Pract.* 2024;53(1-2):11-8. doi: 10.31128/AJGP/04-23-6805.
- Lunko T, Chayka H, Konovalenko S, Lunko A. Quality of life of endometriosis patients: Focus on pain syndrome and neurological disorders. *Int Neurol J.* 2025;21(2):130-8. doi: 10.22141/2224-0713.21.2.2025.1162.
- Kupec T, Kennes LN, Senger R, Meyer-Wilmes P, Najjari L, Stickeler E, et al. The multifactorial burden of endometriosis: Predictors of quality of life. *J Clin Med.* 2025;14(2):323. doi: 10.3390/jcm14020323.
- Breton Z, Stern E, Pinault M, Lhuillery D, Petit E, Panel P, et al. A digital program for daily life management with endometriosis: pilot cohort study on symptoms and quality of life among participants. *JMIR Form Res.* 2025;9:e58262. doi: 10.2196/58262.
- Wilson TR, Kasper S, Burns KA. An emerging role for neutrophils in the pathogenesis of endometriosis. *npj Womens Health.* 2025;(3):9. doi: 10.1038/s44294-025-00059-x.
- Zakharenko N, Tatskiy O, Konovalenko S. Prospects for the treatment of endometriosis: The effect of immune peptides on the reactivation of immune surveillance over ectopic endometrial cells. *J Gynecol Obstet.* 2020;8(5):148-53. doi: 10.11648/j.go.20200805.14.
- Chen Y, Waseem S, Luo L. Advances in the diagnosis and management of endometriosis: A comprehensive review. *Pathol Res Pract.* 2025;266:155813. doi: 10.1016/j.prp.2025.155813.
- Hablase R, Kyrou I, Randeve H, Karteris E, Chatterjee J. The "Road" to malignant transformation from endometriosis to Endometriosis-Associated Ovarian Cancers (EAOs): An mTOR-Centred Review. *Cancers (Basel).* 2024;16(11):2160. doi: 10.3390/cancers16112160.
- Lunko T, Lytyynen O, Lunko A, Konovalenko S, Khmel A. Breast cancer is a threatening scenario resulting from the development of endometriosis and benign breast disease overlap syndrome: Literature review. *Int J Endocr (Ukraine).* 2025;21(2):206-14. doi: 10.22141/2224-0721.21.2.2025.1520.

15. Liu S, Li X, Gu Z, Wu J, Jia S, Shi J, et al. Single-cell and spatial transcriptomic profiling revealed niche interactions sustaining growth of endometriotic lesions. *Cell Genom.* 2025;5(1):100737. doi: 10.1016/j.xgen.2024.100737.
16. Borghese B, Mondon F, Noël JC, Fayt I, Mignot TM, Vaiman D, et al. Gene expression profile for ectopic versus eutopic endometrium provides new insights into endometriosis oncogenic potential. *Mol Endocrinol.* 2008;22(11):2557-62. doi: 10.1210/me.2008-0322.
17. Farland LV, Tamimi RM, Eliassen AH, Spiegelman D, Collins LC, Schnitt SJ, et al. A prospective study of endometriosis and risk of benign breast disease. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;159(3):545-52. doi: 10.1007/s10549-016-3957-y.
18. Trabert B, Sherman ME, Kannan N, Stanczyk FZ. Progesterone and breast cancer. *Endocr Rev.* 2020;41(2):320-44. doi: 10.1210/endo/rev/bnz001.
19. Shao C, Lou P, Liu R, Bi X, Li G, Yang X, et al. Hormone-responsive BMP signaling expands myoepithelial cell lineages and prevents alveolar precocity in mammary gland. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:691050. doi: 10.3389/fcell.2021.691050.
20. Yang J, Li PT, Xi SY. Unraveling the interrelationship between breast cancer and endometriosis based on multi-omics analysis. *Discov Oncol.* 2025;16(1):1088. doi: 10.1007/s12672-025-02887-4.
21. Huang KJ, Li YX, Wu CJ, Chang WC, Wei LH, Sheu BC. Effects of dienogest on breasts of women of reproductive age and women in menopausal transition: A cohort study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023;162(3):1114-16. doi: 10.1002/ijgo.14930.
22. Lee JH, Song JY, Yi KW, Lee SR, Lee DY, Shin JH, et al. Effectiveness of dienogest for treatment of recurrent endometriosis: Multicenter data. *Reprod Sci.* 2018;25(10):1515-22. doi: 10.1177/1933719118779733.
23. Al-Shami K, Awadi S, Khamees A, Alsheikh AM, Al-Sharif S, Ala' Bereshy R, et al. Estrogens and the risk of breast cancer: A narrative review of literature. *Heliyon.* 2023;9(9):e20224. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20224.
24. Miziak P, Baran M, Blaszczak E, Przybyszewska-Podstawka A, Kalafut J, Smok-Kalwat J, et al. Estrogen receptor signaling in breast cancer. *Cancers (Basel).* 2023;15(19):4689. doi: 10.3390/cancers15194689.
25. Drobotun OV, Kolotilov NN, Konovalenko VF, Konovalenko SV, Ternovy NN. Comorbidity in oncology: Modern challenges and the search for ways to solve the problem. *Clin Prev Med.* 2024;(3):132-41. doi: 10.31612/2616-4868.3.2024.16.
26. Litus O, Bisyuk Y, Konovalenko L, Litus V, DuBuske L. Efficacy of house dust mite immunotherapy in patients with atopic and contact dermatitis overlap syndrome. In: 2022 Annual Scientific Meeting of the American College of Allergy, Asthma and Immunology: Oral and Poster Abstracts. 2022 Nov 10-14; Louisville. 2022;(5):7-8. doi: 10.1016/j.anai.2022.08.530.
27. Konovalenko L, Litus O, Konovalenko S. The phenomenon of neurological components prevalence in influencing the quality of life of patients with the atopic dermatitis and allergic contact dermatitis overlap syndrome in modern realities. *Int Neurol J.* 2025;20(8):422-6. doi: 10.22141/2224-0713.20.8.2024.1125.
28. Gremke N, Griewing S, Göhring J, Isselhard A, Wagner U, Kostev K, et al. Is there an association between endometriosis and subsequent breast cancer? A retrospective cohort study from Germany. *Breast Cancer Res Treat.* 2024;204(2):359-65. doi: 10.1007/s10549-023-07211-8.
29. Gianni C, Farolfi A, Pallechi M, Ibarburu GH, Rusconi F, Gentili N, et al. Hormonal therapy in endometriosis and breast cancer risk: A propensity score-matched real-world analysis. *Inter J Gynecol Cancer.* 2025;35(2):101267.
30. McGrath IM; International Endometriosis Genetics Consortium; Montgomery GW, Mortlock S. Genomic characterisation of the overlap of endometriosis with 76 comorbidities identifies pleiotropic and causal mechanisms underlying disease risk. *Hum Genet.* 2023;142(9):1345-60. doi: 10.1007/s00439-023-02582-w.
31. Vanni G, Selntigia A, Marsella VE, Russo C, Pellicciaro M, Materazzo M, et al. Breast cancer in patients with previous endometriosis showed low aggressive subtype. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(4):625. doi: 10.3390/medicina60040625.
32. Nguyen DL, Myers KS, Oluyemi E, Mullen LA, Panigrahi B, Rossi J, et al. BI-RADS 3 assessment on MRI: A lesion-based review for breast radiologists. *J Breast Imaging.* 2022;4(5):460-73. doi: 10.1093/jbi/wbac032.
33. Lee SY, Koo YJ, Lee DH. Classification of endometriosis. *Yeungnam Univ J Med.* 2021;38(1):10-8. doi: 10.12701/yujm.2020.00444.
34. Dubenko O, Flaksemberh M, Dubchak A. Optimization of diagnostic hyperplastic processes in the hormone-sensitive organs (uterus, breast) during reproductive function rehabilitation. *Reprod Health Woman.* 2021;(6):27-31. doi: 10.30841/2708-8731.6.2021.244373.
35. Puchar A, Panel P, Oppenheimer A, Du Cheyron J, Fritel X, Fauconnier A. The ENDOPAIN 4D questionnaire: A new validated tool for assessing pain in endometriosis. *J Clin Med.* 2021;10(15):3216. doi: 10.3390/jcm10153216.
36. Bensen WP, Pieracci FM, Ho VP. Basic introduction to statistics in medicine, part 1: Describing data. *Surg Infect (Larchmt).* 2021;22(6):590-6. doi: 10.1089/sur.2020.429.
37. Lee J, Park HJ, Yi KW. Dienogest in endometriosis treatment: A narrative literature review. *Clin Exp Reprod Med.* 2023;50(4):223-29. doi: 10.5653/cerm.2023.06128.
38. Pakhareno L, Basiuha I, Zhurakivskiy V, Lasytchuk O, Kurtash N. The importance of the genital tract microflora in the endometriosis development. *Reprod Health Woman.* 2023;(2):21-5. doi: 10.30841/2708-8731.2.2023.278155.
39. Tolstanova G, Lubkovska O, Gladenko S. Peculiarities of the course of genital endometriosis and its recurrence in women of reproductive age. *Reprod Health Woman.* 2023;(2):38-42. doi: 10.30841/2708-8731.2.2023.278279.
40. Kravchenko E. Features of the pathogenesis and treatment of dishormonal breast dysplasia in women of early reproductive age. *Reprod Health Woman.* 2021;(5):34-7.
41. Zavizion V. Fibrocystic changes of the mammary glands: Interpretation of the diagnosis, issues of diagnosis and treatment (Literature review). *Reprod Health Woman.* 2024;(2):96-102. doi: 10.30841/2708-8731.2.2024.304668.
42. Ye J, Peng H, Huang X, Qi X. The association between endometriosis and risk of endometrial cancer and breast cancer: A meta-analysis. *BMC Womens Health.* 2022;22(1):455. doi: 10.1186/s12905-022-02028-x.
43. Boogers LS, Brüggewirth HT, Wolffenbuttel KP, Hersmus R, Bryce J, Ahmed SF, et al. Gonadal function and pathology in 17beta-HSD 3 and 5alpha-reductase deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2025;192(1):34-45. doi: 10.1093/ejendo/ivae154.
44. Greygoose E, Metharom P, Kula H, Seckin TK, Seckin TA, Ayhan A, et al. The Estrogen-immune interface in endometriosis. *Cells.* 2025;14(1):58. doi: 10.3390/cells14010058.
45. Zang Y, Li H, Liu S, Zhao R, Zhang K, Zang Y, et al. The roles and clinical applications of interleukins in endometrial carcinoma. *Front Oncol.* 2022;12:1001693. doi: 10.3389/fonc.2022.1001693.
46. Dick A, Matok I, Gutman-Ido E, Lessans N, Dior UP. GnRH analogues and dienogest for second line treatment of endometriosis-associated pain: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2025;312:114093. doi: 10.1016/j.ejogrb.2025.114093.
47. Kikuno K, Asada R, Ishihara T, Bomoto Y, Murase S, Ueda Y, et al. Evaluating the efficacy and safety of 48-week low-dose dienogest administration in patients with dysmenorrhea caused by endometriosis: Protocol for a randomized, open-label, parallel-group trial. *JMIR Res Protoc.* 2025;14:e66246. doi: 10.2196/66246.
48. Tan AWM, Ho XY, Lee JCS. Deeply Infiltrating Endometriosis (DIE) no more: Dienogest as a game changer in rectovaginal endometriosis. *Cureus.* 2025;17(6):e85165. doi: 10.7759/cureus.85165.

Стаття надійшла до редакції 21.11.2025. – Дата першого рішення 26.11.2025. – Стаття подана до друку 02.01.2026