

Патогенез и патогенетическая терапия тазовой боли, обусловленной инфильтративным эндометриозом

М.Р.Оразов^{1✉}, В.Е.Радзинский¹, Л.М.Михалева², М.Б.Хамошина¹, Д.Г.Арютин¹, М.А.Бекулова¹

¹РУДН, Москва, Российская Федерация

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Российская Федерация

✉ул. Миклухо-Маклая, д. 6, РУДН, г. Москва, Российская Федерация, 117198. omekan@mail.ru

Резюме

Распространенность эндометриоза растет, принимая масштабы эпидемии. Заболевание манифестирует такими симптомами, как тазовая боль, диспареуния, дизурия, дисхезия и дисменорея. Эндометриоз накладывает суровый отпечаток на социальную жизнь и психологическое состояние женского населения. Актуальность борьбы с этой болезнью-загадкой обусловлена не только медицинской и научной необходимостью, но и социальной, и экономической значимостью проблемы. В данной статье рассмотрена эффективность и безопасность патогенетической терапии диеногестом. Рассмотрен механизм действия препарата, его преимущества по сравнению с другими лекарственными средствами.

Ключевые слова: инфильтративный эндометриоз; тазовая боль; прогестагены; агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Михалева Л.М., Хамошина М.Б., Арютин Д.Г., Бекулова М.А. Патогенез и патогенетическая терапия тазовой боли, обусловленной инфильтративным эндометриозом. Трудный пациент. 2021; 19 (2): 35–41. doi: 10.224412/2074-1005-2021-2-35-41.

Pathogenesis and Pathogenetic Therapy of Pelvic Pain Caused by Infiltrating Endometriosis

Mekan R.Orazov^{1✉}, Viktor E.Radzinsky¹, Lyudmila M.Mihaleva², Marina B. Khamoshina¹, Dmitriy G.Aryutin¹, Madina A.Bekulova¹

¹RUDN University, Moscow, Russian Federation

²Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation

✉6 Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198 Russian Federation. omekan@mail.ru

Abstract

The prevalence of endometriosis is growing, assuming epidemic proportions. The disease manifests itself by symptoms such as pelvic pain, dyspareunia, dysuria, dyschezia, and dysmenorrhea. Endometriosis has a severe impact on social life and psychological state of the female population. The urgency of fighting this mysterious disease is caused not only by medical and scientific necessity, but also by the social and economic significance of the problem. This article discusses the efficacy and safety of pathogenetic therapy with dienogest. The mechanism of action of the drug, as well as its advantages in comparison with other drugs, are considered.

Keywords: infiltrating endometriosis; pelvic pain; progestagens; gonadotropin-releasing hormone agonists.

For citation: Orazov M.B., Radzinsky V.E., Mihaleva L.M., Khamoshina M.B., Aryutin D.G., Bekulova M.A. Pathogenesis and pathogenetic therapy of pelvic pain caused by infiltrating endometriosis. Trudnyj Pacient = Difficult Patient. 2021; 19 (2): 35–41. doi: 10.224412/2074-1005-2021-2-35-41.

«Нет ничего хуже в жизни, чем физическая боль. Перед лицом боли нет героев».

Джордж Оруэлл

Боль – это приспособительный механизм, необходимый человечеству для выживания. Острая боль сигнализирует организму – необходима экстренная медицинская помощь. Совсем иначе обстоит дело с болью хронической, ее адаптивная функция утрачивается. Синдром хронической тазовой боли (ХТБ) чрезвычайно распространен среди женского населения планеты – от 4 до 25% [1, 2]. Особый вклад с эту статистику вносят пациентки, страдающие инфильтративным эндометриозом, где частота ТБ достигает 80% [3].

Хронический болевой синдром ведет к нарушению функции высших отделов ЦНС, становится причиной стойких неврозов, социальной дезадаптации и изоляции, что значительно снижает трудоспособность и качество жизни женщины. Поэтому эн-

дометриоз – это проблема не только медицинская, но и социальная, и экономическая. Только затраты на лечение эндометриоза превосходят 70 млрд долларов США ежегодно [4].

Различные опросники и исследования показывают: у пациенток с тазовой болью отмечен высокий уровень психологических расстройств, таких как депрессия и тревога, такие женщины чаще, чем здоровые, переживают эмоционально негативные события [4, 5]. О подобных данных сообщают и зарубежные коллеги [5–7].

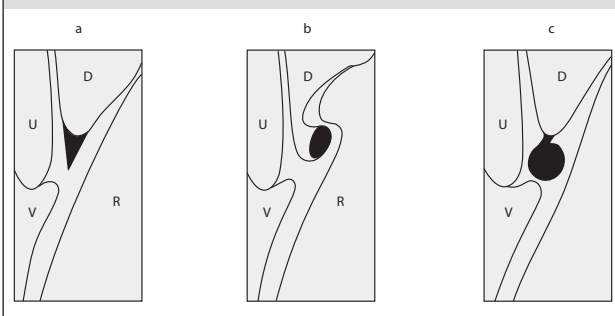
Классификация эндометриоза

Традиционно классификация эндометриоза подразделяет его на внутреннюю и наружную форму.

Внутренний эндометриоз, то есть аденомиоз, может быть диффузным, очаговым или узловым и кистозным [1].

В структуре наружного эндометриоза по современным представлениям выделяют: поверхностный эндометриоз, эндометриодные кисты яичников (эн-

Рис. 1. Глубокий инфильтративный эндометриоз: а – I тип, в – II тип, с – III тип
 D – дугласово пространство; U – матка; V – влагалище; R – прямая кишка.
Fig.1. Deep infiltrative endometriosis: a – type I, b – type II, c – type III
 D – Douglas space; U – uterus; V – vagina; R – rectum.



дометриомы) и глубокий инфильтрирующий эндометриоз. Считается, что глубокий инфильтрирующий эндометриоз и эндометриодные кисты яичников представляют собой конечные стадии развития эндометриоза [8].

Глубокий инфильтративный эндометриоз – форма эндометриоза, при которой эндометриодные импланты могут проникать на глубину до 5 мм под поверхность пораженной структуры [9]. В англоязычных источниках распространен термин «deep-infiltrating endometriosis» (DIE).

В отечественной литературе термин «ретропервикальный эндометриоз» широко используется для обозначения формы наружного генитального эндометриоза с локализацией очагов поражения в области ректовагинальной клетчатки, ректосигмоидного отдела толстой кишки, крестцово-маточных связок, клетчатки параметриев с возможным вовлечением в процесс дистальных отделов мочевыводительного тракта [10].

Р.Р.Копинскх и соавт. предложили классификацию глубокого инфильтративного эндометриоза, выделяющую 3 типа (рис. 1) [11, 12]:

I тип – очаг конической формы в Дугласовом пространстве. Анатомическое соотношение не нарушено.

II тип – значительное нарушение анатомического соотношения за счет вовлечения в спаечный процесс стенки прямой кишки.

III тип – эндометриодный узел в ректо-вагинальной перегородке.

Механизмы тазовой боли при инфильтративных формах эндометриоза

Глобально формирование ХТБ можно представить в виде трех патофизиологических этапов [1]:

I. Органный этап – боль возникает в области таза и нижних отделах живота, обусловлена расстройствами кровообращения.

II. Надорганный этап – формирование вторичного очага болевого раздражения в виде отраженных болей в верхних отделах живота.

III. Полисистемный этап – вовлечение в патогенез периферической и центральной нервной систем, формирование болевой доминанты в ЦНС. На этом этапе практически исчезает нозологическая специфичность.

Механизм же возникновения хронического болевого синдрома при инфильтративных формах эндометриоза объясняется двумя компонентами.

Первый – общий для всех форм эндометриоза – это воспалительная реакция на имплантацию в

брюшину эндометриодных очагов и выработка в ответ медиаторов воспаления (простагландинов, гистаминов, кининов), что способствует росту очагов и неоангиогенезу [13, 14]. Многие из перечисленных выше веществ не только провоцируют перифокальное воспаление, но и напрямую воздействуют на окончания чувствительных нейронов, усиливая ноцицептивную афферентацию. Неоангиогенез и формирование нервных структур поддерживается экспрессией различных факторов: Ki-67, PTEN, CD34, VEGF, циклооксигеназы-2, MPP 1 и 2 [13, 14]. Роль играет и локальное повреждение нервных волокон, что приводит к выделению воспалительных медиаторов – TNF- α , гистамина, которые активируют систему синтеза простагландинов. При травме нервных структур высвобождаются нейропептиды – SP (субстанция P) и CGRP (кальцитонин-генродственный пептид) [15, 16].

За этим следует периферическая сенсibilизация – воспалительный процесс, особенно длительный, ведет к структурной перестройке синапсов и их дезадаптации к обычным стимулам: гиперчувствительные ноцицепторы реагируют на минимальные раздражители [16].

Накапливается массив данных о ремоделировании периферических нервных волокон с формированием невринома в эктопическом эндометриодном очаге [18, 19]. Зарегистрирована повышенная экспрессия PGP9.5, NF, NGF и NGFRp75 в эндометриодных гетеротопиях, а также повышение плотности и увеличение количества нервных волокон [16].

Связь нейротрофинов и тазовой боли, ассоциированной с инфильтративным эндометриозом, прослеживается в исследованиях последних лет. Например, мозговой нейротрофический фактор (BDNF), отвечающий за развитие нейронов, как периферических, так и центральных, определяется в существенно повышенных концентрациях в плазме крови пациенток, страдающих инфильтративными формами эндометриоза и тазовой болью [20].

Далее происходит присоединение центральной сенситизации, вызванной изменением работы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, наблюдаемым при хроническом болевом синдроме, в условиях простагландиновой насыщенности порог возбудимости нейронов снижается, при этом ответ на стимуляцию характеризуется большей продолжительностью и интенсивностью. Таким образом, и восприятие боли пациентом усиливается [21].

Второй компонент тазовой боли при инфильтративных формах эндометриоза – вторичный фиброз, обусловленный внедрением эндометриодных желез в рубцовую ткань [22].

Клинико-алгологические фенотипы ХТБ [23]:

1. Ноцицептивная боль.
2. Нейропатическая боль.
3. Центральная боль.

Вопросы диагностики

Многочисленные исследования, отечественные и зарубежные, показывают, что эндометриоз – диагноз запоздалый [24]. В среднем, между манифестацией заболевания и установлением верного диагноза проходит 7–12 лет (по мировым данным 6,7 лет). Подавляющее большинство женщин не считают боль поводом для обращения к врачу, предпочитая самостоятельно использовать анальгетики [25]. Так же нередко происходят диагностические ошибки, когда болевой синдром сразу же связывают с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза [26, 26]. Хотя эндометриоз может быть

заподозрен уже при гинекологическом обследовании и сборе анамнеза, диагностика этого заболевания в большинстве случаев требует проведения точных инструментальных методов обследования, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза [27]. «Золотым стандартом» диагностики эндометриоза все еще остается лапароскопия с последующим морфологическим исследованием, однако ввиду инвазивности процедуры следует обратить внимание на разработку более чувствительных и специфичных неинвазивных методов.

Учитывая субъективный характер исследуемого предмета – боль и ее восприятие, для объективизации результатов стоит использовать визуальные шкалы и опросники. Следует обращать внимание пациентов на собственный болевой синдром, не поддерживать миф о том, что боль – недостаточный повод для обращения к специалисту. На сегодняшний день существует много подобных шкал. Наиболее простой и удобной считается визуальная аналоговая шкала (ВАШ, visualanalogscale – VAS), используемая повсеместно как в клинической практике, так и в исследовательской [28]. Другой, широко распространенной шкалой является цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ, numerical rating scale, NRS). VAS и NRS предназначены для оценки интенсивности боли в момент исследования. Для хронического болевого синдрома разработаны другие шкалы: Шкала оценки хронического болевого синдрома Вон Корф (chronic pain grade questionnaire, CPGQ) и Анкета боли МакГилл (McGill Pain Questionnaire, MPQ) [28, 29].

Последние публикации позволяют с уверенностью выделить нейропатический компонент в патогенезе тазовой боли, поэтому использование инструментов его оценки представляется рациональным. Шкала Лидса (LANSS) используется для оценки нейропатического компонента болевого синдрома. В ней имеется два блока вопросов, затрагивающих непосредственно боль и изменения чувствительности [30].

Болевая шкала LANSS [31] (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs, M. Bennett, 2001)

Шкала оценки нейропатических симптомов и признаков

А. Оценка боли

Вспомните о том, как вы ощущали вашу боль в течение прошедшей недели.

Пожалуйста, скажите, какое из определений наиболее точно описывает вашу боль.

Вопрос 1: Ощущаете ли Вы вашу боль как необычное, неприятное ощущение в вашей коже? Можно ли эти ощущения описать такими прилагательными, как колющие, щиплющие, пронизывающие или проникающие?

- а. НЕТ Моя боль не похожа на такую (0).
- б. ДА Я испытываю такие ощущения в большинстве случаев (5).

Вопрос 2: Выглядит ли цвет кожи в той области, где локализована боль, другим, по сравнению с нормальным? Можно ли сказать, что она покрывается пятнами или выглядит покрасневшей или порозовевшей?

- а. НЕТ Моя боль не изменяет цвет моей кожи (0).
- б. ДА Я замечаю, что цвет кожи в болевой области становится другим (5).

Вопрос 3: Изменяется ли чувствительность к прикосновению в той области, где локализована боль? Становится ли неприятно, например, если слегка

провести по коже рукой, или болезненно когда надеваете одежду?

- а. НЕТ Моя боль не изменяет чувствительность моей кожи (0).
- б. ДА Кожа в области боли стала ненормально чувствительной к прикосновению (3).

Вопрос 4: Возникает ли ваша боль вдруг, внезапно, без видимой на то причины, даже когда вы в покое? Можно ли описать ее как электрический шок, прыжок или взрыв?

- а. НЕТ Моя боль не похожа на такую (0).
- б. ДА Я испытываю такие ощущения в большинстве случаев (2).

Вопрос 5: Когда вы чувствуете боль, могут ли присутствовать необычные температурные ощущения в этой области? Можно ли их описать как горячие или жгущие?

- а. НЕТ У меня не бывает таких ощущений (0).
- б. ДА Я испытываю такие ощущения в большинстве случаев (1).

В. Оценка чувствительности

Болевая чувствительность может быть протестирована с помощью сравнения болевой зоны с контрлатеральной или соседней неболевой областью на наличие аллодинии или изменений порогов болевой чувствительности при покалывании.

1. Аллодиния. Проверяется ответ на легкое тактильное прикосновение (хлопок, шерсть) в неболевой и болевой области. Если нормальная чувствительность регистрируется на здоровом участке, а боль или неприятные ощущения обнаружены в болевой зоне, то аллодиния присутствует.

- а. НЕТ. Одинаковые ощущения в обеих зонах (0).
- б. ДА Аллодиния регистрируется только в болевой зоне (5).

2. Измененный порог болевой чувствительности при покалывании. Определяется болевой порог на покалывание с помощью сравнения ответов на укол иглой, нанесенный мягко на поверхность кожи неболевой, а затем болевой зоны.

Если покалывание ощущается остро на неболевой стороне, а со стороны боли воспринимается по-другому, например, отсутствует или притуплено (**повышен РРТ**) или слишком сильные болевые ощущения (**снижен РРТ**), то болевой порог на покалывание считается измененным.

- а. НЕТ. Одинаковые ощущения в обеих зонах (0).
- б. ДА. РРТ изменен в области боли (3).

Суммирование

Для получения итоговой суммы складываются значения параметров сенсорных дескрипторов и тестирования чувствительности.

Итоговая Сумма (максимум 24 балла)

Если сумма <12, то нейропатические механизмы формирования боли маловероятны

Если сумма >12, то вероятны нейропатические механизмы формирования.

Опросник DN4 (Douleur Neuropathique en 4 questions) включает в себя 10 вопросов (7 касаются жалоб, 3 – осмотра) и предусматривают ответы да/нет: [32, 33].

Часть 1. Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?

- 1) Ощущение жжения.
- 2) Болезненное ощущение холода.
- 3) Ощущение как от удара током.

Часть 2. Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?

- 1) Пощипыванием, ощущением ползания мурашек.
- 2) Покалыванием.
- 3) Онемением.
- 4) Зудом.

Осмотр пациента

Часть 3. Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома:

- 1) Пониженная чувствительность к прикосновению.
- 2) Пониженная чувствительность к покалыванию.

Часть 4. Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации:

- 1) Проведя в этой области кисточкой.

При ответе «да» на 4 и более вопросов, заключение «нейропатическая боль» ставится в 86% случаев.

Исходя из сказанного, важно, чтобы настороженность проявлялась не только в отношении онкологических заболеваний, но и эндометриоза, являющегося частой причиной тазовой боли у пациенток репродуктивного возраста.

Клиническая картина

Ведущим симптомом инфильтративного эндометриоза является тазовая боль, которая обладает определенными характеристиками: постоянный или постоянно-циклический характер боли, диспропорциональность интенсивности болевого синдрома и масштаба повреждений, склонность к рецидивированию и неполной излеченности после различных методов коррекции.

Патологический квартет ТБ при эндометриозе [1]:

Диспареуния – боль при половом акте, до 70% пациенток, страдающих эндометриозом (чаще наружных генитальных), предъявляют эту жалобу. Диспареуния – это огромный фактор, влияющий на качество жизни пациенток репродуктивного возраста, способствующий присоединению психологических проблем, обуславливающий социальную значимость разработки более эффективных методов лечения, что подтверждают многочисленные опросы и исследования [34–36].

Дисхезия – боль при дефекации, признак глубокого инфильтративного эндометриоза влагалищной и цервикальной локализации.

Дизурия – боль при мочеиспускании, характерна для наружного и внутреннего генитального эндометриоза [23].

Немаловажной составляющей клинических проявлений инфильтративного эндометриоза является и дисменорея [1, 3].

Бесплодие – это жалоба приводит к акушеру-гинекологу в 25–50% случаев [37]. При инфильтративном эндометриозе бесплодие реализуется за счет трубно-перитонеального фактора [38].

Лечение

На данный момент существует три основных стратегий: медикаментозное, хирургическое лечение и комбинированная терапия.

На основании действующих клинических рекомендаций МЗ РФ при инфильтративных формах эндометриоза хирургическое лечение показано при выявлении стеноза прямой кишки, мочеточников или других структур, пораженных эндометриоидными инфильтратами с нарушением их функции [3].

В связи с тем, что хирургия инфильтративного эндометриоза характеризуется значительными техническими трудностями, ассоциирована с высоким процентом осложнений, необходимо тщательно дифференцировать когорты пациентов, которым показана операция.

Есть несколько базовых хирургических принципов [8,39,40]:

1. Операция должна выполняться пациенткам с уже реализованным синдромом тазовой боли.
2. При выполнении операции необходимо соблюдать баланс между стремлением к полному удалению эктопических эндометриоидных очагов и бережным отношением ко всем анатомическим структурам, предположительно вовлеченным в патологический процесс.
 - 2.1. При отсутствии признаков значительного стеноза кишечника следует соблюдать приоритет щадящих техник («шейвинг»).
3. Важно, чтобы хирургическая тактика отвечала запросам пациентки и учитывала ее репродуктивные планы.
4. Объем вмешательства при инфильтративном эндометриозе зачастую можно оценить только интраоперационно, поэтому важно на этапе предоперационной подготовки провести подробную разъяснительную беседу с пациенткой о вероятности расширения объема операции, возможных осложнений и реабилитации.

Медикаментозное лечение

Нормативные документы [3], имеющие юридическую силу, рекомендуют использование нестероидных противовоспалительных препаратов со уровнем доказательности А. Но их прием ограничен кратким курсом 3 мес., а также имеет противопоказания со стороны ЖКТ и побочные эффекты при длительном применении.

В качестве терапии нейропатической боли в качестве эфирической терапии легитимно использование нейромодуляторов (уровень доказательности С).

Однако в лечении эндометриоза важно затронуть патогенетические рычаги формирования заболевания. В этом качестве признано использование пероральных прогестагенов в непрерывном или циклическом режиме [1, 3].

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) следует считать терапией второго этапа, при неэффективности предшествующей терапии, ввиду высокого процента побочных эффектов, следовательно, низкой комплаентности. Среди симптомов эстроген-дефицита вследствие приема аГнРГ отмечают: сухость во влагалище, вазомоторные симптомы, нарушение сна, изменения липидного профиля, снижение минеральной плотности костей. Все это ограничивает так же и длительность лечения 6-месячным курсом [41].

В рамках же данного обзора более подробно будет рассмотрена эффективность применения диеногеста.

Опыт применения диеногеста

Диеногест – препарат, разработанный специально для лечения эндометриоза, является гестагеном 4-го поколения, производное 19-нортестостерона [17]. Диеногест блокирует овуляцию и оказывает направленное антипролиферативное и противовоспалительное действие на эндометриоидные очаги, контролируя выработку простагландинов и их метаболизм [41]. Также диеногест блокирует ароматазу, таким образом, снижая концентрацию эстрадиола в патологических очагах, лишая их возможности к пролиферации [26]. Кроме того, он снижает продукцию и высвобождение индуцированных эстрадиолом ангиогенных факторов, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста, способен стимулировать апоптоз в эндометриоидных клетках [42, 43].

В испытаниях *in vitro* показано, что диеногест влияет на экспрессию генов, кодирующих ферменты ароматаза и циклооксигеназа-2 в стромальных клетках человека, снижая таким образом эстрогенную насыщенность тканей и концентрацию простагландинов [44].

Так же имеются данные о супрессивном действии диеногеста на Midkine (NEGF-2, фактор-2, стимулирующий рост аксонов). Таким образом, диеногест влияет на нейропатический компонент тазовой боли при инфильтративном эндометриозе [45].

Учитывая, что эндометриоз – это хроническое заболевание, склонное к рецидивированию, он требует длительного, нередко пожизненного, плана лечения с целью рационального использования медикаментозных методов, предотвращая повторные хирургические вмешательства [46]. Исходя из вышесказанного, очевидно требуется непрерывный анализ длительного применения диеногеста (и других препаратов для лечения эндометриоза).

По данным отечественного исследования, включавшем 937 пациенток с установленным диагнозом «наружный генитальный эндометриоз», которые в течение 6 мес. получали терапию диеногестом 2 мг, интенсивность болевого синдрома достоверно снизилась: выраженность дисменореи снизилась в 4,4 раза, диспареунии – в 2 раза, тазовой боли – в 2,5 раза, дизурии – в 3 раза, дисхезии – в 3,4 раза. На фоне пролонгированного применения диеногеста 2 мг (от 10 до 37 мес.) наблюдалось дальнейшее достоверное уменьшение выраженности болевого синдрома. Частота рецидивов заболевания в группе пациенток, получавших диеногест 2 мг, оказалась невысокой (11,9%) по сравнению с другими видами гормональной терапии [47].

Зарубежное исследование, основанное на ретроспективном анализе данных, показало: 83 пациентки с установленным диагнозом «глубокий инфильтративный эндометриоз» после 6-месячного курса терапии диеногестом отметили уменьшение тазовой боли, диспареунии, дисменореи, значительное улучшение качества жизни (после 12-месячного курса терапии), а также уменьшение эндометриоидных очагов [48].

Исследование 188 пациенток с эндометриозом, проходивших курс лечения диеногестом 2 мг в сутки в течение 12 мес. и более показало достоверное уменьшение болевого синдрома, а также уменьшение эндометриоидных очагов [49].

Если эффективность диеногеста уже вряд ли может подвергаться сомнению, то исследования его безопасности в рамках длительного использования (от 6 мес. и более) все еще имеют актуальность в связи с разнообразными побочными эффектами препарата, которые могут повлиять на комплаентность, таким образом снижая эффективность данного вида терапии.

В рамках уже упомянутого отечественного исследования, так же проводился анализ нежелательных реакций. Таким образом, нарушения менструального цикла по типу «межменструальных» мажущих кровяных выделений наблюдались у 261 (45,6%) женщины, эпизоды «прорывных кровотечений» были у 23 (4,0%). Отмечена достаточно высокая частота аменореи в данной группе – у 215 (37,6%) больных. На фоне пролонгированного приема диеногеста 2 мг регулярный менструальный цикл отмечен лишь у 6,8% больных. Однако с увеличением длительности лечения отмечалось снижение интенсивности таких побочных эффектов, как межменструальные выделения и нарушения менструального цикла по типу опсоменореи [47].

В клиническом исследовании, включавшем 322 пациентки с выявленным эндометриозом, получавших терапию диеногестом в дозировке 2 мг, была установлена хорошая переносимость препарата. Побочные эффекты, такие как аномальное маточное кровотечение, лишь у двух пациенток (0,6%) послужили причиной преждевременной отмены терапии [50].

В исследовании Японского сообщества акушеров-гинекологов, посвященного вопросам безопасности длительного применения диеногеста, участвовало 75 пациенток, наблюдаемых в течение более 53 нед. Была признана эффективность препарата в отношении уменьшения эндометриоидных очагов. Но более 60% пациенток (61,8%) заявили об аномальных маточных кровотечениях. Однако эта причина не послужила поводом для отмены терапии ни у одной из пациенток [51].

Принимая во внимание некоторую антиэстрогенную направленность действия диеногеста, исследователи не могли не заинтересоваться конкретным влиянием его применения на минеральную плотность костей, которое могло бы быть ограничением в его использовании в длительных курсах лечения.

60 пациенток, средний возраст которых составлял 30,5 лет получали терапию диеногестом в стандартной дозировке 2 мг. Средняя длительность курса лечения составила 18,6 мес. Минеральная плотность костей достоверно начала снижаться после 6-месячного курса лечения (-2,2%) и через 1 год (-2,7%). Однако спустя 2 года применения препарата прогрессирующей потери минеральной плотности костей выявлено не было [52].

В другом исследовании из 120 пациенток репродуктивного возраста, проходивших 12-месячный курс лечения, у 70,9% было выявлено снижение минеральной плотности костей до 2,3%. Однако спустя 6 мес. после окончания лечения показатели самостоятельно нормализовались, вернувшись практически к исходной точке [53].

Заключение

Эндометриоз – проблема не только медицинская, но и социальная. Это хроническое заболевание, которое существенно снижает качество жизни пациенток, их трудоспособность, негативно влияет на психологическое состояние. Оно требует долгосрочных, максимально эффективных и безопасных терапевтических стратегий, основанных на имеющихся знаниях о патогенетических механизмах реализации болезни.

Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Гедеон Рихтер.

Литература/References

1. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. Г.М.Савельевой, Г.Т.Сухих, В.Н.Серова, И.Б.Манухина, В.Е.Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 1048. ISBN 978-5-9704-4152-7. [Ginekologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. G.M.Savel'evoy, G.T.Sukhikh, V.N.Serova, I.B.Manukhina, V.E.Radzinskogo. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; 1048. ISBN 978-5-9704-4152-7. [in Russian]]
2. International pelvic pain society (IPPS) – URL: <https://www.pelvicpain.org/>
3. Эндометриоз. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2020. [Endometrioz. Klinicheskie rekomendatsii MZ RF, 2020. [in Russian]]
4. Бабаева Э.И., Духин А.О., Абитова М.З. Психосоциальное здоровье и качество жизни пациенток с наружным генитальным эндометриозом. Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучения. 2020; 3 [29]. [Babaeva E.I., Dukhin A.O., Abitova M.Z. Psikhosotsial'noe zdorov'e i kachestvo zhizni patsientok s naruzhnym genital'nym endometriozom. Akusherstvo i ginekologiya. Novosti. Mneniya. Obucheniya. 2020; 3 [29]. [in Russian]]

5. Yela D.A., Quagliato I.P., Benetti-Pinto C.L. Quality of Life in women with deep endometriosis: a cross-sectional study. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020 Feb; 42 (2): 90–95. doi: 10.1055/s-0040-1708091
6. Bieñ A., Rzoñca E., Zarajczyk M., Wilkosz K., Wdowiak A., Iwanowicz-Palus G. Qual Life Res. Quality of life in women with endometriosis: a cross-sectional survey. 2020 Oct; 29 (10): 2669–2677. doi: 10.1007/s11136-020-02515-4
7. Warzecha D., Szymysik I., Wielgos M., Pietrzak B. The Impact of endometriosis on the quality of life and the incidence of depression – A Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 May 21; 17 (10): 3641. doi: 10.3390/ijerph17103641
8. Чапрон С. Глубокий инфильтрирующий эндометриоз: диагностика и терапевтические стратегии. *Репродуктивная эндокринология.* 2011; 1: 70–76. [Chapron S. Glubokij infiltriruyushchij endometriozi: diagnostika i terapevicheskie strategii. *Reproduktivnaya endokrinologiya.* 2011; 1: 70–76. (in Russian)]
9. Vercellini P., Frontino G., Pietropaolo G., Gattei U., Daguati R., Crosignani P.G. Deep endometriosis: definition, pathogenesis, and clinical management. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2004; 11 (2): 153–161. doi: 10.1016/s1074-3804(05)60190-9
10. Адамян Л.В. Фоновые заболевания генитального эндометриоза. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. Под ред. В.И.Кулакова, Л.В.Адамян. М.: 2006; 96–97. [Adamyan L.V. Fonovye zabolevaniya genital'nogo endometrioza. *Sovremennye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevanii.* Pod red. V.I.Kulakova, L.V.Adamyan. Moscow: 2006; 96–97. (in Russian)]
11. Aylamazyan E.K., Yarmolinskaya M.I., Molotov A.S., Tsitskarava D.Z. Classification of endometriosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2017; 66 (2): 77–92. doi: 10.17816/JOWD66277-92
12. Koninckx P.R., Meuleman C., Demyere S., et al. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril.* 1991; 55 (4): 759–65.
13. Delbandi A.A., Mahmoudi M., Shervin A., et al. Eutopic and ectopic stromal cells from patients with endometriosis exhibit differential invasive, adhesive, and proliferative behavior. *Fertil Steril.* 2013; 100 (3): 761–769. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.04.041
14. Protopapas A., Markaki S., Mitsis T., et al. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases, their tissue inhibitors, and cathepsin-D in ovarian endometriosis: correlation with severity of disease. *Fertil Steril.* 2010; 94 (6): 2470–2472. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.007
15. Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. М.: Боргес; 2007; 190. [Danilov A.B., Davydov O.S. *Nejropaticheskaya bol'.* Moscow: Borges; 2007; 190. (in Russian)]
16. Никифорова Д.Е., Макаренко Т.А., Салмина А.Б. Молекулярные механизмы формирования синдрома хронической тазовой боли у пациенток с наружным генитальным эндометриозом: маркеры и мишени для диагностики и терапии (обзор литературы). *Вестник РАМН.* 2018; 73 (4): 221–228. doi: 10.15690/vramn937 190 с. [Nikiforova D.E., Makarenko T.A., Salmina A.B. *Molekulyarnye mekhanizmy formirovaniya sindroma khronicheskoy tazovoy boli u patsientok s naruzhnym genital'nym endometrioziom: markery i misheni dlya diagnostiki i terapii (obzor literatury).* Vestnik RAMN. 2018; 73 (4): 221–228. doi: 10.15690/vramn937 190 с. (in Russian)]
17. Оразов М.Р., Краснополяская К.В., Дьяконов С.А. Раздража болевые точки. Эндометриоз и болевой синдром: Информационный бюллетень. Под ред. В.Е.Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020; 16 с. ISBN 978-5-907218-19-2 [Orazov M.R., Krasnopol'skaya K.V., D'yakonov S.A. *Razdrzhaya bolevye tochki. Endometriozi i bolevoj sindrom: Informatsionnyj byulleten'.* Pod red. V.E.Radzinskogo. M.: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens, 2020; 16 с. ISBN 978-5-907218-19-2 (in Russian)]
18. Коган Е.А., Овакимян А.С., Парамонова Н.Б., Файзуллина Н.М., Казаченко И.Ф., Адамян Л.В. Морфологический субстрат и патогенетические механизмы синдрома тазовой боли при эндометриозе. Часть II. Ремоделирование периферической нервной ткани в очагах эндометриоза. *Архив патологии.* 2016; 3. doi: 10.17116/patol201678320-25 [Kogan E.A., Okakimyan A.S., Paramonova N.B., Fajzullina N.M., Kazachenko I.F., Adamyan L.V. *Morfologicheskij substrat i patogeneticheskie mekhanizmy sindroma tazovoy boli pri endometrioze. Chast' II. Remodelirovanie perifericheskoy nervnoj tkani v ochagakh endometrioza.* Arkhiv patologii. 2016; 3. doi: 10.17116/patol201678320-25 (in Russian)]
19. Закирова Я.Р. Эффективность лечения тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом: диссертация кандидата медицинских наук: 2019; 143. [Zakirova Ya.R. *Effektivnost' lecheniya tazovoy boli, obuslovlennoy naruzhnym genital'nym endometrioziom: dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk:* 2019; 143. (in Russian)]
20. Wessels J.M. Uterine brain-derived neurotrophic factor and endometriosis. [dissertation] Hamilton, Ontario: McMaster University; 2015.
21. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Раевская О.А. и др. Очерки эндокринной гинекологии. Под ред. В.Е.Радзинского. Редакция журнала StatusPraesens, 2020; 576. [Radzinskiy V.E., Khamoshina M.B., Raevskaya O.A. i dr. *Ocherki endokrinnoj ginekologii.* Pod red. V.E.Radzinskogo. Redaktsiya zhurnala StatusPraesens, 2020; 576. (in Russian)]
22. Vercellini P., Carmignani L., Rubino T., Barbara G., Abbiati A., Fedele L. Surgery for deep endometriosis: a pathogenesis-oriented approach. *Gynecol Obstet Invest.* 2009; 68 (2): 88–103. doi: 10.1159/000219946.
23. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Костин И.Н. Хроническая тазовая боль в гинекологической практике. *Доктор.Ру.* 2019; 7 (162): 30–35. doi: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-30-35 [Radzinskiy V.E., Orazov M.R., Kostin I.N. *Khronicheskaya tazovaya bol' v ginekologicheskoy praktike.* Doktor.Ru. 2019; 7 (162): 30–35. doi: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-30-35 (in Russian)]
24. Agarwal S.K., Chapron C., Giudice L.C., et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 220 (4): 354. e1-354.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2018.12.039
25. Nnoaham K.E., Hummelshoj L., Webster P., et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril.* 2011; 96 (2): 366–373. e8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.090
26. Шестакова И.Г., Ипастова И.Д. Эндометриоз: новый консенсус – новые решения. Глобальный консенсус по ведению больных эндометриозом как первый шаг к созданию отраслевых стандартов. Информационный бюллетень. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2014; 16. [Shestakova I.G., Ipastova I.D. *Endometriozi: novyj konsensus – novye resheniya. Global'nuy konsensus po vedeniyu bol'nykh endometrioziom kak pervyj shag k sozdaniyu otraslevykh standartov. Informatsionnyj byulleten'.* Moscow: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens, 2014; 16. (in Russian)]
27. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2006; 410. [Adamyan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. *Endometriozy: rukovodstvo dlya vrachej.* 2-e izd., pererab. i dop. M.: Meditsina, 2006; 410. (in Russian)]
28. Brock M., Kunkel P., Papavero L. Lumbar microdiscectomy: subperiosteal versus transmuscular approach and influence on the early postoperative analgesic consumption. *Eur Spine J.* 2008; 17: 518–522.
29. Sommer C.L., Wallace M.S., Cohen S.P., Kress M. Pain. *Refresher Courses, 16th World Congress on Pain.* 2016; 1: 12–16.
30. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2014; 101: 927–935. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.012
31. Юсупова Д.Г., Супонова Н.А., Зимин А.А., Зайцев А.Б., Беннетт М., Белова Н.В., Чечеткин А.О., Гушча А.О., Гатина Г.А., Полехина Н.В., Бундхун Пратиш, Ашрафов В.М., Пирадов М.А. Валидация Лидской шкалы оценки нейропатической боли (LANSS) в России. *Нервно-мышечные болезни.* 2018; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/validatsiya-lidskoy-shkaly-otsenki-nejropaticheskoy-boli-lanss-v-rossii> (дата обращения: 07.01.2021). [Jyusupova D.G., Suponova N.A., Zimin A.A., Zajtsev A.B., Bennett M., Belova N.V., Chechetkin A.O., Gushcha A.O., Gatina G.A., Polekhina N.V., Bundkhun Pratihsh, Ashrafvov V.M., Piradov M.A. *Validatsiya Lidskoy shkaly otsenki nejropaticheskoy boli (LANSS) v Rossii. Nervno-myshechnye bolezni.* 2018; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/validatsiya-lidskoy-shkaly-otsenki-nejropaticheskoy-boli-lanss-v-rossii> (data obrashcheniya: 07.01.2021). (in Russian)]
32. Bennett M.I., Smith B.H., Torrance N., Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. *J. Pain.* 2005; 6: 149–158.
33. Bouhassira D., Attal N., Alchaar H., et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain.* 2005; 114 (1–2): 29–36. doi: 10.1016/j.pain.2004.12.010
34. Wahl K.J., Intiaz S., Lisonek M., et al. Dyspareunia in Their Own Words: A Qualitative Description of Endometriosis-Associated Sexual Pain [published online ahead of print, 2020 Dec 5]. *Sex Med.* 2020; 9 (1): 100274. doi: 10.1016/j.esxm.2020.10.002
35. Wahl K.J., Orr N.L., Lisonek M., Noga H., Bedaiwy M.A., Williams C., Allaire C., Albert A.Y., Smith K.B., Cox S., Paul J. Yong, deep dyspareunia, superficial dyspareunia, and infertility concerns among women with endometriosis: A Cross-Sectional Study, *Sexual Medicine.* 2020; 8 (2): 274–281. ISSN 2050-1161. doi: 10.1016/j.esxm.2020.01.002.
36. Shum L.K., Bedaiwy M.A., Allaire C., et al. Deep Dyspareunia and Sexual Quality of Life in Women With Endometriosis. *Sex Med.* 2018; 6 (3): 224–233. doi: 10.1016/j.esxm.2018.04.006.
37. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Коренная В.В. Наружный генитальный эндометриоз: взгляд репродуктолога. *Клинические руководства и рекомендации. Фарматека.* 2012; 12.

- [Podzolkova N.M., Koloda Jyu.A., Korennaya V.V. Naruzhnyj genital'nyj endometrioz: vzglyad reproduktologa. Klinicheskie rukovodstva i rekomendatsii. Farmateka. 2012; 12. (in Russian)]
38. Волкова С.В., Абитова М.З., Михалева Л.М., Хамошина М.Б., Оразов М.Р. Причины бесплодия при эндометриозе: версии и контраверсии XXI в. Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2020; 8 (3): 110–4. doi: 10.24411/2303-9698-2020-13018 [Volkova S.V., Abitova M.Z., Mikhaleva L.M., Khamoshina M.B., Orazov M.R. Prichiny besplodiya pri endometrioze: versii i kontraversii XXI v. Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniya. 2020; 8 (3): 110–4. doi: 10.24411/2303-9698-2020-13018 (in Russian)]
 39. Kruse C., Seyer-Hansen M., Forman A. Diagnosis and treatment of rectovaginal endometriosis: an overview. Aarhus University Hospital Skejby, Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 2012; 91 (6): 648–657.
 40. Галлямов Э.А., Аминова Л.Н., Насырова Н.И., Мурзина А.Г., Загайнов Е.В. Глубокий инфильтративный эндометриоз с поражением толстого кишечника. Выбор оптимальной хирургической тактики. ТМБВ. 2017; 2.2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/glubokiy-infiltrativnyy-endometrioz-s-porazheniem-tolstogo-kishechnika-vybor-optimalnoy-hirurgicheskoy-taktiki> [дата обращения: 07.01.2021]. [Gallyamov E.A., Aminova L.N., Nasyrova N.I., Murzina A.G., Zagajnov E.V. Glubokij infiltrativnyj endometrioz s porazheniem tolstogo kishechnika. Vybor optimal'noj khirurgicheskoy taktiki. TMBV. 2017; 2.2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/glubokiy-infiltrativnyy-endometrioz-s-porazheniem-tolstogo-kishechnika-vybor-optimalnoy-hirurgicheskoy-taktiki> (data obrashcheniya: 07.01.2021). (in Russian)]
 41. Bizzarri N., Remorgida V., Leone Roberti Maggiore U., Scala C., Tafi E., Ghirardi V., Salvatore S., Candiani M., Venturini P.L., Ferrero S. Dienogest in the treatment of endometriosis. Expert Opin. Pharmacother. 2014; 15: 1889–1902. doi: 10.1517/14656566.2014.943734
 42. 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 (11): 2851–2858. doi:10.1093/humrep/deq241
 43. Choi J., Jo M., Lee E., Lee D.Y., Choi D. Dienogest enhances autophagy induction in endometriotic cells by impairing activation of AKT, ERK1/2, and mTOR. Fertil Steril. 2015; 104 (3): 655–64.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.05.020
 44. Yamanaka K., Xu B., Suganuma I., et al. Dienogest inhibits aromatase and cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in human endometriotic stromal cells in spheroid culture. Fertil Steril. 2012; 97 (2): 477–482. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.11.005
 45. Nirgianakis K., Grandi G., McKinnon B., Bersinger N., Cagnacci A., Mueller M. Dienogest mediates midkine suppression in endometriosis. Hum Reprod. 2016; 31 (9): 1981–1986. doi: 10.1093/humrep/dew180
 46. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. Fertil Steril. 2014;101:927–935. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.012
 47. Ярмолинская М.И., Флорова М.С. Возможности терапии диеногестом 2 мг у больных наружным генитальным эндометриозом. Проблемы репродукции. 2017; 1. [Yarmolinskaya M.I., Florova M.S. Vozmozhnosti terapii dienogestom 2 mg u bol'nykh naruzhnym genital'nym endometriozom. Problemy reproduksii. 2017; 1. (in Russian)]
 48. Barra F., Scala C., Leone Roberti Maggiore U., Ferrero S. Long-term administration of dienogest for the treatment of pain and intestinal symptoms in patients with rectosigmoid endometriosis. J Clin Med. 2020; 9 (1): 154. Published 2020 Jan 6. doi: 10.3390/jcm9010154
 49. Park S.Y., Kim S.H., Chae H.D., Kim C.H., Kang B.M. Efficacy and safety of dienogest in patients with endometriosis: A single-center observational study over 12 months. Clin Exp Reprod Med. 2016 Dec; 43 (4): 215–220. doi: 10.5653/cerm.2016.43.4.215. Epub 2016 Dec 26. PMID: 28090460; PMCID: PMC5234284.
 50. Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C., et al. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. Int J Womens Health. 2015; 7: 393–401.
 51. Sugimoto K., Nagata C., Hayashi H., et al. Use of dienogest over 53 weeks for the treatment of endometriosis. J Obstet Gynaecol Res. 2015; 41 (12): 1921–1926.
 52. Seo J.W., Lee D.Y., Yoon B.K., et al. Effects of long-term postoperative dienogest use for treatment of endometriosis on bone mineral density. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017; 212: 9–12.
 53. Ebert A.D., Dong L., Merz M., et al. Dienogest 2mg daily in the treatment of adolescents with clinically suspected endometriosis: The ViSanne Study to Assess Safety in Adolescents. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2017; 30 (5): 560–56.

Информация об авторах / Information about the authors

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-1767-5536

Радзинский Виктор Евсеевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-1101-4419

Михалева Людмила Михайловна – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕ, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-2052-914X

Хамошина Марина Борисовна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0003-1940-4534

Арютин Дмитрий Геннадьевич – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва, Российская Федерация.

Бекулова Мадина Ануаровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-5259-2800

Mekan R.Orazov – D. Sc. in medicine, Professor, RUDN University, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-1767-5536

Viktor E.Radzinsky – D.Sc. in medicine, Professor, Corresponding Member of the RAS, RUDN University, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-1101-4419

Lyudmila M.Mihaleva – D.Sc. in medicine, Professor, Corresponding Member of the RANH, Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-2052-914X

Marina B. Khamoshina – D. Sc. in medicine, Professor, RUDN University, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0003-1940-4534

Dmitriy G.Aryutin – Ph. D. in medicine, RUDN University, Moscow, Russian Federation

Madina A. Bekulova – Post-graduate student, RUDN University, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-5259-2800

Статья поступила / The article received: 22.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.02.2021