

Терапия тазовой боли, связанной с эндометриозом: преодоление неразрешенных проблем

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф., рук. направления «гинекологическая эндокринология»¹, директор по научной работе²

¹НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», Москва

²МЦ «Московская академическая клиника ЭКО», Москва

Therapy for pelvic pain associated with endometriosis: overcoming unresolved issues

I. V. Kuznetsova

Higher Medical School, Moscow Academical Clinic 'ECO'; Moscow, Russia

Резюме

Обзор посвящен проблеме выбора оптимальной тактики ведения пациентов с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью в контексте обеспечения качества жизни и сохранения фертильности. Диагностика эндометриоза с помощью прямой визуализации в последнее время подвергается критике ввиду неизбежно возникающей отсрочки в установлении окончательного диагноза. Операция не должна быть выбором для всех пациенток с подозрением на эндометриоз, и вопрос эмпирической гормональной терапии актуален, как и задача назначения длительной терапии с целью улучшения качества жизни. Современные представления о патогенезе эндометриоза, происхождении тазовой боли и фармакологических свойствах гормональных лекарственных средств, изложенные в статье, позволяют выстроить концепцию долговременного ведения женщин с тазовой болью, доказанно или предположительно ассоциированной с эндометриозом.

Ключевые слова: эндометриоз, хроническое воспаление, тазовая боль, качество жизни, аналоги гонадолиберина, прогестины, комбинированные оральные контрацептивы.

Summary

The review is devoted to the problem of choosing the optimal tactics for managing patients with endometriosis-associated pelvic pain in the context of ensuring the quality of life and maintaining fertility. Diagnosis of endometriosis by direct imaging has recently come under criticism due to the inevitable delay in making a definitive diagnosis. Surgery should not be an option for all patients with suspected endometriosis, and empirical hormone therapy is relevant, as is the task of prescribing long-term therapy to improve quality of life. Modern ideas about the pathogenesis of endometriosis, the origin of pelvic pain and the pharmacological properties of hormonal drugs, outlined in the article, make it possible to build a concept of long-term management of women with pelvic pain, precisely or presumably associated with endometriosis.

Key words: endometriosis, chronic inflammation, pelvic pain, quality of life, analogs of gonadoliberin, progestins, combined oral contraceptives.

Эндометриоз – эстрогензависимое гинекологическое состояние, которое характеризуется присутствием и ростом эктопической эндометриальной ткани, часто связанное с воспалением, тяжелой и хронической болью, бесплодием [1]. Симптомы эндометриоза влияют на физическое самочувствие, психическое здоровье и социальное благополучие, поэтому требуют со стороны врача не только навыков диагностики заболевания и назначения его терапии, но и внимания к конкретным нуждам пациента для оказания долговременной помощи с целью обеспечения достойного качества жизни. Терапия эндометриоза состоит в купировании имеющегося симптома (симптомов) и удалении крупных эндометриоидных разрастаний, внедряющихся в подлежащие ткани (глубокий инфильтративный эндометриоз) или образующих ложные опухоли (эндометриомы). Лечение больной эндометриозом рассматривается более широко, с позиций практически пожизненного сопровожде-

ния и применения всех возможных средств профилактики прогрессирования и рецидивов болезни.

«Золотой стандарт» лечения – хирургическое удаление эндометриоидных имплантатов решает задачу восстановления анатомии малого таза, но далеко не всегда способно устранить симптомы заболевания, так как они зависят не от наличия и размера структурного субстрата, а от его функциональных характеристик. С позиций восстановления качества жизни на первое место выходит медикаментозное ведение больных эндометриозом с закономерной постановкой вопросов о длительности терапии и выборе ее методов. Являясь хроническим рецидивирующим заболеванием, эндометриоз требует разработки долговременного плана ведения конкретной пациентки, и формирования этого персонального плана зависит от симптомов и целей терапии. Лечение должно учитывать также специфику заболевания для подбора адекватных способов его лечения с учетом механизмов формирования симптомов.

Происхождение эндометриоза и его симптомов

Патогенез эндометриоза объясняет его возникновение ретроградным заносом, метаплазией целомического эпителия и развитием из эмбриональных зачатков [1]. Современные гипотезы предполагают участие в патологическом процессе стволовых клеток эндометрия [2], генетическую предрасположенность [3], средовые (возможно, токсические) влияния, нарушающие взаимосвязь эндокринной и иммунной системы женского репродуктивного тракта [4–6]. Основной концепцией заболевания на сегодня остается понимание эндометриоза как хронического эстрогензависимого воспаления.

Реакция тканей на повреждение, в том числе физиологическое, при овуляции или отторжении эндометрия, включает воспаление – фундаментальный биологический процесс, направленный на репарацию поврежденных тканей. Повреждение тканей брюшной полости продуктами эндометриальных

клеток мешает завершению воспалительной реакции и приводит к формированию патологического хронического воспаления, следствием которого становится большинство клинических симптомов эндометриоза, в том числе главный виновник нарушения качества жизни – тазовая боль. Воспаление и болевые сигналы поддерживаются эстрогенами, которые одновременно способствуют персистенции и росту эндометриoidных поражений. В этот процесс включаются цитокины, усиливающие пролиферативный и воспалительный потенциал [7].

Возможности гормонального контроля факторов местной аутокринной и паракринной регуляции при эндометриозе ограничены. Гетеротопии характеризуются сниженной экспрессией эстрогеновых рецепторов первого типа (ER-1), известными также как ER α , и аномалиями прогестеронового рецептора (PR) [8], обусловленными как генетическими, так и эпигенетическими причинами [9]. Поскольку ER присутствуют в макрофагах, их дисбаланс при эндометриозе влечет за собой иммунные нарушения. Активация ER-1 способна ингибировать зависимое от ядерного фактора каппа В (NF- κ B) воспаление, усиливая синтез его негативного регулятора I κ B α [10]. Репрессия ER-1 и связанный с этим провоспалительный статус могут отчасти компенсироваться повышением экспрессии мембранного G-протеин эстрогенового рецептора (GPER) на макрофагах [11]: активация GPER down-регулирует воспалительный ответ, реализуемый через NF- κ B и секрецию интерлейкина-6 (IL-6) [12].

При этом эндометриoidные гетеротопии сохраняют способность к локальному синтезу эстрогенов, в пользу которого свидетельствует повышенная экспрессия ароматазы, а репрессия 17 β -гидроксистероид дегидрогеназы второго типа вследствие резистентности к прогестерону способствует избыточному накоплению эстрадиола и смещению акцента тканевого метаболизма в сторону пролиферации [13]. Одновременно изменения экспрессии рецепторов стероидных гормонов влекут за собой нарушения рецептивности эндометрия, лежащие в основе снижения фертильности. Дополнительный

вклад в этот процесс вносит обнаруженное у больных эндометриозом метилирование генов *HOXA-10* и *HOXA-11*, отвечающих за синтез ряда белков в период окна имплантации [14].

Эстрогены поддерживают воспаление не только в тканях органов малого таза, но и в нервной системе [15]. Вне зависимости от наличия или отсутствия эндометриоза, экспрессия эстрогеновых рецепторов типа бета (ER-2) преобладает в симпатических нейронах миометрия по сравнению с сенсорными нервными окончаниями [16]. Рецепторы эстрогенов первого и второго типов также присутствуют в связанных с маткой нейронах спинального ганглия [17]. Активация ER-2 down регулирует экспрессию SLIT3 – одного из репеллент-факторов нервов, повышая тем самым нейрональную чувствительность; ER-1 оказывает противоположный эффект [18]. Острая активация ассоциированного с мембраной ER-1 в периферических сенсорных нейронах усиливает аллодинию, вызванную медиатором воспаления брадикинином [19]. Экспрессия GPER в периферических сенсорных нейронах повышается после повреждения нервных окончаний [20]. Тонкие механизмы реализации эстрогенных влияний на болевую чувствительность до конца не ясны, но очевидно, что эстрогены принимают активное участие в функционировании нервной системы.

Иммуногистохимическое исследование тканей эндометрия и миометрия, полученных в результате гистерэктомии по поводу миомы матки или аденомиоза, выявило, что плотность нервных окончаний в матке у женщин, испытывавших болевые симптомы, значительно повышена [21]. Дальнейшие исследования показали, что у женщин с эндометриозом повышена плотность сенсорных С-волокон, А-дельта-волокон, симпатических и парасимпатических нервных волокон в функциональном слое эндометрия, миометрии и эндометриoidных гетеротопиях [22]. Таким образом, происхождение тазовой боли может быть связано не только с эндометриoidными повреждениями, но и с терминальными сенсорными нервами в пределах или вблизи имплантатов [23], причем плотность нервных волокон зависит

от локации эндометриoidных гетеротопий [24], но не от фазы менструального цикла. Это объясняет появление нециклической (неменструальной тазовой боли) при эндометриозе [25] и демонстрирует самостоятельный вклад нейровоспаления любого происхождения в развитие болевых симптомов эндометриоза [26]. Более того, цитокины и хемокины, играющие роль в патогенезе эндометриоза и зависящие от эстрогенной стимуляции, участвуют в повышении болевой чувствительности [27]. Некоторые из них, например инсулиноподобный фактор роста – 1, осуществляет одновременно пролиферативный, воспалительный и нейромодулирующий эффекты, поддерживая развитие эндометриоза [28].

Особенности локального гормонального и рецепторного статуса, равно как и формирование нейропатической боли, создают немало препятствий в достижении терапевтического эффекта у пациентов с эндометриозом. Эстрогенная зависимость эндометриoidных имплантатов носит местный характер, и вместе с тем гетеротопии способны «ускользнуть» из-под регулирующих влияний прогестерона. Уровень болевых сигналов при наличии нейровоспаления не зависит от величины и распространенности гетеротопий. В результате оценка эффективности лечения по изменению размеров поражений становится бессмысленной. Поэтому внимание клиницистов сегодня фокусируется не столько на борьбе с эндометриoidными имплантатами, сколько на обеспечении хорошего качества жизни и сохранения фертильности пациенток.

Эндометриоз-ассоциированная тазовая боль

Нарушение качества жизни при эндометриозе является в первую очередь следствием тазовой боли. Анализ историй заболеваний 940 женщин, у которых во время хирургического вмешательства был обнаружен эндометриоз, показал, что лишь 11 % пациенток не отмечали боль в области малого таза [29]. Интенсивность боли, бесспорно, относится к субъективным признакам, но и снижение качества жизни оценивается субъективно, поэтому неудивительно, что выраженность

болевого симптома становится одним из важнейших критериев выбора тактики ведения пациентки.

Чрезмерное внимание к качественной характеристике боли, напротив, может увести врача по неверному пути, поскольку, в отличие от других заболеваний органов малого таза, эндометриоз имеет полиморфную симптоматику. Результаты электронного опроса 610 женщин с диагностированным эндометриозом и 751 женщин, имеющих тазовую боль другого происхождения, показали, что у больных эндометриозом в 10 раз чаще, чем при иных болевых синдромах, встречаются сочетания из 5–7 следующих симптомов: нециклическая тазовая боль, дизурия, дисхезия, нерегулярные маточные кровотечения, запор или диарея, тошнота или рвота, чувство усталости или отсутствие энергии [30]. К этому перечню следует добавить функциональные расстройства центральной нервной системы, связь которых с эндометриозом не столь очевидна, но в формировании клинической картины заболевания они играют важнейшую роль. Свойственные хроническим болевым синдромам тревожные и депрессивные нарушения модулируют деятельность центров головного мозга, изменяя эмоциональные и поведенческие характеристики личности [31, 32] приводят к расстройствам сна, которые, в свою очередь, усиливают болевые симптомы эндометриоза, замыкая порочный круг тягостного симптомокомплекса [32].

При эндометриозе болевые симптомы неспецифичны, но специфику имеет комплекс висцеральных проявлений со стороны органов брюшной полости, который определяется как висцеральный синдром [30]. В его пределах определенные подтипы эндометриоза, вероятно, коррелируют с теми или иными симптомами, но эти корреляции еще предстоит изучить.

Существующая на протяжении длительного времени боль неминуемо приобретает нейропатический компонент. Это значительно ухудшает прогноз течения заболевания, поскольку ликвидация источника боли приводит к исчезновению ноцицептивной, но не нейропатической боли, субстратом которой служит

повреждение самой нервной ткани. Данное обстоятельство обуславливает необходимость ранней диагностики и лечения эндометриоза, что, к сожалению, трудно осуществить на практике. Достоверность диагностических критериев методов не прямой визуализации подвергается сомнению, требование диагностики эндометриоза с помощью прямой визуализации остается незыблемым, вклад эндометриоза в структуру причин тазовой боли недооценивается, симптомы висцерального синдрома интерпретируются неправильно – в итоге от момента первой жалобы на боль до установления диагноза уходит в среднем 7–12 лет [34]. Эти годы позволяют эндометриозу сформировать синдром хронической тазовой боли, изменить психику и личностный портрет женщины, затрудняя ее коммуникацию с врачом и обрекая на неудачи в терапии [35].

Диагностика эндометриоза

Проблема поздней диагностики эндометриоза все еще далека от решения, и сегодня единственной рекомендацией в попытках ее преодоления служит положение глобального консенсуса, принятого Всемирным обществом по эндометриозу в 2013 году [36]. Данное положение советует врачам проявлять к эндометриозу не меньшую настороженность, чем к онкологическим болезням, и в рамках рутинного обследования женщины задавать ей два вопроса: «Беспокоит ли тазовая боль?» и «Бывали ли периоды безуспешных попыток забеременеть?» При хотя бы одном положительном ответе диагноз следует прицельно уточнить. Но остается открытым вопрос, как это сделать...

Обнаруживаемые при гинекологическом исследовании признаки не являются специфичными. Методы не прямой визуализации позволяют диагностировать крупные поражения, но в отношении мелких очагов эндометриоза их ценность невелика. Окончательный диагноз эндометриоза в настоящее время устанавливается при проведении лапароскопии, которая одновременно становится первым этапом лечения.

Но операция должна быть обоснованной, а в отсутствии очевидного субстрата тазовая боль таким основанием может стать лишь при крайне тяжелом, невыносимом течении. Несмотря на доказанную высокую распространенность болевых симптомов среди больных эндометриозом, за тазовой болью далеко не всегда стоит этот диагноз. Исследование, оценившее частоту выявления эндометриоза (исключая аденомиоз) у женщин, перенесших гистерэктомию [37], продемонстрировало следующие данные. Эндометриоз был установлен у 15,2 % пациенток обследованной когорты. Среди этих женщин 8,0 % не жаловались на тазовую боль. Чаще всего (42,8 %) эндометриоз обнаруживался у пациенток, имевших этот диагноз в прошлом, и только у 24,1 % женщин с хронической тазовой болью визуальный осмотр брюшной полости во время операции подтвердил диагноз эндометриоза.

Результаты данного исследования интересны с двух позиций. На первый взгляд, оно опровергает укоренившееся представление о том, что эндометриоз является самой частой причиной хронической тазовой боли. Но, с другой стороны, может ли отсутствие видимых очагов отрицать возможность существования микроскопических гетеротопий или их нахождение в труднодоступных для визуализации местах, особенно при наличии спаек? Это сомнение подкрепляется тем фактом, что у большинства женщин с ранее подтвержденным эндометриозом гетеротопии при проведении гистерэктомии не обнаруживались. Таким образом, мы встаем перед дилеммой: следует признать ошибочным наше понимание эндометриоза как хронического заболевания или допустить возможность диагностики заболевания без визуализации эндометриоидных очагов.

Второй вариант выхода из диагностической ловушки выглядит более предпочтительным, учитывая тенденции к уменьшению хирургической агрессии во всех направлениях медицины и рождение концепции однократной операции при эндометриозе. Обоснование данной позиции строится прежде всего исходя из никем не оспариваемого постулата

обязательного выполнения лечебной процедуры – удаления всех доступных очагов эндометриоза при их обнаружении на диагностической лапароскопии. Но эндоскопические оперативные вмешательства, даже в руках опытного врача, соблюдающего принципы функциональной хирургии, к сожалению, не оправдают возложенных на них ожиданий. Сегодня очевидно, что операция недостаточно эффективна, с точки зрения долговременного купирования тазовой боли и предотвращения рецидивов эндометриоза, а при эндометриозе яичников она оказывает неблагоприятное влияние на овариальный резерв [38]. Это привело к пересмотру концепции лечения эндометриоза и ограничению показаний к хирургическому методу [39], который остается предпочтительным при следующих состояниях: бесплодие неустановленного генеза или предположительно связанное с эндометриозом; эндометриома яичника диаметром более 3 см или требующая дифференциальной диагностики с истинной опухолью яичника, глубокий инфильтративный эндометриоз с экстрагенитальным распространением, тяжелая (нестерпимая) хроническая тазовая боль в отсутствие ее очевидного субстрата и психогенного происхождения. Во всех других случаях для установления предположительной связи тазовой боли с эндометриозом применяется эмпирическая гормональная терапия.

Медикаментозная терапия эндометриоза

Гормональная терапия установленного или предполагаемого эндометриоза включает антигонадотропины, агонисты (аналоги) гонадолиберина (ГнРГ), прогестины или антипрогестины и комбинированные оральные контрацептивы (КОК). Эмпирическую терапию тяжелой боли целесообразно проводить аналогами ГнРГ, позволяющими быстрее достичь купирования болевых симптомов в течение первых 3 месяцев лечения. При получении положительного результата возможен переход на прогестины и КОК в зависимости от дополнительных факторов, определяющих преимущества того или иного метода. Прогестины или КОК для первичного назначения

женщинам с тазовой болью целесообразны при легких или среднетяжелых болевых симптомах. Вне зависимости от выбранного метода эффект эмпирической терапии оценивается через 3 месяца и считается положительным при значительном уменьшении интенсивности боли до субъективно приемлемого уровня.

Устанавливать диагноз эндометриоза на основании положительно результата эмпирической гормональной терапии нельзя. Нынешняя позиция в отношении заболевания не позволяет диагностировать его до получения хотя бы визуального подтверждения существования гетеротопий. На первый взгляд, это выглядит обоснованным, поскольку купирования болевого симптома с помощью гормонов удавалось достичь у женщин, у которых диагноз эндометриоза не был подтвержден лапароскопически, но наблюдались такие состояния, как синдром венозной тазовой конгестии [40], интерстициальный цистит или синдром раздраженного кишечника [41]. С другой стороны, можем ли мы быть уверены в том, что эндометриоидные гетеротопии не ускользают от взгляда хирурга ввиду малых размеров или труднодоступного расположения?

Таким образом, диагноз эндометриоза при позитивных результатах эмпирической терапии остается предположительным, но терапия тазовой боли с помощью гормональных препаратов получает обоснование для продолжения.

Целью долговременного лечения больных эндометриозом является избавление женщины от симптомов, приносящих ей страдание и снижающих качество жизни [42].

Эффекты аналогов ГнРГ реализуются через специфические рецепторы первого и второго типа в тканях репродуктивных органов и связаны не только с глубокой гипоэстрогенией [43]. Эта группа препаратов приводит к снижению уровней белка мидкайна – фактора роста, участвующего в процессе овуляции и связанного с ангиогенезом, хемотаксисом, митотической активностью, воспалением [44]. Экспрессия мидкайна

в фолликулярной и перитонеальной жидкостях у больных эндометриозом повышена [45].

Позитивные изменения, индуцируемые аналогами ГнРГ, нормализуют нарушенный иммунный статус, уменьшая присутствие естественных клеток-киллеров, увеличивая процентное содержание Т-хелперов и снижая Т-супрессоры, редуцируя уровни С-реактивного белка. Аналоги ГнРГ уменьшают чувствительность тканей к тромбину, подавляют пролиферацию, увеличивают апоптоз и репрессировывают сосудистый эндотелиальный фактор роста [46]. Клиническая эффективность аналогов ГнРГ в терапии эндометриоз-ассоциированной тазовой боли доказана в рандомизированных контролируемых исследованиях [47].

Старейшим методом лечения эндометриоза являются прогестины – большая группа лекарственных средств, общими свойствами которых при непрерывном введении является угнетение яичникового стероидогенеза, подавление овуляции, снижение уровней эстрогенов и децидуализация эндометрия, как эутопического, так и эктопического. Фармакологические эффекты отдельных представителей группы различаются. Оптимальным профилем эффективности и переносимости обладает диеногест (Зафрилл), применяемый в суточной дозе 2 мг не менее 6 месяцев для лечения тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом [48, 49]. В отличие от других прогестинов и в дополнение к общему прогестагенному эффекту, диеногест прямо подавляет рост стромальных клеток эндометриоидных гетеротопий, снижает активность циклооксигеназы-2 и других ферментов, задействованных в синтезе простагландина E_2 , экспрессию ароматазы, уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли альфа и др.), биосинтез факторов роста, в том числе сосудистого эндотелиального фактора роста, сигнальных киназ, ответственных за контроль воспаления [50–52]. Анальгетический эффект диеногеста связывают также с ингибированием экспрессии фактора роста нервов, индуцируемой при эндометриозе эстрогенами и провоспалительными цитокинами [53].

В рандомизированных исследованиях диеногест вдвое превосходил плацебо по редукции тазовой боли и характеризовался достоверно более выраженным уменьшением тазовой боли через 3 и 6 месяцев лечения по сравнению с нестероидными противовоспалительными средствами [54]. Исследования, посвященные сравнению оральных прогестинов и аналогов ГнРГ, не выявили отличий в эффективности этих методов терапии тазовой боли [55]: применение диеногеста имело сходный эффект с бусерелином, лейпрорелином, трипторелином [56].

Шестимесячные курсы терапии диеногестом и аналогами ГнРГ дают сходные результаты по качеству жизни: снижение болезненности при половом акте, во время менструальных кровотечений, уменьшение выраженности нециклической боли, так же как и улучшение настроения, повышение уровня работоспособности и социального взаимодействия, увеличение частоты половых контактов и сексуального удовлетворения, рост активности жизненной позиции – все эти показатели имели одинаковую динамику при использовании двух методов терапии [57]. Однако переносимость аналогов ГнРГ и прогестинов в долгосрочной перспективе существенно различается. Главный побочный эффект длительного использования аналогов ГнРГ состоит в снижении качества жизни из-за глубокого подавления уровней эстрогенов и риске потери минеральной плотности кости. Это является основанием для сокращения продолжительности лечебного курса до 6 инъекций.

Между тем терапия эндометриоз-ассоциированной боли требует длительного непрерывного контроля эстрогензависимой воспалительной реакции. При планировании длительного лечебного курса оральные прогестины, в первую очередь диеногест, выигрывают у аналогов ГнРГ.

После 12 месяцев непрерывного приема диеногеста отмечалось достоверное уменьшение частоты и выраженности диспареунии, дисменореи, нециклической тазовой боли и кишечных симптомов [58]. Одновременно с клиническим улуч-

шением применение диеногеста приводило к сокращению размеров эндометриоидных гетеротопий [56], хотя в других исследованиях снижение интенсивности боли не сопровождалось уменьшением объема поражения при глубоком инфильтративном эндометриозе [58].

Длительное, до 52 недель, лечение диеногестом показало высокую приверженность к терапии и было связано с относительно небольшим числом переносимых побочных эффектов [56]. Увеличение продолжительности лечебного курса до 65 недель сохраняло положительный баланс пользы и риска, демонстрируя высокую приверженность к терапии и минимальное число отказов от ее приема [48]. В целом применение диеногеста достоверно улучшает качество жизни пациенток по физическому, психологическому компонентам, самооценке и здоровью [58], контролируя рост эндометриоидных гетеротопий и предотвращая возврат болевых симптомов [48].

Свойства диеногеста позволяют рекомендовать его для послеоперационной профилактики рецидивов эндометриоза, оварияльного эндометриоза, глубокого инфильтративного эндометриоза и экстрагенитальных локализаций заболевания [59]. Как и любой другой метод лечения, прогестагены обеспечивают ремиссию заболевания столь долго, сколько продолжается их прием [59]. Важным фактором, определяющим приверженность к длительной терапии, являются ее эффекты, очевидные для женщины, – прежде всего уменьшение негативных симптомов. Поэтому, исходя из необходимости обеспечить комплаенс, не стоит назначать прогестин пациентке с бессимптомным эндометриозом, например после операции по поводу случайно обнаруженной эндометриозы яичника. Женщина, не испытывающая тазовую боль, не будет привержена к терапии, которая сопровождается нарушениями менструального цикла и другими вероятными побочными эффектами. Для бессимптомных форм эндометриоза у сексуально активных женщин наиболее подходящим выбором являются КОК.

Комбинированные гормональные контрацептивы являются средством терапии хронической тазовой боли [60] и профилактики рецидивов эндометриоза после хирургического лечения [59]. Оптимальный результат наблюдается у женщин, испытывающих циклические боли – дисменорею [39]. Проблема использования КОК с терапевтическими целями состоит в отсутствии соответствующих показаний в инструкциях к применению препаратов. Вероятно, именно это обстоятельство определяет малое число рандомизированных контролируемых исследований применения КОК в лечении эндометриоз-ассоциированной тазовой боли и недостаточную доказательную базу их неконтрацептивной терапевтической эффективности [61]. В коокрановском обзоре 2018 года указано на необходимость продолжения работ для накопления данных об использовании КОК с целью облегчения эндометриоз-ассоциированной тазовой боли. Заметим, что потребность в предохранении от нежеланной беременности не рассматривается как обязательное условие назначения КОК [61].

Допустимо долгосрочное использование любого монофазного КОК, доза прогестагена в котором соответствует дозе, необходимой для контроля эндометриоидных гетеротопий, но диеногестсодержащие комбинации (Силует) имеют очевидные преимущества, подтвержденные клиническими исследованиями. У больных эндометриозом, получавших ДНГ-КОК, отмечалось достоверное уменьшение тазовой боли, повышение качества жизни по всем шкалам, в том числе улучшение сексуальной функции [62, 63]. Повысить результативность лечения можно при использовании непрерывного режима приема [59, 64], но тогда теряется важное преимущество КОК перед оральными прогестинами – хороший контроль менструального цикла [65]. Следует, однако, отметить, что непрерывный режим приема КОК лучше купирует боль по сравнению со стандартной схемой использования в течение первых 6 месяцев использования, а в дальней-

шем различия между непрерывным и циклическим режимом исчезают [66]. Данное наблюдение можно применить в клинической практике, назначая КОК для контроля болевых симптомов в непрерывном режиме на протяжении первых 6 месяцев и оставляя решение о продолжении непрерывного приема или переходе на стандартный режим на усмотрение пациентки.

В международных клинических руководствах и большинстве национальных рекомендаций допускается назначение КОК пациенткам с эндометриозом *off label*, то есть вне аннотированных показаний, исключительно по факту наличия тазовой боли или для послеоперационного ведения женщин, не желающих беременеть, даже в отсутствие сексуальной активности [39, 67, 68]. На территории РФ врач может рекомендовать прием КОК (предпочтительный выбор – КОК с диеногестом) пациенткам, живущим половой жизнью и не планирующим беременность.

Потребность в контрацепции – важный, но не единственный критерий выбора между прогестинами и КОК. Следует принимать во внимание противопоказания к назначению комбинированных гормональных препаратов, включающие намного более широкий спектр состояний, нежели чистые прогестагены. Помимо противопоказаний, существуют дополнительные обстоятельства, определяющие большую или меньшую безопасность использования данных групп лекарственных средств. К таким дополнительным факторам относится возраст женщины.

Известно, что для женщин старше 40 лет подбор контрацептивного метода требует соблюдения особых правил [69]. Связанные с возрастом риски относятся прежде всего к тромбоэмболическим осложнениям. Поскольку тромбозы в большинстве случаев возникают в течение первых месяцев приема КОК, продолжение использования контрацептива после 40 лет считается безопасным и польза, которую получает женщина от длительного использования КОК по 30–50%-му снижению риска овариального, эндометриального

и колоректального рака, превышает вероятные нежелательные последствия [70, 71].

Но вопрос о первичном назначении средства для предохранения от беременности, в том числе больным эндометриозом, остается актуальным. Риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ), который зависит от дозы эстрогена и типа прогестина в составе КОК, должен учитываться при назначении препарата женщинам с дополнительными факторами, повышающими вероятность ВТЭ [72]. В отношении риска ВТЭ диеногестосодержащие КОК проигрывают левоноргестрелсодержащим КОК (ЛНГ-КОК) по двум позициям: отсутствие микродозированных комбинаций и большая тромбогенность диеногеста по сравнению с левоноргестрелом [73]. Но и микродозированные ЛНГ-КОК не являются средством первой линии контрацепции у женщин, перешагнувших 40-летний рубеж, уступая место внутриматочным средствам и чисто прогестагенной оральной контрацепции [74].

Если же встает вопрос о долгосрочном контроле эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, в том числе у сексуально активных женщин, назначение диеногеста выглядит предпочтительным. Действительно, фертильность у женщин старше 40 лет существенно снижается, как и частота половых сношений. Риск наступления беременности в еще большей степени уменьшается у пациенток с эндометриозом, а применение диеногеста сводит его к нулю. Поэтому использование диеногеста с целью лечения эндометриоз-ассоциированной боли у женщин старше 40 лет следует признать оптимальным выбором вне зависимости от характеристик сексуальной жизни пациентки.

Заключение

В условиях современного образа жизни и нарастающего влияния неблагоприятных факторов внешней среды численность больных эндометриозом будет увеличиваться, а вопросы его ранней диагностики, адекватного лечения и профилактики приобретать все большую актуальность. В ряду

этих серьезных медицинских вопросов главной задачей останется подбор индивидуального лечения каждой пациентке с целью обеспечения ее текущих потребностей и долгосрочного сохранения качества жизни. Гормональная терапия позволяет хотя бы частично решить данные задачи при условии правильного выбора метода и постоянного наблюдения женщины с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью.

Список литературы

1. Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. *BMJ*. 2014; 348: g1752. [PubMed: 24647161]
2. Cousins FL, O DF, Gargett CE. Endometrial stem/progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; 50: 27–38. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.011.
3. Méar L, Herr M, Fauconnier A, Pineau C, Vialard F. Polymorphisms and endometriosis: a systematic review and meta-analyses. *Hum Reprod Update*. 2020; 26 (1): 73–102. DOI: 10.1093/humupd/dmz034.
4. Bruner-Tran KL, Resuehr D, Ding T, JA L, Osteen K. The Role of Endocrine Disruptors in the Epigenetics of Reproductive Disease and Dysfunction: Potential Relevance to Humans. *Current Obstet Gynecol Rep*. 2012; 1: 116–123.
5. Bruner-Tran KL, Mokshagundam S, Herington JL, Ding T, Osteen KG. Rodent Models of Experimental Endometriosis: Identifying Mechanisms of Disease and Therapeutic Targets. *Curr Womens Health Rev*. 2018; 14 (2): 173–188. DOI: 10.2174/1573404813666170921162041.
6. Herington JL, Bruner-Tran KL, Lucas JA, Osteen KG. Immune interactions in endometriosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011; 7: 611–626.
7. Оразов М. Р., Духин А. О., Носенко Е. Н. Роль пролиферации и апоптоза при аденомиозе, сопровождающемся синдромом хронической тазовой боли. *Доктор.Ру*. 2016; 3 (120): 5–8.
8. Hu X, Zhou Y, Feng Q, Wang R, Su L, Long J, Wei B. Association of endometriosis risk and genetic polymorphisms involving biosynthesis of sex steroids and their receptors: an updating meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012; 164 (1): 1–9. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2012.05.008.
9. Shao R, Cao S, Wang X, Feng Y, Billig H. The elusive and controversial roles of estrogen and progesterone receptors in human endometriosis. *Am J Transl Res*. 2014; 6 (2): 104–113.
10. Campbell L, Emmerson E, Williams H, Saville CR, Krust A, Chambon P, Mace KA, Hardman MJ. Estrogen receptor- α promotes alternative macrophage activation during cutaneous repair. *J Invest Dermatol*. 2014; 134 (9): 2447–2457.
11. Heublein S, Vrekoussis T, Kuhn C, Friese K, Makrigiannakis A, Mayr D, Lenhard M, Jeschke U. Inducers of G-protein coupled estrogen receptor (GPER) in endometriosis: potential implications for macrophages and follicle maturation. *J Reprod Immunol*. 2013; 97 (1): 95–103.
12. Okamoto M, Suzuki T, Mizukami Y, Ikeda T. The membrane-type estrogen receptor G-protein-coupled estrogen receptor suppresses lipopolysaccharide-induced interleukin 6 via inhibition of nuclear factor-kappa B pathway in murine macrophage cells. *Anim Sci J*. 2017; 88 (11): 1870–1879.
13. Bulun SE, Cheng Y-H, Pavone ME, et al. 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase-2 Deficiency and Progesterone Resistance in Endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2010; 28 (1): 44–50.
14. Szczepańska M, Wirstlein P, Skrzypczak J, Jagodziński PP. Expression of HOXA11 in the mid-luteal endometrium from women with endometriosis-associated infertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012; 10 (1): 1.
15. Liang Y, Yao S. Potential role of estrogen in maintaining the imbalanced sympathetic and sensory innervation in endometriosis. *Mol Cell Endocrinol*. 2016; 424: 42–49. DOI: 10.1016/j.mce.2016.01.012.

16. Barcena DAM, Oldewewes J, Arnold J, Schneider A, Mechsner S. Remodeling of estrogen-dependent sympathetic nerve fibers seems to be disturbed in adenomyosis. *Fertil Steril*. 2013; 100 (3): 801–809.
17. Monica BM, Smith PG. Estrogen and female reproductive tract innervation: cellular and molecular mechanisms of autonomic neuroplasticity. *Auton Neurosci*. 2015; 187: 1–17.
18. Greaves E, Collins F, Esnal-Zufiaurre A, Giakoumelou S, Horne AW, Saunders PT. Estrogen receptor (ER) agonists differentially regulate neuroangiogenesis in peritoneal endometriosis via the repellent factor SLIT3. *Endocrinology*. 2014; 155 (10): 4015–4026.
19. Rowan MP, Berg KA, Roberts JL, Hargreaves KM, Clarke WP. Activation of estrogen receptor alpha enhances bradykinin signaling in peripheral sensory neurons of female rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014; 349 (3): 526–532.
20. Altun I, Kurutas EB. G protein-coupled estrogen receptor levels after peripheral nerve injury in an experimental rat model. *World Neurosurg*. 2015; 84 (6): 1903–196.
21. Zhang X, Lu B, Huang X, Xu H, Zhou C, Lin J. Innervation of endometrium and myometrium in women with painful adenomyosis and uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2010; 94 (2): 730–737. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.026.
22. Miller EJ, Fraser IS. The importance of pelvic nerve fibers in endometriosis. *Womens Health (Lond)*. 2015; 11 (5): 611–618.
23. Yan D, Liu X, Guo SW. Nerve fibers and endometriotic lesions: partners in crime in inflicting pains in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 209: 14–24. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.06.017.
24. McKinnon B, Bersinger NA, Wotzkow C, Mueller MD. Endometriosis-associated nerve fibers, peritoneal fluid cytokine concentrations, and pain in endometriotic lesions from different locations. *Fertil Steril*. 2012; 97 (2): 373–380. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.11.011.
25. Wang G, Tokushige N, Fraser IS. Nerve fibers and menstrual cycle in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril*. 2011; 95 (8): 2772–2774. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.150.
26. Wei Y, Liang Y, Lin H, Dai Y, Yao S. Autonomic nervous system and inflammation interaction in endometriosis-associated pain. *J Neuroinflammation*. 2020; 17 (1): 80. DOI: 10.1186/s12974-020-01752-1.
27. Liang Y, Xie H, Wu J, Liu D, Yao S. Villainous role of estrogen in macrophage-nerve interaction in endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018 Dec 5; 16 (1): 122. DOI: 10.1186/s12958-018-0441-z.
28. Forster R, Sarginson A, Velichkova A, Hogg C, Dornig A, Horne AW, Saunders PT, Greaves E. Macrophage-derived insulin-like growth factor-1 is a key neurotrophic and nerve-sensitizing factor in pain associated with endometriosis. *FASEB J*. 2019 Oct; 33 (10): 11210–11222. DOI: 10.1096/fj.201900797R.
29. Nnoaham KE, 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.
30. Hansen KE, Kesmodel US, Baldusson EB, Kold M, Forman A. Visceral syndrome in endometriosis patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014; 179: 198–203.
31. Facchin F, Barbara G, Dridi D, et al. Mental health in women with endometriosis: searching for predictors of psychological distress. *Hum Reprod*. 2017; 32 (9): 1855–1861.
32. Zarbo C, Brugnera A, Dessi V, et al. Cognitive and Personality Factors Implicated in Pain Experience in Women with Endometriosis: A Mixed Method Study. *Clin J Pain*. 2019; 35 (12): 948–957.
33. Maggiore LRU, Bizzarri N, Scala C, Tafi E, Siesto G, Alessandri F, Ferrero S. Symptomatic endometriosis of the posterior cul-de-sac is associated with impaired sleep quality, excessive daytime sleepiness and insomnia: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 209: 39–43.
34. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centers. *Hum Reprod*. 2012; 27: 1292–1299.
35. Kundu S, Wildgrube J, Schipper C, Hillemanns P, Brandes I. Supporting and Inhibiting Factors When Coping with Endometriosis from the Patients' Perspective. *Geburthilfe Frauenheilkd*. 2015; 75 (5): 462–469.
36. Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod*. 2013; 28 (6): 1552–1568.
37. Mowers EL, Lim CS, Skinner B, Mahner N, Kamdar N, Morgan DM, As-Sanie S. Prevalence of Endometriosis During Abdominal or Laparoscopic Hysterectomy for Chronic Pelvic Pain. *Obstet Gynecol*. 2016; 127 (6): 1045–1053.
38. Streuli I, de Ziegler D, Gayet V, Santulli P, Bijaoui G, de Mouzon J, Chapron C. In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery. *Hum Reprod*. 2012; 27: 3294–3303.
39. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014; 29 (3): 400–412.
40. Durham JD, Machan L. Pelvic congestion syndrome. *Semin Intervent Radiol*. 2013; 30 (4): 372–380. DOI: 10.1055/s-0033-1359731.
41. Speer LM, Mushkbar S, Erbele T. Chronic Pelvic Pain in Women. *Am Fam Physician*. 2016; 93 (5): 380–387. PMID: 26926975.
42. Johnson NP, Hummelshoj L. World Endometriosis Society Montpellier Consortium: Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod*. 2013; 28 (6): 1552–1568.
43. Hong IS, Klausen C, Cheung AP, Leung PC. Gonadotropin-releasing hormone-I or II interacts with IGF-I/Akt but not connexin 43 in human granulosa cell apoptosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97 (2): 525–534.
44. Nigrakis K, Bersinger NA, McKinnon B, et al. Regression of the inflammatory microenvironment of the peritoneal cavity in women with endometriosis by GnRHa treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013; 170 (2): 550–554.
45. Muramatsu T. Structure and function of midkine as a basis of its pharmacological effects. *Br J Pharmacol*. 2014; 171 (4): 814–826.
46. Huang F, Wang H, Zou Y, Liu Q, Cao J, Yin. Effect of GnRH-II on the ESC proliferation, apoptosis and VEGF secretion in patients with endometriosis in vitro. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013; 6 (11): 2487–2496.
47. Alshehre SM, Duffy S, Jones G, Ledger WL, Metwally M. A prospective, single-centre, single-arm, open label study of the long-term use of a gonadotropin releasing hormone agonist (Triptorelin SR, 11.25 mg) in combination with Tibolone add-back therapy in the management of chronic cyclical pelvic pain. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020; 18 (1): 28. DOI: 10.1186/s12958-020-00586-z.
48. Schindler AE. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *Int J Womens Health*. 2011; 3: 175–184. DOI: 10.2147/IJWH.S5633.
49. Bedaiwy MA, Allaire C, Alfara S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. *Fertil Steril*. 2017; 107 (3): 537–548.
50. Grandi G, Mueller M, Bersinger NA, Cagnacci A, Volpe A, McKinnon B. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflamm Res*. 2016; 65 (3): 183–192. DOI: 10.1007/s00011-015-0909-7.
51. Shimizu Y, Mita S, Takeuchi T, Notsu T, Mizuguchi K, Kyo S. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits prostaglandin E2 production and aromatase expression by human endometrial epithelial cells in a spheroid culture system. *Steroids*. 2011; 76 (1–2): 60–7. DOI: 10.1016/j.steroids.2010.08.010.
52. 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.
53. Mita S, Shimizu Y, Sato A, Notsu T, Imada K, Kyo S. Dienogest inhibits nerve growth factor expression induced by tumor necrosis factor- α or interleukin- β . *Fertil Steril*. 2014; 101 (2): 595–601.
54. Caruso S, Iraci M, Cianci S, Casella E, Fava V, Cianci A. Quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain when treated with dienogest. *J Endocrinol Invest*. 2015; 38 (11): 1211–8. DOI: 10.1007/s40618-015-0383-7.
55. Jeng CJ, Chuang L, Shen J. A comparison of progestogens or oral contraceptives and gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother*. 2014; 15 (6): 767–773.
56. Andres Mde P, Lopes LA, Baracat EC, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2015; 292 (3): 523–529. DOI: 10.1007/s00404-015-3681-6.
57. Тихонова Е. С. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013; 26 с.
58. Leonardo-Pinto JP, Benetti-Pinto CL, Cursino K, Yela DA. Dienogest and deep infiltrating endometriosis: The remission of symptoms is not related to endometriosis nodule remission. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 211: 108–111. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.02.015.
59. Koga K, Takamura M, Fujii T, Osuga Y. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis. *Fertil Steril*. 2015; 104 (4): 793–801. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.026.
60. Bedaiwy M, Allaire C, Yong P, et al. Medical Management of Endometriosis in Patients with Chronic Pelvic Pain. *Semin Reprod Med*. 2017; 35 (1): 38–53.
61. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 5 (5): CD001019. DOI: 10.1002/14651858.CD001019.pub3.
62. Caruso S, Iraci M, Cianci S, Fava V, Casella E, Cianci A. Comparative, open-label prospective study on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain on 2 mg dienogest/30 µg ethinyl estradiol continuous or 21/7 regimen oral contraceptive. *J Endocrinol Invest*. 2016; 39(8): 923–931.
63. Schindler AE. Non-contraceptive benefits of hormonal contraception. *Minerva Ginecol*. 2010; 62: 319–329.
64. Wiegatz I, Stahlberg S, Manthey T, et al. Effect of extended-cycle regimen with an oral contraceptive containing 30 mcg ethinylestradiol and 2 mg dienogest on bleeding patterns, safety, acceptance and contraceptive efficacy. *Contraception*. 2011; 84 (2): 133–143.
65. Vercellini P, Barbara G, Somigliana E, Bianchi S, Abbati A, Fedele L. Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis. *Fertil Steril*. 2010; 93: 2150–2161.
66. Dmitrov R, Kunselman AR, Legro RS. Continuous Compared with Cyclic Oral Contraceptives for the Treatment of Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2012; 119 (6): 1143–1150.
67. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2014; 101 (4): 927–935.
68. Ulrich U, Buchweitz O, Greb R, et al. for the German and Austrian Societies for Obstetrics and Gynecology. National German Guideline (S2k): Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis: Long Version – AWMF Registry No. 015-045. *Geburthilfe Frauenheilkd*. 2014; 74 (12): 1104–1118.
69. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Faculty of Sexual & Reproductive Health Care. Contraception for Women Aged over 40 years; 2010 www.fsrh.org/pages/clinical_guidance.asp
70. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, Zikan M, Dusek L. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update*. 2010; 16: 631–650.
71. Mueck AO, Seeger H, Ruan X. Oral contraception and risk of endometrial cancer. *J Contracept*. 2011; 2: 127–136.
72. Reid RL, Westhoff C, Mansour D, et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism. Consensus opinion from an International Workshop held in Berlin, Germany in December 2009. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2010; 36: 117–122.
73. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis (review). *Cochrane Library*. 2014; (3). www.thecochranelibrary.com.
74. Mantha S, Karp R, Raghavan V, Terrin N, Bauer KA, Zwicker JJ. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012; 345: e4944. DOI: 10.1136/bmj.e4944.

Для цитирования: Кузнецова И.В. Терапия тазовой боли, связанной с эндометриозом: преодоление неразрешенных проблем. Медицинский алфавит. 2020; (26): 38–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-38-44>.

For citation: Kuznetsova I.V. Therapy for pelvic pain associated with endometriosis: overcoming unresolved issues. Medical alphabet. 2020; (26): 38–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-38-44>.

