

# Эмпирическая и долговременная терапия тазовой боли, связанной с эндометриозом

И. В. Кузнецова

ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова», Москва

## РЕЗЮМЕ

Эндометриоз является распространенным заболеванием, диагностика и терапия которого по-прежнему остаются предметом дискуссий. Один из главных симптомов эндометриоза – тазовая боль представляет особую проблему в связи со сложностями выявления причины и отсутствием достаточного эффекта от хирургического и медикаментозного лечения. В обзоре литературы представлены современные данные о распространенности, клинической характеристике и методах индивидуального подбора терапии у пациенток с тазовой болью, установленно или предположительно ассоциированной с эндометриозом.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** эндометриоз, дисменорея, диспареуния, хроническая тазовая боль, прогестины, диеногест, комбинированные оральные контрацептивы.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Empirical and long-term therapy for endometriosis-associated pelvic pain

I. V. Kuznetsova

Scientific Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakova, Moscow, Russia

## SUMMARY

Endometriosis is a common disease, the diagnosis and treatment of which is still a matter of debate. One of the main symptoms of endometriosis – pelvic pain is a particular problem due to the difficulties in identifying the cause and the lack of sufficient effect from surgical and medical treatment. The literature review presents current data on the prevalence, clinical characteristics and methods of individualized therapy in patients with pelvic pain established or presumably associated with endometriosis.

**KEY WORDS:** endometriosis, dysmenorrhea, dyspareunia, chronic pelvic pain, progestins, dienogest, combined oral contraceptives.

**CONFLICT OF INTEREST.** The author declares no conflict of interest.

Эндометриоз – хроническое воспалительное гормонозависимое заболевание, связанное с ростом ткани, подобной эндометрию, за пределами полости матки, относится к одной из самых актуальных проблем современной гинекологии [1]. Распространенность эндометриоза, по результатам эпидемиологических исследований, оценивается в 6,1–7,0%, заболеванием страдают преимущественно женщины репродуктивного возраста, и почти в половине случаев диагноз устанавливается в период 18–29 лет.

Экономическое бремя, обусловленное эндометриозом, сходно с таковым при других хронических заболеваниях – диабете, болезни Крона, ревматоидном артрите [2]. Основными симптомами эндометриоза являются тазовая боль и бесплодие, каждый из которых в равной степени негативно влияет на жизнь женщины [3] и снижает ее качество [4].

Эндометриоз обнаруживается у 64–82% пациенток с хронической тазовой болью (ХТБ) [5], которая определяется как нециклическая тазовая боль, существующая на протяжении 3 месяцев при интенсивности, нарушающей повседневную активность, или циклическая (менструальная) тазовая боль, существующая на протяжении 6 месяцев при интенсивности, требующей медикаментозного вмешательства и не купируемой полностью приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [6].

До 84,1–86,2% пациенток относительно продолжительное время испытывают симптомы эндометриоза до установления диагноза и не получают необходимой помощи [7, 8], причем, по данным проведенного в Канаде исследования, из общей задержки, составляющей 5,4 года, 3,1 года приходится на сборы пациентки к врачу, а 2,3 года – на диагностический поиск врача [8]. Задержка в установлении диагноза ухудшает прогноз лечения, и в настоящее время предпринимается много усилий для исправления сложившейся ситуации, в том числе направленных на улучшение клинической диагностики болевого синдрома.

Самым частым болевым симптомом эндометриоза является дисменорея, наблюдаемая у 52,4–70,3% пациенток [7, 8]. Однако дисменорея широко распространена в популяции и довольно часто (45,2–50,7%) встречается у женщин, не имеющих эндометриоз. Чтобы избежать гипердиагностики, следует уточнять тяжесть дисменореи по таким признакам, как появление боли до начала менструального кровотечения, продолжительность боли дольше 72 часов, отсутствие полного эффекта от приема НПВС. Вероятность обнаружения эндометриоза у женщин с тяжелой дисменореей существенно повышена при отношении шансов (ОШ) 2,9, (95% доверительный интервал [ДИ]: 2,5–3,3) [8]. В противоположность дисменорее, диспареуния при эндометриозе встречается в два раза

чаще, чем в отсутствии этого заболевания (29,5–52,5% по сравнению с 13,4–28,0%) [7, 8]. Неменструальная тазовая боль демонстрирует еще большие отличия, наблюдаясь у 36,7–49,5% пациенток с эндометриозом по сравнению с 14,3–18,7% женщин без такового, при ОШ = 3,4 (95% ДИ: 2,8–4,2) [7, 8]. Тяжесть симптомов прямо ассоциирована с риском эндометриоза: ОШ для тяжелой дисменореи составляет 2,7 (95% ДИ: 2,3–3,1), для тяжелой неменструальной боли – 2,2 (95% ДИ: 1,7–2,9), для диспареунии – 2,4 (1,8–3,2) [7]. Вероятность эндометриоза повышена также у женщин с общей абдоминальной болью (ОШ = 3,0; 95% ДИ: 2,5–3,6) и ощущением давления в малом тазу (ОШ = 3,0; 95% ДИ: 2,3–3,8) [8].

В настоящее время ведутся работы по определению характеристик висцерального болевого синдрома, на основании которого можно было бы устанавливать эндометриоз, но пока этот диагноз подтверждается только путем прямой визуализации очагов, а в случаях распространенного, или глубокого инфильтративного эндометриоза, или эндометриоза яичников необходимо гистологическое исследование [9, 10]. Однако операция должна иметь четкие обоснования, и боль сама по себе таковым не является. Несмотря на доказанную высокую частоту встречаемости болевых симптомов у пациенток с эндометриозом, наличие тазовой боли далеко не всегда означает присутствие эндометриоза. Исследование, оценившее распространенность эндометриоза (исключая аденомиоз) у женщин, перенесших гистерэктомию [11], выявило заболевание у 15,2% пациенток обследованной когорты. Случайной находкой у женщин, не предъявлявших жалоб на тазовую боль, эндометриоз стал в 8,0% наблюдений. Чаще всего (42,8%) имплантаты обнаруживались у пациенток, имевших диагноз эндометриоза в прошлом, а ХТБ была ассоциирована с эндометриозом только у 24,1% женщин. Данное исследование, не опровергая связь эндометриоза с ХТБ, еще раз заставляет задуматься об обновлении диагностической концепции эндометриоза.

С другой стороны, отсутствие видимых очагов эндометриоза в процессе осмотра брюшной полости при выполнении лапароскопии еще не гарантирует, что их действительно нет. Имплантаты могут быть недоступны для визуализации по причине своего расположения, особенно при наличии спаечного процесса, а также ввиду чрезвычайно малого размера. Микроскопические очаги эндометриоза были обнаружены у 39% женщин с хронической тазовой болью и нормальными результатами осмотра брюшной полости [12]. Таким образом, хирургическое вмешательство с целью выявления эндометриоза имеет свои ограничения, что ставит под сомнение признание ее «золотым стандартом» диагностики. Очевидно также, что операция оказывает негативное влияние на овариальный резерв при эндометриозах яичников [13–15], особенно при повторных вмешательствах [16], не избавляет от вероятности рецидивов заболевания, может быть связана с осложнениями как во время ее выполнения, так и в долгосрочной перспективе. Недостаточная эффективность хирургии и вероятность негативных последствий оперативного лечения заставляют пересматривать концепцию диагностики

эндометриоза и стратегии долговременного ведения больных. В частности, изменилось отношение к хирургической диагностике причин тазовой боли. В настоящее время считается оправданным предполагать связь тазовой боли с эндометриозом на основании положительных результатов эмпирической терапии и продолжать терапию, оставляя диагноз эндометриоза в виде клинического предположения до того момента, когда по поводу бесплодия или по иным причинам пациентке не понадобится хирургическое вмешательство [17].

Спектр средств эмпирической терапии достаточен для того, чтобы сделать индивидуальный выбор в зависимости от возраста и клинического портрета пациентки [18]. Для эмпирической терапии у подростков достаточно применять НПВС, которые помогают дифференцировать идиопатическую дисменорею и тяжелую дисменорею, не отвечающую на НПВС, потенциально связанную с эндометриозом. Как вторую линию эмпирической терапии, у подростков используют комбинированные оральные контрацептивы (КОК), а при их неэффективности ставят вопрос о хирургической диагностике эндометриоза. В популяции взрослых пациентов в качестве эмпирической терапии первой линии обычно используют прогестагены или КОК, оставляя для второй линии терапии аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ).

Эффект эмпирической терапии оценивается через 3 месяца, и если уровень болевых ощущений снижается до приемлемого уровня, то диагноз эндометриоза сохраняется как ведущее клиническое предположение, а терапия продолжается не менее 6 месяцев.

Для долговременного контроля болевых симптомов, ассоциированных с предположительным или установленным эндометриозом, используют те же группы гормональных лекарственных средств: аналоги ГнРГ, прогестины, КОК. Преимущество аналогов ГнРГ заключается в их универсальном антипролиферативном действии, направленном на все органы репродуктивной системы. Это позволяет использовать данную группу препаратов у больных с сочетанными гиперпластическими заболеваниями органов репродуктивной системы. Вторым положительным аспектом применения аналогов ГнРГ состоит в их влиянии на фертильность: глубокое подавление фолликулогенеза и эстрогенного биосинтеза «перезагружает» репродуктивную систему и обеспечивает улучшение исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [9, 19].

Однако глубокое угнетение синтеза эстрогенов имеет обратную сторону при длительном использовании аналогов ГнРГ. Высокая частота приливов и потливости, гинуринарных нарушений, снижения полового влечения, эмоциональных расстройств, а также потеря минеральной плотности кости (МПК) обуславливают ухудшение качества жизни и прогноз по общему здоровью, ограничивая возможности метода и требуя назначения add-back – терапии. Побочные эффекты аналогов ГнРГ отодвинули их на вторую линию медикаментозного лечения, оставив за ними нишу сочетанных гиперпластических процессов и средств подготовки к программам ВРТ у женщин с эндометриозом. Для эмпирической терапии аналоги ГнРГ

также рекомендуется использовать во вторую очередь, если средства первой линии терапии были недостаточно эффективны.

К первой линии терапии тазовой боли, предположительно или установленно ассоциированной с эндометриозом, относятся прогестагены – медроксипрогестерона ацетат, диеногест, дидрогестерон, левоноргестрел и др., оказывающие сходное с аналогами ГнРГ антипролиферативное действие.

Сигнал прогестеронового рецептора (PR) down регулирует эстрогеновые рецепторы (ER) и ограничивает продукцию эстрадиола посредством влияния на ароматазу и  $17\beta$ -гидроксистероид дегидрогеназу первого типа. Прогестины ингибируют клеточную пролиферацию, воспаление, неоваскуляризацию и нейрогенез. Но экспрессия PR в эндометриодных очагах редуцирована с доминированием менее активной изоформы PRA по сравнению с PRB, что вызвано эпигенетическими аномалиями, повреждающими транскрипцию гена *PGR* [20]. Еще один механизм прогестероновой резистентности представлен окислительным стрессом.

Среди молекулярных мишеней прогестерона резистентность к его действию в эндометриодных клетках проявляют ядерный фактор транскрипции FOXO1, матриксные металлопротеиназы, трансмембранный белок-переносчик коннексин 43 и паракринные регуляторы метаболизма эстрадиола [20]. Наибольшую резистентность, по сравнению с другими фенотипами, проявляет глубокий инфилтративный эндометриоз, хуже других форм заболевания отвечающий регрессией на медикаментозную терапию. Индивидуальные генетические характеристики могут влиять на биодоступность и фармакодинамику гормональных препаратов, используемых для лечения эндометриоза, частично объясняя варибельный терапевтический ответ. Но и способность разных синтетических прогестинов преодолевать прогестероновую резистентность сильно отличается.

Наиболее мощным лечебным эффектом среди прогестагенов обладает диеногест (Зафрилл). Помимо свойственных всем прогестагенам антипролиферативным воздействиям, тканевые эффекты диеногеста связаны с блокадой ароматазы, в результате чего в эктопиях уменьшается синтез эстрогенов, антиангиогенным и противовоспалительным действием, которое обеспечивается в том числе супрессией циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) и уменьшением продукции провоспалительных простагландинов (ПГ) [21–24]. В исследованиях *in vitro* диеногест снижал экспрессию мРНК *CYP19A1*, ЦОГ-2 и микросомальной ПГЕ<sub>2</sub>-синтазы, провоспалительных цитокинов (интерлейкины-1, -6, -8 и моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1) и факторов нейроангиогенеза (фактор роста сосудистого эндотелия и фактор роста нервов), а также уменьшал продукцию ПГЕ<sub>2</sub> [25]. Обобщенные в систематизированном обзоре данные убедительно доказывают наличие сильного противовоспалительного эффекта у диеногеста, но вопрос, каким образом – посредством связывания с прогестероновым рецептором или другим, независимым путем, реализует диеногест свои механизмы действия, пока остается открытым [26].

В клинических испытаниях даже кратковременное применение диеногеста было связано с увеличением децидуализации эндометриодных гетеротопий и снижением интенсивности тканевой воспалительной реакции по сравнению с контролем [27]. Прямые сравнения диеногеста и других прогестинов показали преимущества диеногеста по более выраженной редукции болевых симптомов в 6- и 12-месячных курсах терапии и меньшей частоте таких побочных эффектов, как непредсказуемые кровяные выделения и прибавка в весе [28].

Диеногест широко используется при лечении эндометриоза. В рамках комбинированного хирургического и медикаментозного лечения применение диеногеста дает преимущества не только по улучшению качества жизни и снижению вероятности рецидивов, но и по сохранению овариального резерва [29].

Более того, диеногест предоставляет возможность избежать хирургического лечения при овариальных эндометриозах. В многоцентровом исследовании, включившем 81 пациентку с эндометриодными кистами яичников, использование диеногеста в течение 6 месяцев приводило к редукции размера эндометриомы на 75% от исходных  $52 \pm 22$  до  $32 \pm 12$  мм ( $p < 0,0010$ ) при значительном уменьшении болевых симптомов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) от  $65 \pm 14$  до  $19 \pm 15$  ( $p < 0,0010$ ) [30]. В похожем исследовании, оценившем эффекты 6-месячного приема диеногеста у 32 пациенток [31], диаметр кист сократился на 40% от  $4,0 \pm 1,3$  до  $2,4 \pm 1,2$  см ( $p < 0,0001$ ) при редукции объема на 79%. Уровень боли по ВАШ снизился от исходных  $6,3 \pm 2,0$  до  $0,9 \pm 0,1$  ( $p < 0,0001$ ). Число антральных фолликулов возросло на 105% – от  $4,2 \pm 2,8$  до  $8,6 \pm 4,2$  ( $p < 0,0001$ ) при отсутствии существенных изменений уровня антимюллерова гормона –  $3,40 \pm 2,32$  нг/мл исходно и  $2,8 \pm 1,90$  нг/мл после терапии (–18%;  $p = 0,27$ ) [31]. По результатам исследования авторы сделали вывод об эффективности диеногеста в терапии эндометриодных кист яичника и сопровождающих их болевых симптомах при отсутствии свойственного операции негативного влияния на овариальный резерв.

При проведении 6-месячного курса терапии диеногест и аналоги ГнРГ дают сопоставимый результат по улучшению качества жизни: меньшая болезненность при половом акте и во время менструаций; снижение выраженности нециклической боли; повышение настроения, уровня работоспособности и социального взаимодействия; увеличение частоты сексуальных контактов и полового удовлетворения; рост активности жизненной позиции [32].

В случаях планирования длительного, более 6 месяцев курса терапии, предпочтение отдается прогестинам, но это не означает, что терапию нельзя менять в процессе курсового лечения. Для более быстрого купирования тяжелых болевых симптомов лечение можно начать с аналогов ГнРГ, а через 3 месяца, получив положительный ответ на эмпирическую терапию, осуществить переход на прогестины или КОК в зависимости от предпочтений женщины и ее персональных особенностей. Прогестины и прогестинсодержащие препараты целесообразны при легких и умеренных болевых симптомах, когда вопрос о максимально быстром достижении эффекта не стоит.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК), по сути, тоже являются прогестагенными препаратами. Их механизм противозачаточного действия связан с предотвращением пиков эстрадиола и лютеинизирующего гормона (ЛГ), которое обеспечивается прогестином в составе КОК [33]. Дополнительный лечебный потенциал КОК обусловлен антиэстрогенным, антипролиферативным и противовоспалительным тканевыми эффектами прогестинов. При эндометриозе значение имеют все перечисленные свойства КОК. Подавление овуляции означает снижение выброса в брюшную полость биологически активных веществ, обладающих провоспалительным потенциалом. Торможение роста доминантного фолликула приводит к снижению биосинтеза эстрадиола и сохранению его на уровнях ранней фолликулярной фазы. Редукция эстрогенных влияний связана с уменьшением пролиферативного и провоспалительного потенциала эутопического и эктопического эндометрия, снижением плотности нервных окончаний в эндометриодных очагах, что обеспечивает терапевтический эффект, как «чистых» прогестинов, так и КОК [34].

Назначение КОК представляется оптимальным для женщин, нуждающихся в предохранении от нежеланной беременности. Особые свойства диеногеста, полезные в контроле эндометриоза и его симптомов, рассматриваются в контексте выбора КОК, содержащих этот прогестин (Силует), как для эмпирической терапии, так и долгосрочной контрацепции и лечения эндометриоз-ассоциированной боли [35]. В клинических исследованиях КОК с диеногестом демонстрирует преимущества перед КОК, содержащими другие производные норгестостерона, традиционно используемые в терапии эндометриоза [35] и сравнимую с чистым диеногестом способность купировать тазовую боль [30].

Аргументы против использования КОК у больных эндометриозом, основанные на опасениях негативного влияния эстрогенного компонента, неубедительны. Результаты опубликованного в 2011 году систематического обзора и метаанализа показали, что у женщин, недавно прекративших прием КОК, риск эндометриоза не увеличивается по сравнению с популяционным: относительный риск (ОР) = 1,21 (95% ДИ: 0,94–1,56). Точно так же не увеличивается риск заболевания у женщин, когда-либо принимавших КОК (ОР = 1,19; 95% ДИ: 0,89–1,60). В то же время у текущих пользователей КОК риск эндометриоза достоверно снижается на 37% (ОР = 0,63; 95% ДИ: 0,47–0,85) [36].

Этому обзору созвучны, при внимательном анализе, результаты исследования Charpon *et al.*, ставшие, вопреки выводам авторов, причиной негативного отношения к применению КОК у больных эндометриозом. В ретроспективном исследовании была обнаружена высокая распространенность эндометриоза у женщин, когда-либо применявших КОК (ОШ = 2,79; 95% ДИ: 1,74–5,12), и особенно глубокого инфильтративного варианта заболевания (ОШ = 16,2; 95% ДИ: 7,8–35,3) [37].

Авторы исследования, резюмируя его результаты, акцентировали внимание на том, что не всякая взаимосвязь должна рассматриваться как причинно-следственная.

Значительное повышение риска обнаружения глубокого инфильтративного эндометриоза можно объяснить тем, что все пациентки этой части исследования получали КОК по поводу тяжелой дисменореи, которая является одним из основных проявлений заболевания. Но главный урок проведенной работы был извлечен из данных о существенном увеличении частоты обнаружения эндометриоза у женщин, прекративших применение КОК более 6 месяцев назад. Таким образом, не использование КОК, а прекращение их приема приводит к прогрессии заболевания, и это положение служит обоснованием к длительному применению той или иной гормональной терапии во избежание рецидивов эндометриоза и связанных с ним негативных симптомов.

Выбор между КОК и прогестинами как для эмпирической терапии, так и долгосрочного лечения не должен осуществляться случайным образом. По мнению Vercellini *et al.* [38], КОК можно рекомендовать женщинам с дисменореей как основной жалобой, связанной с эндометриозом, а также при поверхностных перитонеальных имплантатах и эндометриомах размером менее 5 см. Прогестины предпочтительны для женщин с тяжелой глубокой диспареунией и при наличии инфильтративного эндометриоза.

Не менее важным обстоятельством, определяющим выбор женщины, является ее потребность в предохранении от беременности. Если таковая существует, то КОК (Силует) получает преимущество перед диеногестом (Зафрилл) ввиду наличия аннотированного показания для контрацепции. Однако при первичном назначении терапии женщинам старше 35 лет выбор может склониться в сторону диеногеста. Дело в том, что увеличение риска осложнений приема КОК с возрастом диктует необходимость сокращения дозы эстрогенного компонента до минимальной. КОК с диеногестом содержат 30 мкг этинилэстрадиола, поэтому не подходят для первичного назначения представительницам старшей фертильной группы. С другой стороны, с возрастом, особенно после 40 лет, наблюдается отчетливое снижение фертильности и потенциала чистого диеногеста вполне может хватить на обеспечение контрацептивных нужд женщины. Разумеется, при назначении диеногеста женщине старше 35 лет все равно следует рекомендовать средства предохранения от нежеланной беременности, но, взвешивая потенциальную пользу и риски приема КОК или орального прогестагена у данной категории больных эндометриозом, врачи часто принимают решение о рекомендации диеногеста.

Таким образом, гормональные средства, содержащие прогестины, сохраняют позицию первой линии терапии лечения тазовой боли, предположительно или установленно ассоциированной с эндометриозом, как форма эмпирической терапии и стратегия долгосрочного контроля ассоциированных с эндометриозом болевых симптомов. Выбор конкретного гормонального средства базируется на доказательствах его эффективности и безопасности, полученных в клинических исследованиях, а также особенностях механизма действия и дополнительных преимуществах для удовлетворения индивидуальных запросов пациенток.

## Список литературы / References

1. Klein S, D'Hooghe T, Meuleman C, Dirksen C, Dunselman G, Simoens S. What is the societal burden of endometriosis-associated symptoms? A prospective Belgian study. *Reprod Biomed Online*. 2014; 28 (1): 116–124. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.09.020.
2. 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 centres. *Hum Reprod*. 2012; 27 (5): 1292–1299. DOI: 10.1093/humrep/des073.
3. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10 (5): 261–275. DOI: 10.1038/nrendo.2013.255.
4. Soliman AM, Coyne KS, Zaiser E, Castelli-Haley J, Fuldeore MJ. The burden of endometriosis symptoms on health-related quality of life in women in the United States: a cross-sectional study. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2017; 38 (4): 238–248. DOI: 10.1080/0167482X.2017.1289512.
5. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol*. 2017; 209: 3–7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.021.
6. Powell J. The approach to chronic pelvic pain in the adolescent. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014; 41 (3): 343–355. DOI: 10.1016/j.ogc.2014.06.001.
7. Fuldeore MJ, Soliman AM. Prevalence and Symptomatic Burden of Diagnosed Endometriosis in the United States: National Estimates from a Cross-Sectional Survey of 59,411 Women. *Gynecol Obstet Invest*. 2017; 82 (5): 453–461. DOI: 10.1159/000452660.
8. Singh S, Soliman AM, Rahal Y, Robert C, Defoy I, Nisbet P, Leyland N. Prevalence, Symptomatic Burden, and Diagnosis of Endometriosis in Canada: Cross-Sectional Survey of 30000 Women. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020; 42 (7): 829–838. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.10.038.
9. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация: Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М.: МЗ РФ, 2016. *Endometriosis: Diagnosis, Treatment and Rehabilitation: Federal Clinical Guidelines for Patient Management*. Moscow: Ministry of Health of Russian Federation, 2016.
10. Muzii L, Marana R, Angioli R, Bianchi A, Cucinella G, Vignali M, Benedetti Panici P, Busacca M. Histologic analysis of specimens from laparoscopic endometrioma excision performed by different surgeons: does the surgeon matter? *Fertil Steril*. 2011; 95 (6): 2116–2119. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.034.
11. 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.
12. Gubbels AL, Li R, Kreher D, Mehandru N, Castellanos M, Desai NA, Hibner M. Prevalence of occult microscopic endometriosis in clinically negative peritoneum during laparoscopy for chronic pelvic pain. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020; 151 (2): 260–266. DOI: 10.1002/ijgo.13303.
13. Goodman LR, Goldberg JM, Flyckt RL, Gupta M, Harwalker J, Falcone T. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215 (5): 589.e1–589.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.05.029.
14. 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.
15. Sugita A, Iwase A, Goto M, et al. One-year follow-up of serum antimüllerian hormone levels in patients with cystectomy: are different sequential changes due to different mechanisms causing damage to the ovarian reserve? *Fertil Steril*. 2013; 100 (2): 516–522.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.032.
16. Ferrero S, Scala C, Racca A, Calanni L, Remorgida V, Venturini PL, Leone Roberti Maggiore U. Second surgery for recurrent unilateral endometriomas and impact on ovarian reserve: a case-control study. *Fertil Steril*. 2015; 103 (5): 1236–1243. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.032.
17. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014; 29 (3): 400–412. DOI: 10.1093/humrep/det457.
18. Sieberg CB, Lunde CE, Borsook D. Endometriosis and pain in the adolescent: striking early to limit suffering: A narrative review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020; 108: 866–876. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.12.004.
19. Антоненко М.В., Сапрыкина О.А. Использование агонистов гонадотропных рилизинг-гормонов в терапии эндометриоза. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2012; 1: 34–35. Antonenko M. V., Saprykina O. A. The use of gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of endometriosis. *Effective pharmacotherapy. Obstetrics and gynecology*. 2012; 1: 34–35.
20. Reis FM, Coutinho LM, Vannuccini S, Bateux F, Chapron C, Petraglia F. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure. *Hum Reprod Update*. 2020 Jun 18; 26 (4): 565–585. DOI: 10.1093/humupd/dmaa009.
21. Choi J, Jo M, Lee E, Lee DY, Choi D. Dienogest regulates apoptosis, proliferation, and invasiveness of endometriotic cyst stromal cells via endoplasmic reticulum stress induction. *Mol Hum Reprod*. 2020; 26 (1): 30–39. DOI: 10.1093/molehr/ggaz064.
22. Miya S, Shimizu Y, Sato A, Notsu T, Imada K, Kyo S. Dienogest inhibits nerve growth factor expression induced by tumor necrosis factor- $\alpha$  or interleukin- $\beta$ . *Fertil Steril*. 2013; 101 (2): 595–601. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.038.
23. Miyashita M, Koga K, Takamura M, et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30 (9): 644–648. DOI: 10.3109/09513590.2014.911279.
24. Takeuchi A, Koga K, Miyashita M, et al. Dienogest reduces proliferation, NGF expression and nerve fiber density in human adenomyosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016; 207: 157–161. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.10.053.
25. Ichioka M, Miya S, Shimizu Y, Imada K, Kiyono T, Bono Y, Kyo S. Dienogest, a synthetic progestin, down-regulates expression of CYP19A1 and inflammatory and neuroangiogenesis factors through progesterone receptor isoforms A and B in endometriotic cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015; 147: 103–110. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2014.12.008.
26. 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.
27. Mabrouk M, Paradisi R, Arena A, Del Forno S, Matteucci C, Zannoni L, Caprara G, Seracchioli R. Short-term histopathological effects of dienogest therapy on ovarian endometriomas: in vivo, nonrandomized, controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2018; 34 (5): 399–403. DOI: 10.1080/09513590.2017.1405932.
28. Del Forno S, Mabrouk M, Arena A, Mattioli G, Giaquinto I, Paradisi R, Seracchioli R. Dienogest or Norethindrone acetate for the treatment of ovarian endometriomas: Can we avoid surgery? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019; 238: 120–124. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.04.010.
29. Kitajima M, Matsumoto K, Murakami N, Harada A, Kitajima Y, Masuzaki H, Miura K. Ovarian reserve after three-step laparoscopic surgery for endometriomas utilizing dienogest: A pilot study. *Reprod Med Biol*. 2020; 19 (4): 425–431. DOI: 10.1002/rmb2.12349.
30. Angioni S, Pontis A, Malune ME, Cela V, Luisi S, Litta P, Vignali M, Nappi L. Is dienogest the best medical treatment for ovarian endometriomas? Results of a multicentric case control study. *Gynecol Endocrinol*. 2020; 36 (1): 84–86. DOI: 10.1080/09513590.2019.1640674.
31. Muzii L, Galati G, Di Tucci C, Di Felicianantonio M, Perniola G, Di Donato V, Benedetti Panici P, Vignali M. Medical treatment of ovarian endometriomas: a prospective evaluation of the effect of dienogest on ovarian reserve, cyst diameter, and associated pain. *Gynecol Endocrinol*. 2020; 36 (1): 81–83. DOI: 10.1080/09513590.2019.1640199.
32. Тихонова Е.С. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2013; 26 с. Tikhonova E. S. Medical and social aspects of genital endometriosis: Author's abstract. dis. ... Cand. med. sciences. M., 2013; 26 p.
33. Кузнецова И.В. Эндометриоз и тазовая боль: что мы лечим? О природе болевого синдрома при эндометриозе и возможностях терапии. *Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2015; 1 (27): 50–54. I. V. Kuznetsova Endometriosis and Pelvic Pain: What Do We Treat? On the nature of pain in endometriosis and the possibilities of therapy. *Status Praesens. Gynecology, obstetrics, sterile marriage*. 2015; 1 (27): 50–54.
34. 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. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.012.
35. 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  $\mu$ g ethinyl estradiol continuous or 21/7 regimen oral contraceptive. *J Endocrinol Invest*. 2016; 39 (8): 923–931. DOI: 10.1007/s40618-016-0460-6.
36. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A, Fedele L. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011; 17 (2): 159–170. DOI: 10.1093/humupd/dmq042.
37. Chapron C, Souza C, Borghese B, Lafay-Pillet MC, Santulli P, Bijaoui G, Goffinet F, de Ziegler D. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod*. 2011; 26 (8): 2028–2035. DOI: 10.1093/humrep/der156.
38. Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo MP, Borghi A, Dridi D, Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; 51: 68–91. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015.

Статья поступила / Received 01.04.2021

Получена после рецензирования / Revised 07.04.2021

Принята в печать / Accepted 08.04.2021

## Сведения об авторе

Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф., советник директора.  
ORCID: 0000-0001-5541-3767

ФГБУ Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова, Москва

Для переписки: E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

## About author

Kuznetsova Irina V., DM Sci, prof., advisor to director.  
ORCID: 0000-0001-5541-3767

Scientific Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Moscow, Russia

For correspondence: E-mail: ms.smith.ivk@gmail.com

Для цитирования: Кузнецова И.В. Эмпирическая и долговременная терапия тазовой боли, связанной с эндометриозом. Медицинский алфавит. 2021; (8): 8–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-8-8-12>

For citation: Kuznetsova I. V. Empirical and long-term therapy for endometriosis-associated pelvic pain. *Medical alphabet*. 2021; (8): 8–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-8-8-12>

