

# Хроническая тазовая боль при эндометриозе: от терапевтического абстрагирования к клинической конкретизации

М.Р. Оразов✉, В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

## Аннотация

В настоящий момент эндометриоз является одной из самых распространенных и актуальных гинекологических нозологий. Широта его клинических проявлений крайне высока, однако одним из главных является болевой синдром, обладающий высокой гетерогенностью. Объединяющее понятие алгологических паттернов эндометриоза – это хроническая тазовая боль, способствующая выраженному снижению качества жизни пациенток. В этой связи необходимо разобрать ключевые патогенетические механизмы тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, и на их основе определить персонализированную терапевтическую тактику.

**Ключевые слова:** эндометриоз, хроническая тазовая боль, диеногест

**Для цитирования:** Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Хроническая тазовая боль при эндометриозе: от терапевтического абстрагирования к клинической конкретизации. Гинекология. 2023;25(3):307–313. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202290

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

# Chronic pelvic pain in endometriosis: from therapeutic abstraction to clinical definition: A review

Mekan R. Orazov✉, Viktor E. Radzinskiy, Evgeny D. Dolgov

People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

## Abstract

Currently, endometriosis is one of the most common and relevant gynecological conditions. It is characterized by a wide range of symptoms, with highly heterogeneous pain being one of the most typical. The unifying concept of the algological patterns of endometriosis is chronic pelvic pain, which contributes to a pronounced decrease in patients' quality of life. Therefore, it is necessary to analyze the key pathogenetic mechanisms of pelvic pain associated with endometriosis and to determine a personalized therapeutic approach based on them.

**Keywords:** endometriosis, chronic pelvic pain, dienogest

**For citation:** Orazov MR, Radzinskiy VE, Dolgov ED. Chronic pelvic pain in endometriosis: from therapeutic abstraction to clinical definition: A review. Gynecology. 2023;25(3):307–313. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202290

## Хроническая тазовая боль – одно из главных проявлений эндометриоза

Одним из самых широких понятий в медицине считается боль, поскольку это субъективный симптом, проявляющийся по-разному, однако обобщающей характеристикой для него является ощущение выраженного дискомфорта, которое возникает вследствие органических или функциональных организменных нарушений. Сложно представить клинический симптом, имеющий большее количество описательных характеристик. Локализация, характер, иррадиация, длительность, периодичность – все это про боль. Необходимо отметить, что нередко она является единственным

и, как бы это парадоксально ни звучало, патогномичным симптомом ряда конкретных заболеваний. И в этой связи спорным становится вопрос: «Купировать боль или нет?» Ведь порой именно данный симптом становится решающим в дифференциальной диагностике множества заболеваний.

Кроме того, нередко в клиническом менеджменте боли мы сталкиваемся с ситуацией, когда каждая новая проблема возникает из другой. И ключевая задача современного клинициста – добраться до истоков и воздействовать на первопричину болевого синдрома. Однако, к сожалению, так действовать получается не всегда. Нередко от появления первых симптомов до обращения к специалисту проходит

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Оразов Мекан Рахимбердыевич** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

**Радзинский Виктор Евсеевич** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

**Долгов Евгений Денисович** – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

✉ **Mekan R. Orazov** – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

**Viktor E. Radzinskiy** – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

**Evgeny D. Dolgov** – Clinical Resident, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

немало времени. А хроническая персистирующая боль в свою очередь является одним из главных триггеров эмоционального дистресса у пациенток данной когорты.

Одним из самых дискуссионных вопросов современной гинекологии является хроническая тазовая боль (ХТБ) – клинический феномен, обнаруживаемый у 26% женщин в общей популяции и характеризующийся персистирующим болевым синдромом в нижних отделах живота, и/или области таза/промежности, и/или в спине, длящийся 3 мес и более и индуцирующий появление когнитивных, эмоциональных, сексуальных и поведенческих нарушений [1–3]. Кроме того, важно отметить, что у 99,9% женщин данный феномен обусловлен наличием органических или функциональных поражений не только органов репродуктивной системы, но и желудочно-кишечного тракта и мочевого пузыря. Однако, несмотря на другие негинекологические детерминанты ХТБ, по-прежнему одной из ведущих причин тазовой боли у 60–70% пациенток остается эндометриоз, одной из главных форм которого является глубокий инфильтративный эндометриоз (ГИЭ) [1].

Трудно представить более загадочное заболевание, создающее трудности на каждом шагу в ходе клинического менеджмента пациенток данной когорты, а ведь согласно общепринятым принципам медицины полного купирования болевого синдрома в большинстве случаев можно достичь только путем лечения основного заболевания. Но здесь мы сталкиваемся с контрверсией: тенденции последних лет указывают на то, что эндометриоз является одним из немногих неизлечимых заболеваний. Кроме того, существует внушительный информационный пул, доказывающий нередкое отсутствие эффективности в отношении эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, даже при самой агрессивной и радикальной хирургической тактике.

Связано ли это с рецидивами, или ХТБ сформировала собственный порочный круг и перешла в ранг самостоятельной нозологии? На данный момент простого ответа на этот вопрос не существует. В статье мы рассматриваем алгоритм, способный помочь клиницисту в ведении пациенток с ХТБ, ассоциированной с эндометриозом, и учитывающий конкретные патогенетические звенья тазовой боли с позиции алгологии. В этой связи мы предлагаем вместе с нами раскрыть хоть и крайне малую, но тем не менее значимую часть загадочного «кода да Винчи» современной гинекологии.

### Патогенез эндометриоз-ассоциированной ХТБ

Важно отметить, что патогенез эндометриоз-ассоциированной тазовой боли неразрывно связан с механизмами прогрессирования основного заболевания. Доказано, что эндометриоз является гормонально зависимым и воспалительным заболеванием, и именно данные характеристики раскрывают триггерный и фундаментальный паттерн патогенеза ХТБ при эндометриозе [4]. Прямая гормональная зависимость эндометриозидных гетеротопий от эстрогеновой подпитки обусловлена не только эндогенной продукцией стероидов эстрогенного ряда, но и способностью самих очагов их продуцировать. Кроме того, избыточное содержание эстрадиола может не только поддерживать пролиферативный потенциал цитологического пула гетеротопий, но и способствовать активации метаболического каскада арахидоновой кислоты за счет индукции циклооксигеназы 2-го типа, способствуя образованию так называемых медиаторов боли – простагландинов (PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>) и лейкотриенов, поддерживающих аномальную воспалительную среду эндометриозидных очагов, которая играет немаловажную роль в патогенезе заболевания [5, 6].

Данные метаболиты также способствуют усилению сократительной активности миометрия, что в свою очередь приводит к его ишемии и реализации механизмов тазовой боли [5]. Необходимо отметить, что эстрогены стимулируют активацию эндометриоз-ассоциированного воспалительного процесса и иным образом, а именно за счет взаимодействия с перитонеальными макрофагами, которые в дальнейшем продуцируют ряд цитокинов (фактор некроза опухоли α, интерлейкин-1 и др.) [6]. Все перечисленные факторы способствуют преобразованию биохимических сигналов в нервные импульсы, передающиеся в центральные структуры.

Исходя из всего сказанного, необходимо отметить 3 ключевых патогенетических паттерна тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом [7]:

- Воспалительный компонент. Все описанные цитокины и метаболиты арахидоновой кислоты способствуют активации ноцицептивных окончаний и передаче болевых импульсов по проводящим путям центральной нервной системы.
- Нейропатический компонент. Хорошо известно, что в основе патогенеза эндометриоза лежит неоангиогенез, развивающийся за счет эстроген-индуцируемого повышения экспрессии фактора роста эндотелия сосудов. Однако усиленная васкуляризация очагов приводит не только к активации пролиферативного потенциала клеток, но и к индуцированию процессов неоневрогенеза, что также лежит в основе эндометриоз-ассоциированной ХТБ [6, 8]. При этом в эндометриозидных гетеротопиях прорастают как сенсорные, так и симпатические нервные волокна.
- Центральный компонент. Пожалуй, это один из самых загадочных паттернов алгологической дисрегуляции при эндометриозе, поскольку является первопричиной развития тазовой боли у некоторых пациенток даже при полностью излеченном эндометриозе. Важно отметить, что хроническая сенсibilизация таламических структур, даже без низлежащей активации ноцицепторов, приводит к появлению центральной болевой детерминанты, которая так или иначе будет способствовать поддержанию ХТБ у данной когорты пациенток [3, 9].

Таким образом, важно отметить, что эндометриоз-ассоциированная тазовая боль имеет неразрывный с основным заболеванием патогенетический каскад, хотя и с рядом различий. Нам удалось осветить ступенчатый механизм развития тазовой боли, понимание которого существенно облегчает клинический менеджмент пациенток с эндометриозом. Кроме того, определение наиболее доминирующего из описанных паттернов ХТБ поможет определить персонализированную терапевтическую тактику для купирования болевого синдрома.

### Фенотипы эндометриоз-ассоциированной тазовой боли

Важно отметить, что эндометриоз – это крайне гетерогенное заболевание с точки зрения органов-мишеней. Гетеротопические очаги эндометрия могут обнаруживаться как на брюшине органов малого таза и брюшной полости, так и в отдаленных органах. Кроме того, ключевой алгологической детерминантой тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, является независимость ее интенсивности от распространенности и тяжести эндометриоза. И, безусловно, клиническая симптоматика редко имеет особенности в зависимости от той или иной локализации эндометриозидного очага.

Важно отметить, что поражение при эндометриозе может носить мультифокальный характер, что стирает грани

клинической диагностики и создает немалые трудности в менеджменте таких пациенток. Основными болевыми симптомами поражения органов малого таза при эндометриозе являются нециклическая тазовая боль, дисменорея, диспареуния, дизурия и дисхезия [10].

Хорошо известно, что дисменорея – это циклическая схваткообразная боль, локализованная преимущественно внизу живота, возникающая перед менструацией или непосредственно во время нее и усиливающаяся в течение нескольких дней. Кроме того, нередко дисменорея сопровождается вегетативной симптоматикой: тошнотой, рвотой, диареей и т.д. [5, 11].

При вовлечении в патологический процесс ректовагинальной перегородки или сигмовидной кишки отмечается дисхезия и констипация, которые также способствуют существенному снижению качества жизни пациенток с эндометриозом. Кроме того, поражение ректовагинальной перегородки крайне часто ассоциировано с выраженной диспареунией [12]. Важно также отметить, что дисхезия и выраженная диспареуния являются неотъемлемыми спутниками ГИЭ, поскольку имеют достаточно высокие показатели чувствительности и специфичности (74,5 и 68,7% соответственно) [13].

Исходя из сказанного, необходимо отметить результаты проспективного исследования итальянских коллег М. Cozzolino и соавт. (2019 г.), направленного на выявление алгологических симптомов «сателлитов» у пациенток с эндометриозом. Оказалось, что наиболее интенсивный болевой синдром у пациенток изучаемой когорты возникал при дисменорее, со средним показателем визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) 5,76. Кроме того, выявлена зависимость между клинической стадией эндометриоза и тяжестью дисхезии и дизурии [14].

Важно упомянуть и о перекрестном исследовании Е. Ког и соавт. (2020 г.), направленном на выявление ключевых алгологических паттернов у пациенток с эндометриозом. Обследовав 154 пациентки, авторы выявили следующие фенотипы болевого синдрома: дисменорею у 48,7%, диспареунию у 48,7% и ХТБ у 48,7% пациенток. Кроме того, отмечена положительная корреляция между поражением ректовагинальной перегородки глубиной менее 1 см и легкой диспареунией ( $p=0,04$ ) и ХТБ ( $p=0,03$ ). Авторы обнаружили, что у пациенток с диспареунией в 5 раз выше риск развития более распространенной формы эндометриоза [15].

Таким образом, нам удалось продемонстрировать различные фенотипы тазовой боли у пациенток с эндометриозом. Однако важно отметить, что ХТБ – это обобщающее понятие, которое имеет как циклическое проявление (дисменорея), так и нециклическое (дизурия, диспареуния, дисхезия). Однако, несмотря на разнообразие фенотипов эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, мы точно знаем, что она существенно снижает качество жизни пациенток и ее необходимо лечить, и чем быстрее, тем лучше. Однако, перед тем как перейти к описанию терапевтических тактик, необходимо отметить ключевые диагностические алгоритмы для таргетной верификации ключевых алгологических компонентов, а также преобладание того или иного паттерна ступенчатого патогенетического каскада тазовой боли при эндометриозе.

### **Объективизация эндометриоз-ассоциированной ХТБ: необходимый инструмент или добавочная опция?**

Безусловно, диагностический алгоритм эндометриоз-ассоциированной тазовой боли должен начинаться с тщательной верификации основного индуцирующего заболевания.

В этой связи мы описываем диагностическую тактику ведения потенциальной пациентки без ранее верифицированного эндометриоза, которая не получала патогенетической терапии. И здесь необходимо отметить важность тщательного сбора клиничко-anamnestических данных, ведь уже на этом этапе клинического менеджмента клиницист способен как минимум заподозрить эндометриоз и ассоциированную с ним ХТБ.

При опросе пациентки необходимо распознать ряд опорных симптомов эндометриоза: дисменорею, глубокую диспареунию, дизурию, дисхезию, болезненные ректальные кровотечения/гематурию, боли в плечевом поясе, а также катамениальный пневмоторакс, циклический кашель/кровохарканье/боль в грудной клетке в качестве маркеров легочной локализации эндометриодных гетеротопий [16]. Описание характера боли, ее длительности, периодичности, локализации и иррадиации также позволит с высокой долей вероятности определить и предполагаемую локализацию гетеротопий, что существенно облегчит проведение инструментальных обследований. Кроме того, необходимо получить данные о манифестации болевого синдрома, о его провоцирующих факторах, а также о влиянии на повседневную деятельность, сексуальную активность и психоэмоциональное состояние.

Не менее важным диагностическим этапом является гинекологический осмотр. И здесь также необходимо отметить важность данной ступени верификации. Так, чувствительность гинекологического обследования как диагностического метода для различных локализаций эндометриодных гетеротопий неодинакова: наиболее высокие показатели отмечаются при эндометриозе дугласова пространства (76%), влагалища (73%) и ректовагинальной перегородки (78%), в то время как для других локализаций показатель чувствительности существенно ниже: эндометриодные кисты яичников – 44%, эндометриоз крестцово-маточных связок – 50%, мочевого пузыря – 25% и эндометриоз ректо-сигмовидной локализации – 39% [17]. Кроме того, немаловажно в ходе гинекологического обследования четко определить топические характеристики болевого синдрома, а именно локализацию, степень распространенности и иррадиации.

Важно отметить, что еще недавно «золотым стандартом» диагностики эндометриоза в мире была диагностическая лапароскопия с последующим гистологическим исследованием [18]. Однако сегодня диагностический фокус сместился на консервативную нехирургическую тактику верификации, что четко отражено в последнем гайдлайне Европейского общества репродукции человека и эмбриологии по ведению пациенток с эндометриозом [17]. Мы считаем данный подход абсолютно оправданным, поскольку рутинное хирургическое вмешательство с диагностической целью в дальнейшем может спровоцировать развитие или прогрессирование тазовой боли за счет активации спаечного процесса.

Однако необходимо подчеркнуть, что согласно действующим отечественным рекомендациям диагностическая лапароскопия с последующей гистологической оценкой по-прежнему остается «золотым стандартом» диагностики эндометриоза, но и здесь есть важные уточнения: клиницист может прибегнуть к ней при наличии симптомов эндометриоза и неинформативности ультразвукового исследования или магнитно-резонансной томографии, а также при сохранении тазовой боли и отсутствии эффекта от эмпирической консервативной терапии [19].

В этой связи необходимо отметить, что на сегодняшний день клиницист не ограничен в использовании методов не-

прямой визуализации в зависимости от конкретной клинической картины. Однако наиболее экономичным, простым и одновременно эффективным является трансвагинальное ультразвуковое исследование, что делает данный метод 1-й линией инструментальной диагностики эндометриоза [20]. Не менее информативной является магнитно-резонансная томография, используемая для верификации эндометриоза, что подтверждается высокими показателями чувствительности (90%) и специфичности (91%) [21].

И вот нам удалось верифицировать эндометриоз и определить наличие ХТБ у пациентки, а что же дальше? Следующий логический и клинически оправданный шаг – назначение патогенетической терапии. Однако необходимо вернуться к истокам проблемы нашей потенциальной пациентки и обратить внимание на ее главную жалобу – ХТБ. Так, в рамках данного симптомокомплекса нужно дифференцировать целый ряд нозологических форм. Выявление главных аллологических характеристик, отмеченных нами выше, существенно облегчит поиск причины тазовой боли, а сочетание тщательного сбора клинко-анамнестических данных с инструментальным обследованием поможет провести параллель между ХТБ и эндометриозом или выявить другие нозологии, способствующие появлению тазовой боли. И следующим диагностическим этапом будет объективизировать ХТБ с помощью оценочных шкал.

Одной из самых простых в повседневном использовании для оценки болевого синдрома является 10-балльная ВАШ, с помощью которой клиницист может, исходя из полученных баллов, четко определить тяжесть болевого синдрома: 0 – отсутствие болевого синдрома, 1–4 – слабая боль, 5–6 – умеренная и 7–10 – сильная [22]. Актуальным для оценки аллологических показателей также является опросник Мак-Гилла, с помощью которого можно проанализировать сенсорные, эмоциональные, оценочные и временные аллологические паттерны [22, 23]. Еще одним не менее важным инструментом для оценки и дифференциации болевого синдрома является Лидская шкала оценки нейропатической боли. Важно отметить, что данная шкала позволяет с большой точностью разграничить ноцицептивный и нейропатический аллологические подтипы, что играет важную роль в патогенетическом стадировании пациенток с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью [24]. Все это в дальнейшем позволяет осуществить персонализированный менеджмент пациенток данной когорты.

Кроме того, важно упомянуть, что нередко пациентки с ХТБ способны ее приукрашивать из-за выраженного нейропатического патогенетического паттерна ХТБ. В этой связи на помощь клиницисту приходит 5-балльная шкала катастрофизации боли, разделенная на 3 ключевых дескриптора: непрерывное размышление о боли, преувеличение болевых ощущений и беспомощность [25].

Необходимо также отметить, что клиницист располагает широким спектром шкал, которые помогают оценить влияние ХТБ на повседневную деятельность (опросник качества жизни SF-36, шкала Лайкерта), а также сексуальную активность (индекс женской сексуальности), и благодаря этому врач может выстроить персонализированный терапевтический алгоритм.

Таким образом, мы можем констатировать чрезвычайную важность использования объективизирующих болевой синдром оценочных шкал, поскольку каждая пациентка имеет индивидуальный эмоционально-психологический профиль и субъективно оценивает свое состояние, а это может создать преграды для осуществления эффективного клинического менеджмента.

## Терапевтические подходы к купированию ХТБ

Следующим и вместе с тем заключительным этапом клинического менеджмента пациенток с эндометриоз-ассоциированной ХТБ является подбор наиболее оптимальной терапевтической тактики. Важно отметить, что вопрос о хирургическом вмешательстве также решается в каждом отдельном случае, однако и оперативное лечение не всегда приводит к успеху, ведь частота постоперационных рецидивов боли у пациенток с эндометриозом, по данным разных исследований, варьирует от 22,6 до 34,7% [26, 27]. Кроме того, часто у пациенток отмечается изолированный возврат тазовой боли *de novo* без видимых эндометриозных очагов, а также сохранение тазовой боли после хирургического удаления гетеротопий.

Так, по данным исследования S. Singh и соавт. (2020 г.), у 11,8% пациенток после предшествующего удаления эндометриозных очагов тазовая боль не уменьшилась: 34,3% отмечали сохранение болевого синдрома, хоть и меньшей интенсивности, а 28,7% – возврат тазовой боли *de novo* [28]. Результаты демонстрируют несостоятельность хирургической тактики как монокомпонента клинического менеджмента пациенток с эндометриоз-ассоциированной ХТБ, однако необходимо отметить, что консервативная и хирургическая тактики ведения пациенток с эндометриозом не могут противопоставляться и должны применяться исключительно персонализированно [19].

Наиболее рутинным терапевтическим методом, которым пользуются, пожалуй, абсолютное большинство людей, является применение нестероидных противовоспалительных средств. Важно отметить, что данные препараты воздействуют на воспалительное звено патогенеза тазовой боли за счет ингибирования циклооксигеназы 2-го типа и снижения концентрации описанных медиаторов боли [29]. Однако нестероидные противовоспалительные средства не обладают таргетным действием конкретно в эндометриозном очаге, а действуют генерализованно. Это приводит к блокированию выработки защитной слизи клетками желудочной стенки и способствует появлению язвенных дефектов. Исходя из этого, согласно действующим отечественным рекомендациям использовать данную группу препаратов рекомендуется не более 3 мес с целью профилактики негативных побочных эффектов [19, 30].

Вместе с тем концепцию терапевтической тактики ведения пациенток с тазовой болью и эндометриозом можно представить в формате своеобразной пирамиды, нерушимым фундаментом которой является патогенетически оправданная гормональная терапия на основе одной из трех групп препаратов: гестагенов (диеногест, Зафрилл), комбинированных оральных контрацептивов на основе того же гестагена и этинилэстрадиола (Силует), а также агонистов (аГнРГ) и антагонистов гонадотропного рилизинг-гормона.

Необходимо отметить ключевые механизмы диеногеста при купировании тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом. Так, данный гестаген способствует восстановлению стероидно-рецепторного профиля клеток эндометриозного очага (повышение экспрессии эстрогеновых рецепторов  $\alpha$  и простагландиновых рецепторов), снижает экспрессию ключевых пролиферативных маркеров (Ki-67), а также угнетает процессы неоангиогенеза (за счет снижения экспрессии фактора роста эндотелия сосудов) [31]. Все перечисленные эффекты диеногеста так или иначе приводят к истощению патогенетических механизмов эндометриоза и, как следствие, к угнетению ключевых механизмов эндометриоз-ассоциированной тазовой боли за счет снижения активности циклооксигеназы 2-го типа и угнетения воспалительного паттерна патогенеза.

Весьма позитивными являются и результаты клинического использования диеногеста у пациенток с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью. Так, необходимо упомянуть об исследовании S. Caruso и соавт. (2019 г.), направленном на определение алгологических показателей у 92 женщин с эндометриозом, принимающих диеногест. Оказалось, что во время его использования у всех участниц исследования была четкая позитивная тенденция к снижению показателя по ВАШ через 3 и 6 мес терапии как внутри изучаемой группы ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно), так и между экспериментальной и контрольной группами ( $p < 0,001$  и  $p < 0,001$  соответственно).

У пациенток также отмечалось прогрессирующее снижение интенсивности дисменореи на 50,3, 74,5, 87,2, 94,6 и 95,5% при 3, 6, 12, 18 и 24-месячном наблюдении соответственно. Кроме того, в изучаемой когорте на 74,4% снизилась интенсивность диспареунии после 24 мес использования диеногеста ( $p < 0,001$ ). Крайне интересным оказалось влияние диеногеста на сексуальную жизнь пациенток. Так, ежемесячный показатель сексуальной активности к концу исследования повысился более чем в 2 раза в сравнении с таковым в начале исследования (2,1 против 5,4;  $p < 0,001$ ). Кроме того, с 6-го по 24-й месяц использования препарата у пациенток существенно повысился показатель индекса женской сексуальности. В заключение необходимо отметить, что в ходе исследования 37,2% женщин оказались удовлетворены назначенной терапией, а 62,8% остались крайне довольны [32].

Также нельзя не отметить результаты исследования, проведенного под руководством В.Е. Радзинского (2021 г.), в котором приняли участие 104 пациентки с эндометриозом

овариальной локализации и предшествующим оперативным лечением. Общую когорту разделили на 2 группы: женщины в 1-й ( $n=82$ ) в качестве патогенетической терапии эндометриоза ежедневно получали 2 мг диеногеста (Зафрилл), а оставшиеся 22 составили группу контроля без патогенетической терапии. В результате оказалось, что диеногест существенно снизил частоту рецидивирования (1 пациентка из основной группы и 5 из группы контроля). Кроме того, отмечалось существенное снижение интенсивности болевого синдрома, по данным оценочных шкал NRS/ВАШ, как через 3 мес ( $p < 0,001$ ), так и через 6 мес терапии [33].

Таким образом, полученные результаты подтверждают высокую актуальность включения диеногеста в качестве одного из компонентов комплексной терапии тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, поскольку данный препарат оказывает прямое патогенетическое действие на эндометриозные гетеротопии и блокирует ключевые звенья развития алгологической дисрегуляции.

Необходимо также упомянуть о группе аГнРГ, использование которых с целью купирования эндометриоз-ассоциированной тазовой боли остается весьма спорным. Безусловно, данные препараты, так же как и диеногест, оказывают прямое патогенетическое действие на эндометриозные гетеротопии за счет антипролиферативного, антиангиогенного и апоптоз-стимулирующего действия [34]. Однако длительное их использование способствует введению женщин, по сути, в состояние медикаментозной менопаузы, что подразумевает ряд негативных гипоестрогенных состояний.

В этой связи при возникновении симптомов гипоестрогении (приливов жара, нарушений психоэмоционального

статуса, сухости и жжения во влагалище и снижения минеральной плотности костной ткани) или при использовании аГНРГ дольше 6 мес необходимо назначать add-back-терапию, которая так или иначе усложнит терапевтический алгоритм и снизит приверженность лечению [29]. В этой связи рекомендуется рассмотреть диеногест или комбинированный оральные контрацептив, содержащий диеногест, для женщин, нуждающихся в контрацепции, в качестве 1-й линии терапии эндометриоза и ассоциированной с ним тазовой боли ввиду высоких показателей безопасности и эффективности.

В случае же преобладания у пациенток нейропатического и центрального патогенетических компонентов тазовой боли необходимо рассмотреть вопрос назначения нейромодулирующих препаратов. Доказано, что трициклические антидепрессанты (амитриптилин) и антиконвульсанты (габапентин) приводят к улучшению состояния пациенток с ГИЭ за счет купирования указанных патогенетических паттернов тазовой боли [35].

Вместе с тем вершиной терапевтической пирамиды ХТБ, ассоциированной с эндометриозом, является когнитивно-поведенческая терапия, которая учит купировать аберрантные психоэмоциональные паттерны, а также физиотерапевтические методы купирования болевого синдрома, которые в последнее время набирают все большую популярность в связи с отсутствием негативных побочных эффектов и все чаще выявляемой эффективностью при купировании болевого синдрома, подтвержденной рядом систематических обзоров и рандомизированных контролируемых исследований [36–38].

Таким образом, важно отметить, что терапия эндометриоз-ассоциированной тазовой боли должна быть комплексной. Кроме того, в ходе клинического менеджмента данных пациенток необходимо опираться на знание патогенеза ХТБ и корректировать терапевтическую тактику в зависимости от преобладания того или иного патогенетического компонента. Но, несмотря на это, важно помнить, что основой лечения должна служить именно патогенетически оправданная гормональная терапия, которая способна не только редуцировать ХТБ, но и профилактировать рецидивы основного заболевания в целом и возврата боли de novo в частности. Совокупность данных факторов сможет поспособствовать улучшению клинических исходов у пациенток с эндометриозом, а также повысить их комплаентность, что также увеличивает шансы клинициста на успех.

## Заключение

Резюмируя, нельзя не отметить парадоксальность ХТБ как настоящего нозологического феномена современной гинекологии. Существует весьма широкий список этиологических паттернов ХТБ, однако на сегодняшний день одной из ведущих причин является эндометриоз.

Актуальность исследований в области эндометриоз-ассоциированной ХТБ со временем только возрастает, ведь эндометриоз – это одно из немногих гинекологических заболеваний, которое носит характер эпидемии и практически не поддается полному излечению. В этой связи клиницисту всегда необходимо быть начеку. Кроме того, ХТБ, ассоциированная с эндометриозом, приводит к выраженному снижению качества жизни, что требует клинической объективизации болевого синдрома с целью определения верной и вместе с тем оправданной терапевтической тактики. Нам удалось рассмотреть актуальный диагностический алгоритм, который поможет клиницисту в менеджменте пациенток данной когорты.

Необходимо также отметить, что на сегодняшний день клиницист имеет весьма широкий арсенал терапевтиче-

ских инструментов для купирования эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, однако в данном случае основой любой терапевтической концепции является патогенетическая гормональная терапия, которая охватывает весь патогенетический каскад эндометриоза, включая ассоциированную с ним ХТБ.

А вместе с тем вопросов в рамках тематики эндометриоз-ассоциированной ХТБ остается очень много, однако уже сейчас у нас есть достаточное количество инструментов, позволяющих выстроить персонализированную и результативную тактику ведения пациенток.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Литература/References

1. Arnold MJ, Osgood AT, Aust A. Chronic Pelvic Pain in Women: ACOG Updates Recommendations. *Am Fam Physician*. 2021;103(3):186-8.
2. ACOG. Chronic pelvic pain: ACOG Practice Bulletin, Number 218. *Obstet Gynecol*. 2020;135(3):e98-109. DOI:10.1097/AOG.0000000000003716
3. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Костин И.Н. Хроническая тазовая боль в гинекологической практике. *Доктор.Ру*. 2019;7(162):30-5 [Radzinskii VE, Orazov MR, Kostin IN. Khronicheskaiia tazovaia bol' v ginekologicheskoi praktike. *Doctor.Ru*. 2019;7(162):30-5 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2019-162-7-30-35
4. Yilmaz BD, Bulun SE. Endometriosis and nuclear receptors. *Hum Reprod Update*. 2019;25(4):473-85. DOI:10.1093/humupd/dmz005
5. фон Вольфф М, Штуте П. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина. Под ред. Е.Н. Андреевой. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2022 [fon Vol'ff M, Shtute P. Ginekologicheskaiia endokrinologiiia i reproduktivnaia meditsina. Pod red. EN Andreevoi. 3-e izd. Moscow: MEDpress-inform, 2022 (in Russian)].
6. Laganà AS, Garzon S, Götte M, et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5615. DOI:10.3390/ijms20225615
7. Оразов М.Р., Токтар Л.Р. Боль по кругу. StatusPraesens. *Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2020;4(69):42-7 [Orazov MR, Toktar LR. Bol' po krugu. StatusPraesens. *Ginekologiiia, akusherstvo, besplodnyi brak*. 2020;4(69):42-7 (in Russian)].
8. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10554.
9. Яковлева Э.Б., Бабенко О.М., Бугаев А.Б. Современный взгляд на проблему лечения хронической тазовой боли. *Медицина неотложных состояний*. 2014;2(57):134-9 [Iakovleva EB, Babenko OM, Bugaev AB.

- Sovremennyy vzglad na problemu lecheniia khronicheskoi tazovoi boli. *Meditsina neotlozhnykh sostoianii*. 2014;2(57):134-9 (in Russian)].
10. Quintana RL. Endometriosis infiltrativa profunda en la vejiga, resección quirúrgica por laparoscopia. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Reproducción (México)*. 2022;13 (in Spanish).
  11. Gutman G, Nunez AT, Fisher M. Dysmenorrhea in adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2022;52(5):101186. DOI:10.1016/j.cpped.2022.101186
  12. Stout A, Jevc Y. The management of endometriosis-related pelvic pain. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2021;31(3):84-90. DOI:10.1016/j.ogrm.2021.01.005
  13. Hoo W-L, Hardcastle R, Loudon K. Management of endometriosis-related pelvic pain. *Obstet Gynaecol*. 2017;19:131-8. DOI:10.1111/tog.12375
  14. Cozzolino M, Coccia ME, Lazzeri G, et al. Variables associated with endometriosis-related pain: a pilot study using a visual analogue scale. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019;41(3):170-5. DOI:10.1055/s-0039-1679879
  15. Kor E, Mostafavi SRS, Mazhin ZA, et al. Relationship between the severity of endometriosis symptoms (dyspareunia, dysmenorrhea and chronic pelvic pain) and the spread of the disease on ultrasound. *BMC Res Notes*. 2020;13(1):546. DOI:10.1186/s13104-020-05388-5
  16. Оразов М.Р., Раевская О.А., Москвичева В.С. Перебирая фолианты. Ведение больных эндометриозом: обновленный гайдлайн ESHRE (2022): Информационный бюллетень. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens. 2022 [Orazov MR, Raevskaia OA, Moskvicheva VS. Perebiraia folianty. Vedenie bol'nykh endometriozom: obnovlennyy gaidlain ESHRE (2022): Informatsionnyi biulleten'. Pod red. VE Radzinskogo. Moscow: Redaktsiia zhurnala StatusPraesens. 2022 (in Russian)].
  17. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. *Endometriosis*. 2022.
  18. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(4):354.e1-12. DOI:10.1016/j.ajog.2018.12.039
  19. Российское общество акушеров-гинекологов. Федеральные клинические рекомендации. *Эндометриоз*. 2020 [Rossiiskoe obshchestvo akusherov-ginekologov. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. *Endometrioz*. 2020 (in Russian)].
  20. Scioscia M, Virgilio BA, Laganà AS, et al. Differential Diagnosis of Endometriosis by Ultrasound: A Rising Challenge. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(10):848. DOI:10.3390/diagnostics10100848
  21. Kido A, Himoto Y, Moribata Y, et al. MRI in the Diagnosis of Endometriosis and Related Diseases. *Korean J Radiol*. 2022;23(4):426-45. DOI:10.3348/kjr.2021.0405
  22. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth*. 2008;101(1):17-24. DOI:10.1093/bja/aen103
  23. Оразов М.Р. Эндометриоз с тревожными нотами: как сменить тональность? Разбор клинического случая. StatusPraesens. *Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2021;4:113-7 [Orazov MR. Endometrioz s trevozhnymi notami: kak smenit' tonal'nost'? Razbor klinicheskogo sluchaya. StatusPraesens. *Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak*. 2021;4:113-7 (in Russian)].
  24. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001;92(1-2):147-57. DOI:10.1016/s0304-3959(00)00482-6
  25. Green IC, Burnett T, Famuyide A. Persistent Pelvic Pain in Patients With Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2022;65(4):775-85. DOI:10.1097/GRE.0000000000000712
  26. Wacharachawana S, Phaliwong P, Prommas S, et al. Recurrence rate and risk factors for the recurrence of ovarian endometriosis after laparoscopic ovarian cystectomy. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6679641. DOI:10.1155/2021/6679641
  27. Yela DA, Vitale SG, Vizotto MP, Benetti-Pinto CL. Risk factors for recurrence of deep infiltrating endometriosis after surgical treatment. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(8):2713-9. DOI:10.1111/jog.14837
  28. Singh SS, Gude K, Perdeaux E, et al. Surgical outcomes in patients with endometriosis: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020;42(7):881-8.e11. DOI:10.1016/j.jogc.2019.08.004
  29. Lai ZZ, Yang HL, Ha SY, et al. Cyclooxygenase-2 in Endometriosis. *Int J Biol Sci*. 2019;15(13):2783-97. DOI:10.7150/ijbs.35128
  30. Shamran S. Evaluation of the effect of using NSAIDs on ovulation in women during reproductive age: a case control study. *Al-Qadisiyah Medical Journal*. 2019;15(1):109-12.
  31. Kim HJ, Kim SH, Oh YS, et al. Dienogest May Reduce Estradiol-and Inflammatory Cytokine-Induced Cell Viability and Proliferation and Inhibit the Pathogenesis of Endometriosis: A Cell Culture-and Mouse Model-Based Study. *Biomedicines*. 2022;10(11):2992. DOI:10.3390/biomedicines10112992
  32. Caruso S, Iraci M, Cianci S, et al. Effects of long-term treatment with Dienogest on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain. *J Pain Res*. 2019;12:2371-8. DOI:10.2147/JPR.S207599
  33. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов П.Е., Таирова М.Б. Эффективность профилактики рецидивов после хирургического лечения эндометриоза яичников. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022;21(3):53-62 [Orazov MR, Radzinsky VE, Orekhov RE, Tairova MB. Effectiveness of medical therapy for preventing ovarian endometriosis recurrence after surgical treatment. *Vopr ginekol akus perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2022;21(3):53-62 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2022-3-53-62
  34. Ярмолинская М.И., Денисова В.М. Современные подходы к назначению add-back-терапии больным генитальным эндометриозом. Эффективная фармакотерапия. *Акушерство и гинекология*. 2015;36:24-31 [Yarmolinskaya MI, Denisova VM. Modern Approaches to Add-Back Therapy in Patients with Genital Endometriosis. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015;36:24-31 (in Russian)].
  35. Кузнецова Д.Е., Прокопенко С.В., Макаренко Т.А., и др. Дифференцированная терапия инфильтративного эндометриоза и синдрома хронической тазовой боли в зависимости от вегетативного статуса пациенток. *Проблемы репродукции*. 2018;24(6):121-31 [Kuznetsova DE, Prokopenko SV, Makarenko TA, et al. Differentiated therapy in patients with infiltrative endometriosis and chronic pelvic syndrome taking into account the vegetative status peculiarities. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2018;24(6):121-31 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro201824061121
  36. Klotz SGR, Schön M, Ketels G, et al. Physiotherapy management of patients with chronic pelvic pain (CPP): a systematic review. *Physiother Theory Pract*. 2019;35(6):516-32. DOI:10.1080/09593985.2018.1455251
  37. Leung-Wright A. Physiotherapy for chronic pelvic pain: a review of the latest evidence. *J Pelvic Obstet Gynaecol Physiother*. 2020;127:26-38.
  38. Berghmans B. Physiotherapy for pelvic pain and female sexual dysfunction: an untapped resource. *Int Urogynecol J*. 2018;29(5):631-8. DOI:10.1007/s00192-017-3536-8

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.08.2023



OMNIDOCTOR.RU