

Дисменорея, эндометриоз, аденомиоз: клинико-патогенетические взаимоотношения

А.Л.Унаниян^{✉1}, И.С.Сидорова¹, А.Д.Никонетц¹, Ю.В.Костина¹, Н.Н.Кузенкова^{2,3}, А.М.Елисаветская⁴, Д.В.Бабури¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова»

Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ГБУЗ «Городская поликлиника №68» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119180, Россия, Москва, ул. Малая Якиманка, д. 22, стр. 1;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

⁴Женская консультация №7 филиала ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы «Родильный дом №25». 115184, Россия, Москва, Озерковская наб., д. 42/2

Настоящая публикация посвящена наиболее часто встречаемой проблеме у женщин репродуктивного возраста – дисменорее. К сожалению, недооценка значимости дисменореи нередко имеет место со стороны как пациенток, так и врачей. Между тем дисменорея обуславливает не только снижение качества жизни, но и целый ряд серьезных нарушений, включая риск развития эндометриоза, аденомиоза и даже опухолевых заболеваний. С указанных позиций применение комбинированных оральных контрацептивов – не только эффективное средство терапии больных с дисменореей, но и патогенетически обоснованный подход к профилактике отдаленных осложнений заболевания.

Ключевые слова: дисменорея, эндометриоз, аденомиоз, комбинированный оральные контрацептив, диеногест, Силует.

[✉]9603526@mail.ru

Для цитирования: Унаниян А.Л., Сидорова И.С., Никонетц А.Д. и др. Дисменорея, эндометриоз, аденомиоз: клинико-патогенетические взаимоотношения. Гинекология. 2018; 20 (1): 9–15. DOI: 10.26442/2079-5696_20.19-15

Dysmenorrhea, endometriosis, adenomyosis: clinical and pathogenetic relationships

A.L.Unanian^{✉1}, I.S.Sidorova¹, A.D.Nikonets¹, Yu.V.Kostina¹, N.N.Kuzenkova^{2,3}, A.M.Elisavetskaia⁴, D.V.Baburin¹

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;

²City Clinical Hospital №68 of the Department of Health of Moscow. 119180, Russian Federation, Moscow, ul. Malaya Yakimanka, d. 22, str. 1;

³People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6;

⁴Women's Consultation №7 of the Maternity Hospital №25, the branch of N.I.Pirogov City Clinical Hospital №1 of the Department of Health of Moscow. 115184, Russian Federation, Moscow, Ozerkovskaya nab., d. 42/2

This publication is devoted to the most common problem in women of reproductive age – dysmenorrhea. Unfortunately, the underestimation of the importance of dysmenorrhea often occurs on the part of both patients and doctors. Meanwhile, dysmenorrhea causes not only a decrease in the quality of life, but also a number of serious disorders, including the risk of developing endometriosis, adenomyosis and even tumorous diseases. With such articles as prevention and prevention of diseases.

Key words: dysmenorrhea, endometriosis, adenomyosis, combined oral contraceptive, dienogest, Siluet.

[✉]9603526@mail.ru

For citation: Unanian A.L., Sidorova I.S., Nikonets A.D. et al. Dysmenorrhea, endometriosis, adenomyosis: clinical and pathogenetic relationships. Gynecology. 2018; 20 (1): 9–15. DOI: 10.26442/2079-5696_20.19-15

Дисменорея – наиболее распространенное гинекологическое заболевание женщин репродуктивного возраста. Различают первичную и вторичную дисменорею. Первичная дисменорея – болезненные спазмы маточного происхождения непосредственно перед и/или во время менструации при отсутствии какой-либо выраженной макроскопической тазовой патологии. Вторичная дисменорея возникает вследствие ряда патологических состояний, из которых наиболее частыми являются эндометриоз и аденомиоз [1–5].

Дисменорея оказывает негативное влияние на разные аспекты жизнедеятельности: семейные и личные отношения; дружбу, успеваемость в школе; профессиональную деятельность; социальную адаптацию и др. [6, 7]. Дисменорея является одной из основных причин неудовлетворительного посещения девушками и молодыми женщинами учебных заведений, а также одной из частых причин временной утраты нетрудоспособности, что, несомненно, обуславливает экономические потери, т.е. дисменорея – не только медицинская, но и социальная проблема [8].

По данным литературы, частота встречаемости первичной дисменореи варьирует от 45 до 95%, при этом тяжелая первичная дисменорея встречается у 10–25% женщин репродуктивного возраста. Показатели распространенности первичной дисменореи чаще занижены, что обусловлено интерпретацией женщинами боли во время менструации как варианта нормы, а не расстройства, вследствие чего большинство женщин не обращаются за меди-

цинской помощью. Вариабельность показателей распространенности дисменореи также связана с отсутствием стандартизированных критериев диагностики и использованием разных определений, начиная от случайных менструальных спазмов и до боли, нарушающей повседневную деятельность и/или требующей медикаментозного подавления [9].

Следует отметить, что существует недостаточное количество исследований, посвященных столь распространенной проблеме, как дисменорея. K.Berkley и соавт. отмечают, что поиск в PubMed и ScienceDirect (04.04.2011) с использованием ключевых слов «дисменорея» или «боль» (отдельные запросы) показал, что только в 0,1% публикаций о «боли» определяются статьи, посвященные дисменорее [10].

Важными факторами риска развития первичной дисменореи являются: ранний возраст менархе, большая продолжительность менструального цикла, предшествующая семейная история дисменореи и курение по крайней мере 1 сигареты в день [11]. Проспективное исследование 9688 женщин на протяжении 13 лет позволило прийти к выводу, что как ожирение, так и дефицит массы тела являются факторами риска развития дисменореи [12]. Женщины с дисменореей характеризуются большей чувствительностью к экспериментальной мышечной боли (оценка боли по визуальной аналоговой шкале) по сравнению с женщинами без дисменореи [13].

Ряд исследований свидетельствует, что женщины с дисменореей имеют более низкие пороги болевой чув-

ствительности к стимуляции экспериментальной боли как в области живота и/или поясницы (в пределах отраженной менструальной боли), так и в области конечностей (за пределами отраженной менструальной боли) [13, 14]. Как оказалось, женщины с более выраженной менструальной болью, как правило, испытывают ортодонтическую боль большей интенсивности и продолжительности [15].

На протяжении всего менструального цикла женщины с дисменореей имеют повышенную чувствительность к болезненным стимулам, однако окончательно неизвестно, является ли повышенная чувствительность к боли причиной или следствием повторяющейся менструальной боли [13].

Восьмилетнее проспективное наблюдательное исследование, включающее 3694 женщин с первичной дисменореей, позволило установить, что после первых самопроизвольных родов происходит значительное уменьшение степени выраженности дисменореи, что, согласно мнению авторов, обусловлено более низкой продукцией простагландинов (ПГ) в эндометрии и возможным подавлением адренергической иннервации матки после родов [16]. Использование оральных контрацептивов (отношение шансов – ОШ 0,65, 99% доверительный интервал – ДИ 0,60–0,71) и более высокий паритет (ОШ 0,64, 99% ДИ 0,57–0,72) были связаны со снижением риска развития дисменореи [17].

Существует множество факторов, играющих важную роль в патогенезе дисменореи. Главными из них являются: сверхсинтез ПГ, чрезмерная сократимость матки, нарушение кровоснабжения матки [3]. ПГ характеризуются наличием биологических воздействий на большое число физиологических и патологических активностей, включая боль, воспаление, регуляцию температуры тела и сна [18]. Степень тяжести менструальной боли и ассоциированные симптомы дисменореи прямо пропорциональны количеству продуцируемых ПГ [19]. К тому же введение экзогенных ПГ приводит к маточному сокращению и зачастую создает те же системные симптомы, которые нередко сопровождают дисменорею, например тошноту, рвоту и диарею [20]. Усиленное выделение ПГ, предположительно от разрушающихся клеток во время эндометриальной десквамации, как полагают, вызывает миометриальное гиперсокращение, приводящее к ишемии и гипоксии миометрия и, в конечном счете, к боли. Повышенная продукция не только ПГ, но и лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов является характерной особенностью женщин с первичной дисменореей [21].

В норме во время лютеиновой фазы, по сравнению с фолликулярной, имеет место более высокий уровень ПГ, а у пациенток с дисменореей по сравнению с женщинами без дисменореи зарегистрированы значительно более высокие уровни ПГ_{2α} и ПГЕ₂ во время менструации. Наибольшие значения концентрации ПГ у женщин с дисменореей отмечаются в течение первых 48 ч менструаций [20].

Следует отметить, что ПГЕ₂ может привести как к миометриальному сокращению, так и к расслаблению, в то время как ПГФ_{2α} всегда вызывает сильное сокращение миометрия и сужение кровеносных сосудов миометрия. Также существуют доказательства того, что ПГФ_{2α} снижает порог восприятия боли, способствуя сенсibilизации нервных окончаний к боли [22].

У женщин с дисменореей значительно выше активное внутриматочное давление (более 120 мм рт. ст.), а также частота маточных сокращений, в том числе и несогласованных [19]. Данные доплерографии показали, что сильные и ненормальные сокращения миометрия у женщин с дисменореей во время менструации связаны с пониженным маточным кровотоком, ишемией, гипоксией и, как следствие, болью [23].

Экспериментально вызванная жгутом ишемическая боль подтверждает роль С-волокон (немиелинизированных С-нервных волокон) в передаче боли, тогда как проводимость А-волокон, как считают L.Loram и соавт., нарушается во время ишемического состояния [24]. Другие исследования продемонстрировали существенные различия между головным мозгом в целом здоровых женщин, которые испытывали умеренно сильную дисменорейную боль,

и мозгом женщин без дисменореи, включая различия в центральной активности, вызванной болевым стимулом кожи [14], метаболизмом мозга [25] и церебральной структурой [26]. В частности, у женщин с первичной дисменореей имеют место более низкий объем серого вещества в областях мозга, вовлеченных в передачу боли, и более высокий уровень сенсорной обработки, а также больший объем серого вещества в областях мозга, вовлеченных в модуляцию боли и эндокринную функциональную регуляцию по сравнению с контрольной группой женщин [26].

У женщин с дисменореей отмечен высокий уровень экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1β, 6, 8, фактора некроза опухоли) и низкий уровень экспрессии трансформирующего фактора роста β (Vmp4, BMP6, GDF5, GDF11, Lefty2, NODAL и MSTN), в норме характеризующийся противовоспалительной активностью [27].

Возникновение первичной дисменореи обычно происходит в подростковом возрасте, как правило, спустя 6–24 мес после менархе. Боль имеет четкий и предсказуемый временной паттерн, возникая перед или в начале менструации. Боль, как правило, длится в течение 8–72 ч, наиболее выражена в течение 1 или 2-го дня менструации, зачастую имеют место иррадиация боли в область спины и бедер. Болезненные менструальные спазмы, которые испытывают женщины с дисменореей, могут быть весьма инвалидизирующими, будучи схожими с болью при почечной колике [7]. Нередко отмечаются такие системные симптомы, как тошнота, рвота, диарея, повышенная утомляемость и бессонница, головная боль и головокружение. Депрессия и тревога также тесно связаны с менструальной болью [2–5].

Хроническая боль является одной из основных причин снижения качества жизни [28]. В контексте дисменореи болезненные маточные спазмы могут быть причиной порочного круга негативных событий: менструальная боль снижает эффективность и качество сна, а результирующая усталость, испытываемая этими женщинами, способна обострить негативное влияние боли на жизнедеятельность в дневное время и настроение [29]. Интенсивная циклическая боль обуславливает ограничение физической активности [30].

Дисменорея оказывает значительное отрицательное влияние на эмоциональную составляющую, боль усугубляет психологический стресс, а психологический стресс, в свою очередь, может усугубить боль [31].

Повторные болезненные менструации могут привести к развитию центральной сенситизации боли. Центральная сенситизация характеризуется ненормальным увеличением боли при нормальных периферийных раздражителях из-за нарушения механизмов восприятия внутри центральной нервной системы [33].

Первичная дисменорея – диагноз исключения, а исключать приходится целый ряд как гинекологических, так и экстрагенитальных заболеваний, что позволяет считать дисменорею междисциплинарной проблемой, затрагивающей интересы невропатологов, хирургов, урологов, психиатров и многих других специалистов [34]. Существующая большая вариативность эффективности разных фармакологических и нефармакологических стратегий лечения дает основание полагать, что действенность методов терапии сутобо индивидуальна; один способ может обеспечить относительное облегчение боли для одной больной, но не может гарантировать аналогичное облегчение боли для другой. Было доказано, что бег и разные физические упражнения на растягивание и расслабление мышц являются эффективным способом подавления степени выраженности дисменореи при условии, если они выполняются на регулярной основе [35]. Недостаточно доказательств в отношении эффективности акупунктуры, йоги и массажа в улучшении результатов лечения при дисменорее [2]. С другой стороны, эффективность иглокальвания при лечении больных с первичной дисменореей может зависеть от точного определения конкретных акупунктурных точек в соответствии с традиционными принципами иглокальвания [36]. Результаты рандомизированного контролируемого исследования свидетельствуют о положительном эффекте гипноза на качество жизни женщин с дисменореей [37]. Приме-

няемый в течение 2–4 мес витамин Е по сравнению с плацебо приводит к статистически значимому снижению степени выраженности дисменореи [38]. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование 120 девушек-подростков с первичной дисменореей позволило установить, что пероральный прием препарата цинка способствовал снижению продолжительности и тяжести боли [39].

Распространенным фармакологическим средством для лечения дисменореи являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые классифицируются как ингибиторы ПГ-синтетазы [40]. Однако НПВП связаны с более значительными побочными эффектами, чем плацебо (относительный риск 1,37, 95% ДИ 1,12–1,66). Важно отметить, что около 15% женщин с дисменореей не реагируют на НПВП или у них отмечается непереносимость данных препаратов [41]. B.Sherif и соавт. с целью изучения влияния НПВП на овуляцию и уровень прогестерона исследовали 39 женщин репродуктивного возраста, которые в течение 10 дней принимали диклофенак (100 мг 1 раз в день), или напроксен (500 мг 2 раза в день), или эторикоксиб (90 мг 1 раз в день), кроме того, была группа контроля, которая не принимала НПВП. Были выявлены значительное снижение уровня прогестерона и ингибирование овуляции у больных, принимающих диклофенак, напроксен, эторикоксиб, причем наиболее стойкое подавление овуляции отмечалось у женщин, принимающих диклофенак, а у 1/3 пациенток к концу периода лечения были выявлены функциональные кисты [42]. L.Mendonça и соавт. полагают, что имеет место связь между бесплодием и длительным применением НПВП за счет ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ), который катализирует синтез ПГ и является важным медиатором овуляции, имплантации и плацентации [43].

Внутриматочные гормональные устройства способны уменьшать степень маточного кровотечения и частично подавлять боль, но их использование у нерожавших женщин является относительно низким [44, 45]. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) подавляют овуляцию и, снижая толщину эндометрия, уменьшают объем менструальной десквамации, синтез ПГ и, как следствие, степень выраженности боли [46–48]. Результаты плацебо-контролируемого двойного слепого рандомизированного исследования свидетельствуют об эффективности применения низкодозированных КОК для лечения женщин с первичной дисменореей [49]. Выраженный эффект комбинированной гормональной контрацепции на снижение степени выраженности болезненных менструаций был также отмечен в недавнем исследовании V.Ottová и соавт. [50].

С учетом нарушения психоэмоциональной составляющей у женщин с дисменореей заслуживают внимания данные исследования 1105 женщин (возраст 20–39 лет), свидетельствующие, что использование КОК улучшает состояние психического здоровья, обуславливая снижение частоты тревожных расстройств, депрессии, панических расстройств и др. [51]. Результаты другого проспективного исследования подтверждают, что КОК эффективен в лечении дисменореи, хронической тазовой боли, диспареунии, соматических и психологических симптомов у японских женщин с эндометриозом [52].

M.Momoeda и соавт. с целью изучения эффективности КОК провели исследование 410 больных с дисменореей в возрасте 20 лет и старше: 315 – с первичной дисменореей, 28 – с эндометриозом, 37 – с миомой матки, 46 – с аденомиозом (у некоторых пациентов была сочетанная патология). Результаты лечения оценивались после 16-недельного и 52-недельного приема КОК. Было выявлено статистически значимое снижение частоты и выраженности дисменореи как первичной, так и при наличии органического заболевания (эндометриоз, миома матки, аденомиоз). Авторы установили, что положительный эффект КОК был обусловлен подавлением сывороточных уровней эстрадиола и прогестерона и снижением толщины эндометрия. Профиль безопасности КОК был идентичен у всех пациентов независимо от наличия или отсутствия органических заболеваний [53].

Следует особо отметить, что дисменорея не только является заболеванием, характеризующимся болью и снижением качества жизни, но и представляет собой значимый фактор риска целого ряда других болезней.

Эйкозаноиды (ПГ, лейкотриены, тромбоксаны и др.), играющие ключевую роль в патогенезе дисменореи и относящиеся к окисленным производным полиненасыщенных жирных кислот, являются провоспалительными факторами [21]. Вместе с тем ПГ и лейкотриены, являясь мощными медиаторами воспаления, участвуют в этиопатогенезе многих заболеваний опухолевого генеза. Как оказалось, ЦОГ-индуцируемая продукция ПГЕ₂ задействована в ключевых аспектах злокачественного роста, включая пролиферацию, инвазию и ангиогенез. ЦОГ-дефицитная опухоль изменяет воспалительный профиль опухоли, способствуя прогрессированию опухолевого роста. Ингибиторы ЦОГ путем воздействия на противоопухолевые медиаторы способствует иммунозависимому подавлению опухоли. В связи с этим сочетанное применение ингибиторов ЦОГ с иммунотерапией представляет собой перспективный подход в подавлении опухолевого роста [54]. Эйкозаноиды могут участвовать в канцерогенезе толстого кишечника. Экспрессия генов ЦОГ-2 и ЦОГ-1 значительно повышена в большинстве видов рака ободочной и прямой кишки по сравнению с уровнями экспрессии в нормальной слизистой оболочке кишечника [55]. Повышение уровней ЦОГ-2-индуцированного ПГЕ₂ было зарегистрировано также в ткани опухоли молочной железы, что позволило авторам сделать вывод о том, что высокие уровни ЦОГ-2-индуцированного ПГЕ₂ могут способствовать иммуносупрессии и непосредственному блокированию противоопухолевого иммунитета, способствуя возникновению и прогрессии опухоли. Исходя из полученных данных, авторы полагают, что основано сочетанное применение ЦОГ-2 ингибиторов и иммунотерапии в лечении опухолевых заболеваний [56]. A.Wallace и соавт. выявили, что в аденокарциноме эндометрия возрастают уровни рецепторов PPF_{2α} [57]. Высокая экспрессия воспалительных ЦОГ-2 и ПГ играет важную роль в возникновении аденокарциномы эндометрия и коррелирует с ростом опухоли и уровнем ангиогенеза [58–60].

Исследование «случай–контроль», включавшее 2028 случаев эпителиального рака яичников и 2091 женщину контрольной группы, позволило выявить, что риск рака яичника повышается у женщин с умеренной (ОШ 1,22, 95% ДИ 1,05–1,42) и сильной менструальной болью (ОШ 1,34, 95% ДИ 1,09–1,65) по сравнению с женщинами с отсутствием боли или слабой болью при менструации. Выявлена ассоциация степени выраженности боли при менструации с гистотипом опухоли яичника, в частности сильной боли с эндометриоидным (ОШ 1,64, 95% ДИ 1,15–2,34) и светлоклеточным вариантами опухолей (ОШ 1,91, 95% ДИ 1,11–3,28) [61].

С указанных позиций неоспоримым преимуществом в лечении и онкопрофилактике больных с дисменореей обладают КОК. Данные 36 эпидемиологических исследований (27 276 случаев рака эндометрия и 115 743 женщин контрольной группы) свидетельствуют, что риск рака эндометрия снижается на 25% в течение каждых 5 лет приема КОК. Использование КОК в течение 10 лет снижает этот риск с 2,3 до 1,3 случая на 100 пользователей. Мощный онкопротективный эффект КОК в отношении рака эндометрия сохраняется в течение 30 лет после окончания приема, и это означает, что у тех женщин, которые принимали КОК в возрасте 20 лет и моложе, сохраняется польза от этого лечения по достижении ими возраста 50 лет и старше, когда распространенность рака эндометрия наиболее высока [62].

Анализ 45 эпидемиологических исследований, включающих более 23 тыс. случаев рака яичников и более 87 тыс. случаев контроля, показал, что использование КОК снижает риск развития рака яичников на 27% [63]. Прием КОК снижает риск развития рака яичников также и у носителей мутаций BRCA1 (ОШ 0,56; 95% ДИ 0,45–0,71) и BRCA2 (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,23–0,66) [64]. Прием КОК снижает риск развития рака толстой кишки/прямой кишки (95% ДИ 0,69–0,94) [65].

Известно, что КОК кроме широкого спектра онкопротективных свойств обладают целым рядом положительных не-

контрацептивных преимуществ в отношении многочисленных гинекологических заболеваний. В частности, КОК также могут быть эффективны и при вторичной дисменорее. Наиболее распространенной причиной вторичной дисменореи являются эндометриоз и аденомиоз, при которых имеются убедительные данные, свидетельствующие об эффективности применения диеногестсодержащего КОК.

Ранее неправильно проведенные эпидемиологические исследования на популяционном уровне позволили ошибочно считать, что аденомиоз – заболевание позднего репродуктивного возраста, которое, как правило, верифицировалось гистологически в удаленных матках [66, 67]. Однако более детальные исследования, особенно у категории женщин с бесплодием, позволили определить, что патологические события, определившие возникновение аденомиоза, начинают проявляться уже в раннем репродуктивном возрасте, даже у подростков [68, 69]. В настоящее время выявляются случаи аденомиоза у подростков, жалующихся на первичную дисменорейную боль, которая не поддается традиционному медицинскому лечению [70]. Медикаментозная терапия, обычно используемая при лечении больных с аденомиозом, идентична той, которая применяется при эндометриозе, и включает применение КОК, НПВП, прогестинов, агонистов гонадотриберинов, внутриматочную систему с левоноргестрелом и др. [71].

Применение монофазных низкодозированных оральных контрацептивов характеризуется общей безопасностью, высокой эффективностью, хорошей переносимостью, низкой стоимостью и может быть лучшим выбором медикаментозной терапии боли, ассоциированной с аденомиозом и эндометриозом. Кроме того, риск развития эндометриоза уменьшается во время использования КОК вследствие уменьшения ретроградной менструации, а также процессов децидуализации и последующей атрофии эктопированного эндометрия на фоне приема КОК [72]. КОК являются эффективным медикаментозным средством в уменьшении риска рецидива эндометриоза после хирургического удаления кисты [73]. Положительный эффект КОК при эндометриозе может быть также обусловлен подавлением пролиферации и стимулированием уровня программированной клеточной гибели (апоптоза) в эутопическом эндометрии [74].

Наиболее эффективным прогестагеном в составе КОК в отношении применения у больных эндометриозом является диеногест. Диеногест подавляет пролиферацию, экспрессию ароматазы, неогенез и индуцирует апоптоз, что отражает его влияние на патогенетические механизмы эндометриоза и терапевтические возможности диеногестсодержащих препаратов. Кроме того, диеногест ингибирует продукцию ПГЕ₂ и экспрессию ароматазы [75].

Результаты сравнительного открытого проспективного исследования приема 30 мкг этинилэстрадиола в комбинации с 2 мг диеногеста в непрерывном режиме и в традиционном варианте приема (21+7) свидетельствуют о значительном положительном эффекте непрерывного приема КОК на качество жизни, сексуальную функцию и на степень подавления боли, ассоциированной с эндометриозом [76].

Одним из КОК, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг диеногеста, является препарат Силует («Гедеон Рихтер»). Силует – низкодозированный комбинированный эстроген-гестагенный монофазный оральный контрацептив, обладающий лечебным эффектом при дисменорее, эндометриозе, аденомиозе.

Следует отметить, что в систематическом обзоре, проведенном S.Ferrero и соавт., не выявлено ни одного рандомизированного клинического исследования сравнения эффективности КОК (этинилэстрадиол + диеногест) и изолированного диеногеста [77].

Заслуживает внимания существующее значительное экономическое бремя, связанное с прямыми и косвенными затратами пациенток в связи с эндометриозом, особенно с учетом того, что терапия эндометриоза долгосрочная [78].

Терапия боли должна проводиться долгосрочно, так как при отмене препарата имеет место возобновление боли. С указанной позиции особенно важно отметить, что КОК – безопасные препараты для длительного применения при

эндометриозе (1-я линия). Кроме того, прием КОК сопряжен с большей комплаентностью ввиду того, что, будучи противозачаточными препаратами, они воспринимаются в качестве средств с благоприятным профилем безопасности [79].

Общие подходы к медикаментозной терапии эндометриоза и аденомиоза, в том числе путем применения КОК, по-видимому, не случайны, а обусловлены общностью патогенеза эндометриоза и аденомиоза. Биоинформационный анализ метаболических и молекулярных нарушений, в частности аномальной экспрессии матричной РНК, показал множество общих черт, присущих аденомиозу и эндометриозу [80]. Кроме того, полиморфизм генов катехол-О-метилтрансферазы (COMT) 158G/A и цитохром P450-1B1 (CYP1B1) 432C/G может способствовать развитию как эндометриоза, так и аденомиоза, особенно в азиатских популяциях [81].

Следует также отметить, что эутопический эндометрий у больных с аденомиозом характеризуется фундаментальными генетическими отклонениями, в частности дисрегуляцией генов апоптоза, ремоделированием внеклеточного матрикса, микроРНК, окислительного фосфорилирования, митохондриальной функции, которые могут обуславливать его способность к выживанию и инвазии за пределами матки [82]. Заслуживают внимания результаты генетического исследования 170 случаев эндометриоза и 150 – аденомиоза (контроль – 240 наблюдений без аденомиоза и эндометриоза), свидетельствующие об общем генетическом аспекте аденомиоза и эндометриоза, в частности проявляемом в виде идентичного полиморфизма в гене ЦОГ-2 [83].

Значимую роль эйкозаноиды играют в патогенезе не только первичной дисменореи, но и эндометриоза и болезни [84]. Активация ЦОГ-2 и повышенная продукция ПГЕ₂ как при первичной, так и при вторичной дисменорее способствуют повышенной маточной перистальтике, обуславливающей и усугубляющей процесс механизма хронической травматизации и репарации тканей, пролиферации и воспаления, в частности в зоне эндометриоза (junctional zone).

Наиболее убедительной теорией патогенеза аденомиоза является концепция инвагинации базального эндометрия в миометрий, обусловленная травмой миометрия и эндометриальной зоны с соответствующей реактивной гиперплазией базального эндометрия и ее проникновением в поврежденный миометрий вследствие дисфункции эндометрий-миометриального интерфейса [85].

Процессу инвагинации эндометриальной ткани значительно способствуют нарушения молекулярных механизмов апоптоза, пролиферации, неогенеза и экспрессии матричных металлопротеиназ [86].

Данные трансмиссионной электронной микроскопии, иммуногистохимического окрашивания для Cadherin, иммунофлюоресценции для CD45 и CD68 подтверждают, что ультрамикротравма в области зоны эндометриального перехода (junctional zone) является одним из ключевых звеньев патогенеза аденомиоза [87].

Необходимо отметить, что у женщин с дисменореей внутриматочное давление может достигать 300 мм рт. ст. и не падать ниже 100 мм рт. ст. между одиночными сокращениями, что обуславливает не только травматизацию эндометриальной зоны с соответствующей реактивной гиперплазией базального эндометрия, но и попадание этих клеток в брюшную полость и формирование наружного эндометриоза благодаря так называемому «перистальтическому насосу» [88].

Итак, концепция развития аденомиоза и эндометриоза, в основе которой лежит наличие общего механизма возникновения, реализуемого в том числе путем патологической маточной перистальтики, как правило, обуславливает дисменореей, не только обеспечивает новое понимание патофизиологии аденомиоза и эндометриоза, но и открывает дополнительные возможности для профилактики и лечения [88]. С указанных позиций логично предположить, что своевременная терапия первичной дисменореи может явиться эффективным подходом к профилактике как аденомиоза, так и эндометриоза.

Применение КОК при дисменорее, эндометриозе и аденомиозе целесообразно не только вследствие эффективного подавления степени выраженности симптомов заболевания, но и для онкопрофилактики, ввиду доказанных онкопротективных свойств КОК.

Литература/References

1. Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. *Hum Reprod Update* 2015; 21 (6): 762–78.
2. Osayande AS, Mebulic S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. *Am Fam Physician* 2014; 89 (5): 341–6.
3. Mrugacz G, Grygoruk C, Sieczyński P et al. Etiopathogenesis of dysmenorrhea. *Med Wieku Rozwoj* 2013; 17 (1): 85–9.
4. Ortiz MI. Primary dysmenorrhea among Mexican university students: prevalence, impact and treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 152 (1): 73–7.
5. Wong LP, Kboo EM. Dysmenorrhea in a multiethnic population of adolescent Asian girls. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 108 (2): 139–42.
6. Pitanguí AC, Gomes MR, Lima AS et al. Menstruation disturbances: prevalence, characteristics, and effects on the activities of daily living among adolescent girls from Brazil. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013; 26: 148–52.
7. Ayan M, Sogut E, Tas U et al. Pain levels associated with renal colic and primary dysmenorrhea: a prospective controlled study with objective and subjective outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286: 403–9.
8. Jones AE. Managing the pain of primary and secondary dysmenorrhoea. *Nurs Times* 2004; 100 (10): 40–3.
9. Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev* 2014; 36: 104–13.
10. Berkley KJ, McAllister SL. Don't dismiss dysmenorrhea! *Pain* 2011; 152: 1940–1.
11. Pejičić A, Janković S. Risk factors for dysmenorrhea among young adult female university students. *Ann Ist Super Sanita* 2016; 52 (1): 98–103.
12. Ju H, Jones M, Mishra G. A U-Shaped Relationship between Body Mass Index and Dysmenorrhea: A Longitudinal Study. *PLoS One* 2015; 10 (7).
13. Iacovides S, Baker FC, Avidon I, Bentley A. Women with dysmenorrhea are hypersensitive to experimental deep muscle pain across the menstrual cycle. *J Pain* 2013; 14 (10): 1066–76.
14. Vincent K, Warnaby C, Stagg CJ et al. Dysmenorrhoea is associated with central changes in otherwise healthy women. *Pain* 2011; 152: 1966–75.
15. Ye R, Wang S, Li Y et al. Primary dysmenorrhea is potentially predictive for initial orthodontic pain in female patients. *Angle Orthod* 2014; 84 (3): 424–9.
16. Juang CM, Yen MS, Tuw NF et al. Impact of pregnancy on primary dysmenorrhea. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 92 (3): 221–7.
17. Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev* 2014; 36: 104–13.
18. Hayaishi O, Matsumura H. Prostaglandins and sleep. *Adv Neuroimmunol* 1995; 5: 211–6.
19. Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 428–41.
20. Coco AS. Primary dysmenorrhea. *Am Fam Physician* 1999; 60: 489–96.
21. Nigam S, Benedetto C, Zonca M et al. Increased concentrations of eicosanoids and platelet-activating factor in menstrual blood from women with primary dysmenorrhea. *Eicosanoids* 1991; 4 (3): 137–41.
22. Harel Z. Cyclooxygenase-2 specific inhibitors in the treatment of dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004; 17: 75–9.
23. Altunyurt S, Gol M, Altunyurt S et al. Primary dysmenorrhea and uterine blood flow: a color Doppler study. *J Reprod Med* 2005; 50: 251–5.
24. Loram LC, Mitchell D, Skosana M, Fick LG. Tramadol is more effective than morphine and amitriptyline against ischaemic pain but not thermal pain in rats. *Pharmacol Res* 2007; 56: 80–5.
25. Tu CH, Niddam DM, Chao HT et al. Abnormal cerebral metabolism during menstrual pain in primary dysmenorrhea. *Neuroimage* 2009; 47: 28–35.
26. Tu CH, Niddam DM, Chao HT et al. Brain morphological changes associated with cyclic menstrual pain. *Pain* 2010; 150: 462–8.
27. Ma H, Hong M, Duan J et al. Altered cytokine gene expression in peripheral blood monocytes across the menstrual cycle in primary dysmenorrhea: a case-control study. *PLoS One* 2013; 8.
28. Iacovides S, Avidon I, Bentley A, Baker FC. Reduced quality of life when experiencing menstrual pain in women with primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93: 213–7.

29. Driver HS, Baker FC. Menstrual factors in sleep. *Sleep Med Rev* 1998; 2: 213–29.
30. Chantler I, Mitchell D, Fuller A. Actigraphy quantifies reduced voluntary physical activity in women with primary dysmenorrhea. *J Pain* 2009; 10: 38–46.
31. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2433–45.
32. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 37: 339–52.
33. Woolf CJ. Central sensitization: uncovering the relation between pain and plasticity. *Anesthesiol* 2007; 106: 864–7.
34. Engeler DS, Baranowski AP, Dimis-Oliveira P et al; The 2013 EAU guidelines on chronic pelvic pain: is management of chronic pelvic pain a habit, a philosophy, or a science? 10 years of development. *Eur Urol* 2013; 64 (3): 431–9.
35. Ortiz MI, Cortés-Márquez SK, Romero-Quezada LC et al. Effect of a physiotherapy program in women with primary dysmenorrhea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 194: 24–9.
36. Yu S, Yang J, Yang M et al. Application of acupoints and meridians for the treatment of primary dysmenorrhea: a data mining-based literature study. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 752194.
37. Shab M, Monga A, Patel S et al. The effect of hypnosis on dysmenorrhea. *Int J Clin Exp Hypn* 2014; 62 (2): 164–78.
38. Ziaei S, Zakeri M, Kazemnejad A. A randomised controlled trial of vitamin E in the treatment of primary dysmenorrhoea. *BJOG* 2005; 112 (4): 466–9.
39. Zekavat OR, Karimi MY, Amanat A, Alipour F. A randomised controlled trial of oral zinc sulphate for primary dysmenorrhea in adolescent females. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015; 55 (4): 369–73.
40. Zabradnik HP, Hanjalic-Beck A, Groth K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review. *Contraception* 2010; 81: 185–96.
41. Campbell MA, McGrath PJ. Non-pharmacologic strategies used by adolescents for the management of menstrual discomfort. *Clin J Pain* 1999; 15: 313–20.
42. Sberif BQ, Al-Zohyri AM, Shihab SS. Effects of Some Non Steroidal Anti-inflammatory Drugs on Ovulation in Women with Mild Musculoskeletal Pain (A Clinical Study). *IOSR-JPBs* 2014; 9 (4; Ver. IV): 43–9.
43. Mendonça LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39 (8): 880–2.
44. Lindb I, Milsom I. The influence of intrauterine contraception on the prevalence and severity of dysmenorrhea: a longitudinal population study. *Hum Reprod* 2013; 28: 1953–60.
45. Ekelund M, Melander M, Gemzell-Danielsson K. Intrauterine contraception: attitudes, practice, and knowledge among Swedish health care providers. *Contraception* 2014; 89: 407–12.
46. Proctor ML, Roberts H, Farquhar CM. Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2001.
47. Ruoff G, Lema M. Strategies in pain management: new and potential indications for COX-2 specific inhibitors. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: S21–S31.
48. Strowitzki T, Kirsch B, Elliesen J. Efficacy of ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen in women with moderate-to-severe primary dysmenorrhoea: an open-label, multicentre, randomised, controlled study. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2012; 38: 94–101.
49. Harada T, Momoeda M, Terakawa N et al. Evaluation of a low-dose oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2011; 95 (6): 1928–31.
50. Ottová B, Weiss P. Mental changes in women due to the use of hormonal contraception. [Article in Czech]. *Ceska Gynekol* 2015; 80 (5): 355–9.
51. Cheslack-Postava K, Keyes KM, Lowe SR, Koenen KC. Oral contraceptive use and psychiatric disorders in a nationally representative sample of women. *Arch Womens Ment Health* 2015; 18 (1): 103–11.
52. Tanaka Y, Mori T, Ito F et al. Effects of low-dose combined drospirenone-ethinylestradiol on perimenstrual symptoms experienced by women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2016. pii: S0020-7292(16)30256-9.
53. Momoeda M, Hayakawa M, Shimazaki Y et al. Does the presence of co-existing diseases modulate the effectiveness of a low-dose estrogen/progestin, ethinylestradiol/drospirenone combination tablet in dysmenorrhea? Reanalysis of two randomized studies in Japanese women. *Int J Womens Health* 2014; 6: 989–98.
54. Zelenay S, Reis E, Sousa C. Reducing prostaglandin E2 production to raise cancer immunogenicity. *Oncoimmunology* 2016; 5 (5): e1123370.
55. Eberhart CE, Coffey RJ, Radbika A et al. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994; 107 (4): 1183–8.
56. Pockaj BA, Basu GD, Patbangey LB et al. Reduced T-cell and dendritic cell function is related to cyclooxygenase-2 overexpression and prostaglandin E2 secretion in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11 (3): 328–39.
57. Wallace AE, Sales KJ, Catalano RD et al. Prostaglandin F2alpha-F-prostanoid receptor signaling promotes neutrophil chemotaxis via chemokine (C-X-C motif) ligand 1 in endometrial adenocarcinoma. *Cancer Res* 2009; 69 (14): 5726–33.
58. Tong BJ, Tan J, Tajeda L et al. Heightened expression of cyclooxygenase-2 and peroxisome proliferator-activated receptor-delta in human endometrial adenocarcinoma. *Neoplasia* 2000; 2 (6): 483–90.
59. Jabbour HN, Milne SA, Williams AR et al. Expression of COX-2 and PGE synthase and synthesis of PGE(2) in endometrial adenocarcinoma: a possible autocrine/paracrine regulation of neoplastic cell function via EP2/EP4 receptors. *Br J Cancer* 2001; 85 (7): 1023–31.
60. Wallace AE, Gibson DA, Saunders PT, Jabbour HN. Inflammatory events in endometrial adenocarcinoma. *J Endocrinol* 2010; 206 (2): 141–57.
61. Babic A, Cramer DW, Titus LJ et al. Menstrual pain and epithelial ovarian cancer risk. *Cancer Causes Control* 2014; 25 (12): 1725–31.
62. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2015; 16 (9): 1061–70.
63. Beral V, Doll R, Hermon C et al; Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; 371 (9609): 303–14.
64. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J et al. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 2007; 8 (1): 26–34.
65. Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009; 15 (5): 489–98.
66. Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus-revisited. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 112: 583–93.
67. Lee NC, Dicker RC, Rubin GL, Ory HW. Confirmation of the preoperative diagnosis for hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 283–7.
68. Barrier BF, Malinowski MJ, Dick EJ Jr et al. Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility. *Fertil Steril* 2004; 82: 1091–4.
69. Ryan GL, Stolpen A, Van Voorhis BJ. An unusual cause of adolescent dysmenorrhea. *Obstet Gynecol* 2006; 108 (4): 1017–22.
70. Dietrich JE. An update on adenomyosis in the adolescent. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22: 388–92.
71. Pontis A, D'Alterio MN, Pirarba S et al. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. *Gynecol Endocrinol* 2016; p. 1–5.
72. Vercellini P, Vigano P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 10: 261–75.
73. Johnson NP, Hummelsboj L. Consensus on current management of endometriosis. *World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Hum Reprod* 2013; 28 (6): 1552–68.
74. Meresman GF, Augé L, Barañao RI et al. Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77 (6): 1141–7.
75. Shimitzu Y, Mita S, Takeuchi T et al. 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.
76. Caruso S, Iraci M, Cianci S et al. 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): 923–31.
77. Ferrero S, Remorgida V, Venturini PL, Bizzarri N. Endometriosis: the effects of dienogest. *BMJ Clin Evid* 2015; 2015. pii: 0802.
78. Soliman AM, Yang H, Du EX et al. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. *Hum Reprod* 2016; 31 (4): 712–22.

79. Berlanda N, Somigliana E, Viganò P, Vercellini P. Safety of medical treatments for endometriosis. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15 (1): 21–30.
80. Zbou C, Zhang T, Liu F et al. The differential expression of mRNAs and long noncoding RNAs between ectopic and eutopic endometria provides new insights into adenomyosis. *Mol Biosyst* 2016; 12 (2): 362–70.
81. Tong X, Li Z, Wu Y et al. COMT 158G/A and CYP1B1 432C/G polymorphisms increase the risk of endometriosis and adenomyosis: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 179: 17–21.
82. Herndon CN, Agbajanova L, Bayalan S et al. Global Transcriptome Abnormalities of the Eutopic Endometrium From Women With Adenomyosis. *Reprod Sci* 2016.
83. Wang Y, Qu Y, Song W. Genetic variation in COX-2 -1195 and the risk of endometriosis and adenomyosis. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015; 42 (2): 168–72.
84. Benedetto C. Eicosanoids in primary dysmenorrhea, endometriosis and menstrual migraine. *Gynecol Endocrinol* 1989; 3 (1): 71–94.
85. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update* 1998; 4 (4): 312–22.
86. Brosens I, Derwig I, Brosens J et al. The enigmatic uterine junctional zone: the missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders? *Hum Reprod* 2010; 25 (3): 569–74.
87. Ibrahim MG, Cbiantera V, Frangini S et al. Ultramicro-trauma in the endometrial-myometrial junctional zone and pale cell migration in adenomyosis. *Fertil Steril* 2015; 104 (6): 1475–83.e1-3.
88. Leyendecker G, Bilgicyildirim A, Inacker M et al. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291 (4): 917–32.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Унянян Ара Леонидович – д-р мед. наук, проф., рук. клин. базы каф. акушерства и гинекологии №1 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова».
E-mail: 9603526@mail.ru

Сидорова Ираида Степановна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 лечебного фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Никонец Анастасия Дмитриевна – студент Центра инновационных образовательных программ «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Костина Юлия Владиславовна – студент Центра инновационных образовательных программ «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Кузенкова Наталья Николаевна – канд. мед. наук, глав. врач ГБУЗ ГП №68, доц. каф. семейной медицины с курсом паллиативной медицинской помощи ФГАОУ ВО РУДН

Елисаветская Александра Михайловна – зав. ЖК №7 филиала ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова» РД №25

Бабурин Дмитрий Валерьевич – ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»