

Грани проблемы инфильтративного эндометриоза: от патогенеза к эффективной терапии

В.Е. Радзинский¹, М.Р. Оразов^{✉1}, Л.М. Михалева², М.А. Бекулова¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

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

Аннотация

Эндометриоз остается нерешенной проблемой в гинекологии. Актуальность борьбы с этой болезнью обусловлена ее высокой распространенностью среди женщин репродуктивного возраста. Эндометриоз, в особенности его инфильтративные формы, влияет на все аспекты жизни пациенток, его клинические проявления – тазовая боль, дисменорея, диспареуния, дисменорея, дисchezия – ведут к социальной дезадаптации, проблемам в личной жизни, депрессии и тревоге. Социально-экономическое бремя болезни мотивирует исследователей к дальнейшему изучению патогенеза эндометриоза и поиску патогенетически обоснованных фармакологических решений.

Ключевые слова: инфильтративный эндометриоз, тазовая боль, маркеры боли, прогестагены

Для цитирования: Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Михалева Л.М., Бекулова М.А. Грани проблемы инфильтративного эндометриоза: от патогенеза к эффективной терапии. Гинекология. 2021; 23 (2): 117–124. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200741

REVIEW

Facets of the problem of infiltrative endometriosis: from pathogenesis to effective therapy

Viktor E. Radzinskii¹, Mekan R. Orazov^{✉1}, Ljudmila M. Mihaleva², Madina A. Bekulova¹

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

Abstract

Endometriosis remains an unresolved problem in gynecology. The urgency of the fight against this disease is due to its high prevalence among women of reproductive age. Endometriosis, especially its infiltration forms, affects all aspects of the patient's life, its clinical manifestations – pelvic pain, dyspareunia, dysmenorrhea, dyschezia, lead to social disadaptation, problems in personal life, depression and anxiety. The socio-economic burden of the disease motivates researchers to further study the pathogenesis of endometriosis and search for pathogenetically justified pharmacological solutions.

Keywords: infiltrating endometriosis, pelvic pain, pain biomarkers, progestogens

For citation: Radzinskii VE, Orazov MR, Mihaleva LM, Bekulova MA. Facets of the problem of infiltrative endometriosis: from pathogenesis to effective therapy. Gynecology. 2021; 23 (2): 117–124. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200741

Актуальность проблемы

Эндометриоз остается болезнью-загадкой XXI в. В структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз замыкает тройку лидеров после воспалительных заболеваний органов малого таза и лейомиомы матки. Если в 2010 г. эндометриозом страдали 176 млн, то в 2020 г., по данным Всемирной организации здравоохранения, – уже более 255 млн женщин репродуктивного возраста, а доля пациенток с его инфильтративными формами составляет более 20% [1].

Глубокий инфильтративный эндометриоз – форма эндометриозной болезни, характеризующейся инвазией более 5 мм эндометриозных гетеротопий в подлежащие и рядом расположенные ткани. Глубокий инфильтративный эндометриоз преимущественно затрагивает дугласово пространство, крестцово-маточные связки, ректовагинальную перегородку и сигмовидную кишку, и описанные локализации непосредственно связаны с симптомами эндометриоз-ассоциированной боли.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ

Михалева Людмила Михайловна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир., зав. лаб. клинической морфологии ФГБНУ НИИМЧ. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Бекулова Мадина Ануаровна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: madina.bekulova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5259-2800

[✉]Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Viktor E. Radzinskii – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, People's Friendship University of Russia

Ljudmila M. Mihaleva – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Research Institute of Human Morphology. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Madina A. Bekulova – Graduate Student, People's Friendship University of Russia. E-mail: madina.bekulova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5259-2800

Мировое медицинское сообщество полагает, что существующие статистические данные даже занижены, учитывая трудности диагностики эндометриоза. Актуальность борьбы с этим заболеванием сохраняется из года в год. Эндометриоз становится причиной бесплодия, тазовых болей, дисменореи и диспареунии. Также эндометриоз – одна из ведущих причин перинатальных осложнений. «Проблема внутри проблемы» – эндометриоз становится запутанным клубком коморбидных состояний.

Изучение факторов риска эндометриоза, как и распространенности этого патологического состояния, к сожалению, не обеспечивает клинициста сколько-нибудь ясной картиной. Наиболее обсуждаемы следующие риск-факторы, и не все из них подтвердили свою ассоциацию с эндометриозной болезнью.

Факторы риска

Возраст менархе

Учитывая широко принятую гипотезу о ретроградной менструации, исследователи закономерно предположили, что возраст менархе, т.е. начало рефлюкса, коррелирует с возрастом дебюта эндометриоза и степенью поражения тканей. В 2007 г. представлены данные, показывающие связь с ранним началом менструаций [2].

Однако в 2019 г. в ходе более крупного исследования (n=789) обнаружилось, что возраст менархе не связан ни с формой эндометриоза, ни с выраженностью симптомов или степенью поврежденности тканей эндометриозными гетеротопиями [3]. В этой связи ценность этого фактора в прогнозировании развития эндометриоза еще должна изучаться.

Масса тела

Установлено, что низкая масса тела при рождении (low birth weight) достоверно повышает риск развития эндометриоза, в частности инфильтративных форм в будущем [4, 5].

Проведен анализ возможной связи между массой тела в детстве и подростковом возрасте. На основании широкой выборки (1989 участниц) выявлена обратная корреляция между массой тела и риском развития эндометриоза; он оказался выше на 18% [6]. Низкая масса тела в момент постановки диагноза – уже давно признанный фактор риска развития эндометриоза [2].

Грудное вскармливание

Метаанализ 2020 г. обобщил опыт исследователей, показав: естественное грудное вскармливание достоверно снижает риск развития эндометриоза, так же как и многих других хронических заболеваний; к тому же отмечено, что использование соевых смесей для кормления существенно повышает риски [7].

Репродуктивный анамнез

Циклическая пролиферация эндометрия под влиянием стероидных гормонов в отсутствие беременностей, по мнению многих ученых, ассоциирована с формированием патогенетических механизмов эндометриоза. Меньшее количество предшествующих установлению диагноза беременностей традиционно связывают с риском развития эндометриоза [8, 9].

Другие факторы

Имеются данные о корреляционной связи между тяжелыми формами акне у подростков и заболеваемостью эндометриозом во взрослом возрасте. Крупнейшее по числу участниц (88 623) исследование впервые заявило о прямой связи угревой болезни в анамнезе и развития эндометриоза. По сравнению с

женщинами без указания на акне в анамнезе, у участниц с тяжелой угревой болезнью в подростковом возрасте риск заболеть эндометриозом достоверно выше на 20% (отношение шансов 1,20, 95% доверительный интервал 1,08–1,32). При этом на ассоциацию не повлияла корректировка на использование тетрациклина или изотретиноина [10].

Любопытные результаты получены P. Vercellini и соавт.: у женщин с голубыми глазами более распространена инфильтративная форма эндометриоза (30%), чем какая-либо другая. Это можно связать с ограниченным воздействием солнечных лучей на голубую радужку, что, в свою очередь, ассоциировано с дефицитом витамина D [11].

Также были попытки связать эндометриоз с натуральным цветом волос. Даже выявлена повышенная распространенность эндометриоза у пациенток с рыжими волосами среди когорты исследуемых пациенток с бесплодием. Однако среди женщин, не имеющих проблем с фертильностью, достоверного расхождения не зарегистрировано [12].

Современные представления о патогенезе эндометриоза

На данный момент не удалось пролить свет на все звенья патогенеза эндометриоза. Однако очевидно, что эндометриоз имеет сложную этиологию и многокомпонентный патогенез. Исследователи полагают, что в основе эндометриоза лежит эстрогензависимое хроническое состояние воспаления [13].

Существует несколько основных теорий возникновения эндометриоза. Ретроградная теория, выдвинутая J. Sampson в 1927 г., основана на рефлюксе менструальной крови и диссеминации фрагментов эндометрия в малом тазу и все еще остается наиболее широко принятой в мировом медицинском сообществе [14–16]. Ретроградная менструация, скорее всего, может являться пусковым механизмом формирования эндометриозных гетеротопий. Однако имеют значение исходные свойства эутопического эндометрия, которые по последним научным данным отличаются от эндометрия здоровых женщин. Показано, что эутопический эндометрий пациенток, страдающих эндометриозом (не только внутренним, но и наружным), характеризуется увеличенной концентрацией факторов адгезии, таких как ламинины. Ламинины представляют собой крупные гликопротеиды, способные также менять функциональные свойства иммунной системы, усиливая адгезию моноцитов: выявлено повышение уровня матричной РНК LAMC-2 почти в 3 раза [17]. После адгезии начинается процесс инвазии, осуществляемый при помощи матричных металлопротеиназ (ММП), способных расщеплять все типы белков внеклеточного матрикса, ремоделируя таким образом ткань брюшины. Зарегистрирована повышенная экспрессия MMP-1, MMP-2, MMP-9 и MMP-14 как в эутопическом эндометрии, так и в эктопическом очаге [17–20].

Процессы адгезии и инвазии тесно связаны с семейством межклеточных адгезивных молекул интегринами [21]. Мембранная форма β -катенина с E-кадгерином образует адгезивный комплекс, принимает участие в поддержании архитектуры клетки, подавляет метастатический рост. β -катенин является частью WNT-сигнального пути, представляющего собой одну из базовых регуляторных систем в биологии [22, 23]. Исследователи по-разному определяют роль WNT-пути и участвующих в нем молекул в патогенезе эндометриоза. Одни ученые приводят данные о снижении содержания β -катенина в эндометриозных очагах, иные предполагают повышение и активацию сигнального пути. Исследования онкологов последних лет доказывают, что β -катенин играет принципиальную роль в канцерогенезе [24]. Эндометриоз часто называют доброкачественным раком, что весьма обосновано, учитывая механизмы, задействованные в его развитии.

Иммунная теория предложена исследователями в связи с наблюдением – пациентки с эндометриозом более склонны к аутоиммунным заболеваниям [25]. Таким образом, интерес к иммунной природе эндометриоза получил свой толчок. Есть много данных о том, что у страдающих эндометриозом развиваются дефицит Т-лимфоцитов, снижение функции NK-клеток, что создает условия для роста и функционирования эктопических эндометриоидных очагов [26]. Одним из важных иммунных факторов являются дендритные клетки, незрелые формы которых обнаружены в эктопических эндометриоидных очагах и окружающих тканях, в то время как в здоровых тканях они выявлены не были [27]. Макрофаги, обнаруженные в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом, активно участвуют в процессах имплантации и роста эктопических очагов посредством секреции активных веществ. Например, трансформирующий фактор роста β – активный фактор клеточной адгезии – напрямую индуцирует этот процесс через регулирование интегринов; интерлейкин (ИЛ)-1 усиливает активность циклооксигеназы-2 и таким образом усугубляет простагландиновую насыщенность тканей.

Современная теория (Р. Koninckx и соавт., 2019) постулирует, что пусковым фактором эндометриоза является комбинация генетически и эпигенетически обусловленных событий, кофактором последних выступает инфекция; она меняет иммунный статус эктопических очагов эндометриоза [28]. Бактериальный фактор с недавних пор стал рассматриваться в качестве пускового крючка для воспалительной реакции, развивающейся в ответ на заброс фрагментов эндометрия в брюшную полость. Первичная активация микробными стимулами ведет к активации Toll-подобных рецепторов и их сигнальных путей. Воздействие липополисахаридов бактерий на TLR4 (Toll-подобные рецепторы 4-го типа) усиливает продукцию агентов, роль которых в патогенезе эндометриоза неоднократно описывалась: фактор роста гепатоцитов, фактор роста эндотелия сосудов, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли α [29–31].

Существует и другой аспект этой концепции. Микробная контаминация активирует факторы врожденного иммунитета с формированием молекулы DAMP (dangerous associated molecular patterns). В дальнейшем DAMP вовлекается в транскрипцию ядерного фактора κB (NF- κB), который участвует в обеспечении воспалительного каскада реакций. При эндометриозе эти молекулы также выделяются из поврежденных эктопическим эндометрием тканей, провоцируя вторую волну повреждения, блокируя апоптоз путем усиления экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 [32].

Гормональная теория постулирует, что в основе этиологии и патогенеза эндометриоза лежат снижение концентрации и резистентность к прогестерону [13]. Генетическая теория выдвигает предположение о механизмах возникновения и развития болезни, ассоциированных с полиморфизмом генов-кандидатов, ответственных за патологическую пролиферацию в очагах эндометриоза. К примеру, генетическая предрасположенность к чрезмерной продукции стероидогенного фактора-1 и эстрогеновых рецепторов- β может приводить к развитию эндометриоза у женщин в любом возрасте благодаря трем механизмам: чрезмерной продукции эстрогенов, простагландинов и резистентности к прогестерону [13]. Неопластическая теория берет за основу схожесть опухолевого процесса с развитием эндометриоидных очагов, о чем уже упоминалось. Несмотря на обилие

теорий и их некоторую соподчиненность, первопричины возникновения эндометриоза все еще до конца известны.

За последнее время получила распространение гипотеза о связи эндометриоза с дефицитом витамина D. Витамин D оказывает существенное влияние на синтез некоторых провоспалительных цитокинов, препятствуя транскрипции ряда пролиферативных генов. Таким образом, витамин D оказывает значительное воздействие на иммунную систему, а дефицит витамина D может провоцировать системный воспалительный ответ, который считается одним из патогенетических звеньев эндометриоза [33]. Несмотря на то, что достоверных данных все еще недостаточно, существуют исследования, как отечественные, так и зарубежные, свидетельствующие о связи между уровнем витамина D и тяжестью течения заболевания [34, 35].

Описанные патогенетические механизмы справедливы для эндометриоза в целом. Глубокий инфильтративный эндометриоз имеет собственные компоненты патогенеза, что выделяет его среди других форм.

S. Gordts и соавт. считают, что глубокий эндометриоз является специфическим типом аномальной доброкачественной, подобной эндометрию, клеточной опухоли, развивающейся при особом генетическом и эпигенетическом модулировании [36]. В последнее время интенсивно изучаются стволовые клетки эндометрия и их роль в формировании эктопических эндометриоидных очагов [37]. Установлено, что развитие распространенных форм инфильтративного эндометриоза можно прогнозировать на основании оценки экспрессии иммуногистохимического маркера CD15 в биоптатах эндометрия*.

Известно, что гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) является гематопоетическим фактором роста и иммуномодулятором, активно участвующим в воспалительных реакциях. Определение уровня антител к ГМ-КСФ в сыворотке крови пациентов с эндометриозом может рассматриваться в качестве маркера диагностики глубокого инфильтративного эндометриоза. Обнаружено, что уровень антител к ГМ-КСФ ассоциирован с тяжестью заболевания, особенно у больных глубоким инфильтративным эндометриозом ($p < 0,0001$) с наибольшим количеством поражений ($p = 0,0034$), включая поражение пищеварительной системы ($p = 0,0041$) [38].

Классификация эндометриоза

В российской клинической практике принято подразделять эндометриоз на внутренний и наружный генитальный. Выделяют также экстрагенитальный эндометриоз.

По современной классификации наружный генитальный эндометриоз подразделяется на поверхностный, овариальный и глубокий инфильтративный эндометриоз. В отечественной литературе в качестве термина, обозначающего глубокий инфильтративный эндометриоз (в англоязычных источниках – deep infiltrating endometriosis), используется «ретроцервикальный эндометриоз». Классификация ретроцервикального эндометриоза предложена Л.В. Адамян и соавт. в 1993 г., обуславливает объем оперативного вмешательства и тактику лечения:

- стадия I – эндометриоидные очаги располагаются в пределах ректовагинальной клетчатки;
- стадия II – прорастание эндометриоидной ткани в шейку матки и стенку влагалища с образованием мелких

*Коган Е.А., Хачатрян А.М., Парамонова Н.Б., и др. Прогнозирование развития распространенных форм инфильтративного эндометриоза на основании оценки экспрессии CD15 в биоптатах эндометрия. Патент РФ на изобретение №2634263/24.10.2017.

кист и в серозный покров ректосигмоидного отдела и прямой кишки;

- стадия III – распространение патологического процесса на крестцово-маточные связки, серозный и мышечный покров прямой кишки;
- стадия IV – вовлечение в патологический процесс слизистой оболочки прямой кишки с распространением процесса на брюшину прямокишечно-маточного пространства с образованием спаечного процесса в области придатков матки, а также распространение процесса в сторону параметрия с вовлечением дистальных отделов мочевыделительной системы (мочеточники и мочевого пузыря).

P. Kopinckx и соавт. предложили классификацию глубокого инфильтративного эндометриоза, выделяющую 3 типа [39]:

- 1-й тип – очаг конической формы в дугласовом пространстве. Анатомические соотношения органов малого таза не нарушено.
- 2-й тип – значительное нарушение анатомического соотношения за счет вовлечения в спаечный процесс стенки прямой кишки.
- 3-й тип – эндометриоидный узел в ректовагинальной перегородке.

C. Charpon (2003 г.) предложил классификацию глубокого инфильтративного эндометриоза по анатомическим проявлениям и необходимому объему вмешательства [40]:

- A. Передний глубокий эндометриоз.
 - A1. Поражение мочевого пузыря.
 - P. Задний глубокий эндометриоз.
 - P1. Поражение крестцово-маточных связок.
 - P2. Поражение влагалища.
 - P3. Поражение кишечника.
 - P3a. Очаговое поражение кишечника.
- Без инфильтративного процесса по влагалищу (V-).
- C инфильтративным процессом по влагалищу (V+).
- P3b. Множественные поражения.

Клиническая картина

Проявления инфильтративного эндометриоза являются собой многообразную совокупность таких симптомов, как тазовая боль, диспареуния, дисхезия, расстройства мочевыделительной системы (дизурия) и дистальных отделов толстого кишечника, бесплодие.

До 50% пациенток, страдающих инфильтративными формами эндометриоза, имеют синдром хронической тазовой боли. Неспецифичность этого синдрома усложняет своевременную диагностику эндометриоза, так как причина тазовой боли современная медицина знает множество.

Боль при инфильтративном эндометриозе

Болевой синдром обладает определенными характеристиками, свойственными именно эндометриозу:

- цикличность;
- диссоциация глубины и распространенности эндометриоидных инфильтратов и интенсивности боли;
- высокая вероятность рецидивирования.

Дисхезия во время менструации и тяжелая диспареуния являются патогномичными признаками для инфильтративного эндометриоза (чувствительность 74,5%, специфичность 68,7%) [41]. Однако существуют данные, что тяжесть диспареунии обратно пропорциональна распространенности патологического процесса [42]. Дисменорея – классический симптом, может варьироваться от цикла к циклу. Боль обычно появляется в начале менструации, усиливаясь в течение нескольких дней [43].

Поражение мочеточников сопровождается неспецифическими симптомами, а может быть и вовсе бессимптомным. Как и в случае с эндометриозом яичников, чаще поражение носит правосторонний характер [44].

Эндометриоз традиционно выступает в качестве одной из основных причин бесплодия. Причины и механизмы этой ассоциации еще недостаточно изучены. Среди пациенток с эндометриозом 30–40% имеют проблемы с фертильностью [45]. Играет роль выраженный спаечный процесс вследствие эндометриоидной инфильтрации.

Диагностика

Диагностика инфильтративного эндометриоза затруднена. Основные клинические симптомы не способны служить достоверными критериями постановки диагноза или оценки степени распространенности процесса.

Несмотря на повсеместную доступность и распространенность инструментальных методик, не следует забывать о физикальном обследовании пациенток, включающем в себя осмотр в зеркалах и бимануальное исследование (в особенности в качестве первичной диагностики эндометриоза). По данным литературы, в 89% случаев при бимануальном исследовании выявлялись признаки инфильтративного эндометриоза [46]. Ректальное исследование позволяет оценить вовлечение в патологический процесс прямой кишки и параметрия [47]. Но при инфильтративном эндометриозе физикальное обследование имеет ограниченную ценность.

Постоянная работа ведется в отношении разработки лабораторных маркеров эндометриоза. Антигены CA-125 и CA-19-9 уже давно входят в комплекс обследований больных эндометриозом [48, 49].

Однако эти показатели не обладают достаточной специфичностью и чувствительностью в отношении эндометриоза.

В 2016 г. систематический Кохрановский обзор выявил биомаркеры, имеющие потенциальную диагностическую ценность для эндометриоза. В этот список вошли маркеры воспаления, нейрогенеза и гормональные маркеры: рецепторы ИЛ-1 2-го типа, белок кальдесмон, PGP 9.5, субстанция P [50].

Общеизвестные молекулярные субстраты патогенеза эндометриоза не показали своей эффективности в отношении диагностических маркеров: фактор некроза опухоли α , эндотелиальный фактор роста, β_1 -интегрины, E-кадгерин, MMP-1, MMP-9, маркеры теломеразной активности.

На современном этапе развития медицины сложно представить себе актуальные алгоритмы диагностики без визуализирующих методик. Важную роль в инструментальной диагностике инфильтративного эндометриоза играет трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза. Трансвагинальное ультразвуковое исследование имеет отличные характеристики: до 89% чувствительность, почти 85% специфичность [51, 52].

Следует помнить о том, что у этого метода есть ограничения – качество исследования напрямую зависит как от уровня аппарата, так и от опыта и подготовки специалиста, поэтому диагностику инфильтративного эндометриоза следует проводить на аппаратах экспертного уровня при участии опытного оператора.

Проводятся дальнейшие разработки эндоскопической трансректальной ультрасонографии (endoscopic transrectal ultrasonography). Метаанализ показал чувствительность 97% и специфичность 84% в диагностике инфильтративных форм эндометриоза с поражением кишечника [47]. Однако метод

ограничен его высокой стоимостью, низкой оснащенностью медицинских учреждений подобным оборудованием, выраженной болезненностью во время проведения процедуры, требующей обезболивания и седации.

В качестве 2-й линии инструментальной диагностики эндометриоза не следует пренебрегать магнитно-резонансной томографией, рекомендованной Европейским обществом урогенитальной радиологии. Метод обладает высокой специфичностью для инфильтративных форм эндометриоза: при вовлечении крестоцево-маточных связок – 94,3%, эндометриоз заднего свода влагалища – 88,8%, эндометриоз ретроагинальной перегородки и сигмовидной кишки – до 100%, эндометриозной инфильтрация мочеточников – до 100%. Но чувствительность данного метода варьируется от 65–83% [53–57].

«Золотым стандартом» была и остается лапароскопия с последующим морфологическим исследованием [58]. Но использование лапароскопии только в качестве диагностического этапа нерационально, поэтому необходимо провести максимально результативную предоперационную подготовку.

Операции при инфильтративном эндометриозе отличаются сложностью хирургического вмешательства. Поэтому от предоперационной диагностики зависит укомплектованность операционной бригады с учетом междисциплинарного подхода к данной проблеме, а также позволит лечащему врачу наиболее полно проинформировать пациентку о возможных осложнениях операции и стратегиях реабилитации, что, безусловно, должно повысить комплаентность.

Диагностика боли

Немаловажную роль в успехе ведения пациенток, страдающих инфильтративным эндометриозом, играют диагностические мероприятия по определению интенсивности болевого синдрома. Так как восприятие боли является субъективным явлением и порог чувствительности у всех пациенток разный, предложены визуальные шкалы.

Широко в клинической практике используется визуальная аналоговая шкала (Visual Analogue Scale); рис. 1.

Другой пользующейся популярностью шкалой является цифровая рейтинговая шкала (Numerical Rating Scale); рис. 2 [59].

Нейропатический компонент тазовой боли уже традиционно обсуждается в патогенезе тазовой боли, ассоциированной с инфильтративным эндометриозом. Поэтому важно внедрение соответствующих инструментов в диагностический алгоритм врачей акушеров-гинекологов. Для верификации нейропатической боли существуют анкетные листы: опросник Лидса (LANSS), NPQ, DN4 [60].

Скрупулезный подход к диагностике позволит расширить спектр фармакологических стратегий в коррекции тазовой боли и других клинических проявлений инфильтративного эндометриоза.

Лечение

Клиницисту важно помнить, что при эндометриозе лечебную стратегию определяет ведущая симптоматика.

Менеджмент пациенток, страдающих инфильтративным эндометриозом, следует стратифицировать на 3 группы:

1. Лечение связанной с эндометриозом боли.
2. Лечение связанной с эндометриозом бесплодия.
3. Лечение пораженной эндометриозом функции органов, таких как кишечник, мочевого пузыря, мочеточники.

Слаженный тандем хирургии и медикаментозной терапии является залогом успеха в ведении больных инфильтративными формами эндометриоза. Как показывают исследования, наибольшей эффективностью обладает первая

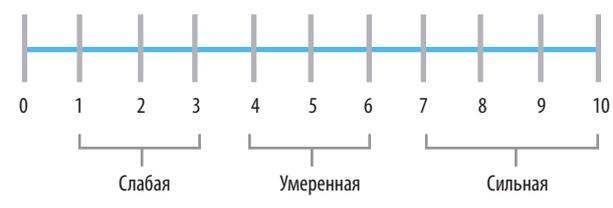
Рис. 1. Визуальная аналоговая шкала интенсивности боли.

Fig. 1. Visual Analogue Scale for pain intensity.



Рис. 2. Цифровая рейтинговая шкала.

Fig. 2. Numerical Rating Scale.



проведенная операция [53]. Поэтому нужно стремиться к высокой результативности оперативного вмешательства в сочетании с бережным отношением к тканям и органам, пораженным эндометриозной инфильтрацией, соблюдать при этом клинические рекомендации Минздрава России, ограничивающие применение хирургического метода у пациенток, страдающих нарушением функции внутренних органов ввиду эндометриозной инфильтрации и имеющих синдром тазовой боли.

Для медикаментозного лечения эндометриоза используются [58]:

- Анальгетики:
 - 1) нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП);
 - 2) нейромодуляторы.
- Патогенетическая терапия:
 - 1) прогестагены;
 - 2) агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ).

Последние исследования показывают высокую эффективность медикаментозных методов в ведении пациенток с инфильтративным эндометриозом [1].

Использование НПВП обусловлено многочисленными исследованиями, подтверждающими высокую простагландиную насыщенность тканей, пораженных эндометриозными инфильтратами. Блокирование пути циклооксигеназы НПВП подтвердило свою эффективность [61].

Однако их применение ограничено ulcerогенным действием этих лекарственных средств и может рассматриваться в качестве краткосрочной (до 3 мес) терапии болевого синдрома.

Точкой приложения нейромодуляторов (ноотропные препараты и психостимуляторы по анатомо-терапевтической-химической классификации) является нейропатическое звено тазовой боли. По данным литературы, применение таких препаратов, как амитриптилин и габапентин (с титрованием дозы в течение 3 мес), в составе комплексной терапии инфильтративных форм эндометриоза показало свою результативность [62]. В качестве альтернативы применяют нортриптилин и прегабалин, венлафаксин и дулоксетин [63].

Сравнительно новым терапевтическим решением является применение ботулинического токсина типа А (БТА). БТА уменьшает ноцицептивную трансдукцию, ингибирует высвобождение таких ноцицептивных нейропептидов, как субстанция Р, кальцитонин-ген-родственный пептид и глутамат, уменьшает возбуждение первичных сенсорных нейронов, периферическую сенсibilизацию и центральную афферентацию [64–66]. Когортное исследование 2019 г. показало эффективность использования БТА в лечении тазовой боли, обусловленной эндометриозом. Однако Канадское агентство по лекарственным препаратам подчеркнуло, что пока клиническая и экономическая целесообразность применения БТА у данной группы пациенток находится под вопросом и требует дальнейшего изучения [67].

Прогестагены признаны патогенетической терапией 1-й линии в медикаментозном лечении инфильтративных форм эндометриоза.

Диеногест (к примеру, недавно вышедший на российский рынок препарат «Зафрилл») – это лекарственное средство, специально разработанное для лечения эндометриоза. Диеногест, производное 19-нортестостерона, оказывает антипролиферативное действие на очаги эндометриоза, вызывает противовоспалительный эффект путем контроля продукции простагландинов; ингибирует неангиогенез, таким образом ограничивая рост эндометриоидных гетеротопий.

Диеногест показал свою эффективность в целой серии исследований [68–72]. Применение диеногеста в дозе 2 мг/сут в течение 6 мес достоверно снижало интенсивность болевого синдрома (в ряде наблюдений удавалось добиться полной регрессии боли), диспареунии, дисменореи. Диеногест не только способствует клиническому улучшению, но и уменьшает размеры эктопических эндометриоидных очагов. Длительный прием диеногеста ассоциирован со значительным улучшением физических, психических, социальных, эмоциональных и общих параметров здоровья. Диеногест также отлично зарекомендовал себя в качестве послеоперационной терапии для профилактики рецидива формирования эндометриоидных инфильтратов [73].

Эндометриоз – хроническое заболевание и требует пролонгированных терапевтических стратегий, а значит, должен отвечать строгим требованиям безопасности. Профиль безопасности использования диеногеста подтвержден по данным зарубежных и отечественных источников, где срок применения препарата был продлен до 15 мес [74–76]. Побочные эффекты, такие как аномальные маточные кровотечения, межменструальные выделения, головная боль, снижение настроения и дискомфорт в молочных железах, возникают чаще в первые месяцы приема и со временем купируются [77].

Терапия 2-й линии – аГнРГ, они представляют собой препараты, необходимые для создания «медикаментозной аменореи», т.е. обладают фармакологическими эффектами, подобными гипогонадотропному гипогонадизму. Поэтому прием аГнРГ ведет к побочным эффектам: приливы, нарушения сна, сухость влагалища, головные боли, изменения либидо и настроения, прибавка массы тела. Несмотря на эффективность в отношении инфильтративного эндометриоза, применение этих препаратов ограничено 6-месячным курсом лечения.

Заключение

Эндометриоз является болевой точкой не только медицинского сообщества, но и социума. Его клинические симптомы влияют на многие сферы жизни пациенток: от хронического болевого синдрома до бесплодия, сопровождаются социальной дезадаптацией и психологическими расстройствами. Большим потенциалом обладают разработки неин-

вазивных методов диагностики и предикции заболевания для формулировки профилактических мероприятий и улучшения исходов лечения во всех аспектах. Неустанная работа в области изучения патогенеза заболевания не только дает новые мишени для фармакологического ответа, но и позволяет выявить новые возможности первичной и вторичной профилактики. В менеджменте пациенток, страдающих эндометриозом, подчеркнуто важен индивидуальный подход с учетом их репродуктивных планов и запросов. Хирургический и медикаментозный методы должны идти рука об руку, дополняя друг друга, и не могут противопоставляться. Женщинам, страдающим эндометриозом, должны быть доступны все возможные пути исцеления.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- Ruffo G, Scopelliti F, Manzoni A, et al. Long-term outcome after laparoscopic bowel resections for deep infiltrating endometriosis: a single-center experience after 900 cases. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 463058. DOI: 10.1155/2014/463058/
- Mattaliotakis IM, Cakmak H, Fragouli YG, et al. Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series. *Arch Gynecol Obstet.* 2007; 277: 389–93.
- Marcellin L, Santulli P, Pinzauti S, et al. Age at menarche does not correlate with the endometriosis phenotype. *PLoS ONE.* 2019; 14 (7): e0219497. DOI: 10.1371/journal.pone.0219497
- Vannuccini S, Lazzeri L, Orlandini C, et al. Potential influence of in utero and early neonatal exposures on the later development of endometriosis. *Fertil Steril.* 2016; 105: 997–1002.
- Borghese B, Sibiude J, Santulli P, et al. Low birth weight is strongly associated with the risk of deep infiltrating endometriosis: results of a 743 case-control study. *PLoS One.* 2015; 10:e0117387.
- Vitonis AF, Baer HJ, Hankinson SE, et al. A prospective study of body size during childhood and early adulthood and the incidence of endometriosis. *Hum Reprod.* 2010; 25 (5): 1325–34. DOI: 10.1093/humrep/deq039
- Ottolina J, Schimberni M, Makieva S, et al. Early-life factors, in-utero exposures and endometriosis risk: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2020. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.04.005
- Shafir AL, Farland LV, Shah DK, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018; 51: 1–15. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001
- Farland Leslie V, Eliassen A Heather, Tamimi Rulla M, et al. History of breast feeding and risk of incident endometriosis: prospective cohort study. *BMJ.* 2017; 358: j3778.
- Xie J, Kvaskoff M, Li Y, et al. Severe teenage acne and risk of endometriosis. *Hum Reprod.* 2014; 29 (11): 2592–9. DOI: 10.1093/humrep/deu207
- Vercellini P, Buggio L, Somigliana E, et al. 'Behind blue eyes': the association between eye colour and deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod.* 2014; 29 (10): 2171–5. DOI: 10.1093/humrep/deu169
- Missmer SA, Spiegelman D, Hankinson SE, et al. Natural hair color and the incidence of endometriosis. *Fertil Steril.* 2006; 85: 866–70.
- Гинекология. Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017 [Gynecology. National leadership. Ed. G.M. Savelyeva, G.T. Sukhikh, V.N. Serova et al. Moscow: GEOTAR-Media, 2017 (in Russian)].
- Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, et al. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril.* 2019; 111 (2): 327–40. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.013
- Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol.* 1927; 3 (2): 93–110.

16. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927; 14 (2): 422–69.
17. Locci R, Nisolle M, Angioni S, et al. Expression of the gamma 2 chain of laminin-332 in eutopic and ectopic endometrium of patients with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013; 11: 94. DOI: 10.1186/1477-7827-11-94
18. Cazacu E, Zota E, Margaritescu C, et al. Immunoexpression of matrix metalloproteinases MMP-1, MMP-2, MMP-9 and MMP-14 in extragenital endometriosis and eutopic endometrium. *Mold Med J.* 2020; 63 (4): 6–11. DOI: 10.5281/zenodo.4016800
19. Zafrakas M, Kotronis K, Papasozomenou P, et al. Extracellular matrix metalloproteinases in the etiopathogenesis of endometriosis: a systematic review and critical appraisal. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2020; 47 (2): 147–53.
20. Huang Y, Shen L, Cai A, Xiao J. Effect of warming Yang and removing blood stasis method on matrix metalloproteinases/tissue inhibitor metalloproteinases levels secreted by cultured endometrial cells from patients with endometriosis. *J Tradit Chin Med.* 2015; 35 (5): 571–6.
21. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metabol.* 1994; 79: 643–9.
22. Shaco-Levy R, Sharabi S, Benharroch D, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9, E-cadherin, and beta-catenin expression in endometriosis, low-grade endometrial carcinoma and non-neoplastic eutopic endometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 139: 226–32.
23. Matsuzaki S, Darcha C. Involvement of the Wnt/beta-catenin signaling pathway in the cellular and molecular mechanisms of fibrosis in endometriosis. *PLoS One.* 2013; 8:e76808.
24. Мнихович М.В., Кактурский Л.В., Безуглова Т.В., и др. Сравнительная иммуногистохимическая оценка экспрессии E-кадгерина и β-катенина при метастатическом и неметастатическом раке молочной железы неспецифического типа. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2018; 14 (2): 14–20 [Mnikhovich MV, Kakturskii LV, Bezuglova TV, et al. Sravnitel'naiia immunogistokhimicheskaiia otsenka ekspressii E-kadgerina i β-катенина pri metastaticheskom i nemetastaticheskom rake molochnoi zhelezy nespetsificheskogo tipa. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy.* 2018; 14 (2): 14–20 (in Russian)].
25. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, et al. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod.* 2002; 17 (10): 2715–24. DOI: 10.1093/humrep/17.10.2715
26. Ефанова Н.А., Михельсон А.Ф., Лебедеко Е.Ю., и др. Современные аспекты патогенеза основных клинических проявлений и перспектив терапии эндометриоза. *Таврический медико-биологический вестник.* 2018; 21 (3) [Efanova NA, Mikhel'son AF, Lebedenko EU, et al. Sovremennye aspekty patogeneza osnovnykh klinicheskikh proiavlennii i perspektiv terapii endometrioza. *Tavrisheskii mediko-biologicheskii vestnik.* 2018; 21 (3) (in Russian)].
27. Schulke L, Berbic M, Manconi F, et al. Dendritic cell populations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2009; 24 (7): 1695–703. DOI: 10.1093/humrep/dep071
28. Koninckx PR, Ussia A, Tahlak M, et al. Infection as a potential cofactor in the genetic-epigenetic pathophysiology of endometriosis: a systematic review. *Facts Views Vis Obgyn.* 2019; 11 (3): 209–16.
29. Hazzard TM, Molskness TA, Chaffin CL, Stouffer RL. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiopoietin regulation by gonadotrophin and steroids in macaque granulosa cells during the peri-ovulatory interval. *Mol Hum Reprod.* 1999; 5: 1115–21.
30. Bourlev V, Volkov N, Pavlovitch S, et al. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions. *Reproduction.* 2006; 132: 501–9.
31. Оразов М.Р., Токтар Л.Р. Бактериальная контаминация: новое слово в патогенезе эндометриоза. *Акушерство и гинекология.* 2018; 3 (21). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/bakterialnaya-kontaminatsiya-novoe-slovo-v-patogeneze-endometrioza>. Ссылка активна на 22.12.2020 [Orazov MR, Toktar LR. Bakterial'naia kontaminatsiia: novoe slovo v patogeneze endometrioza. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018; 3 (21). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bakterialnaya-kontaminatsiya-novoe-slovo-v-patogeneze-endometrioza>. Accessed: 22.12.2020 (in Russian)].
32. Короткова Т.Д., Адамян Л.В., Степанян А.А., и др. Клеточные и молекулярные факторы врожденного иммунитета в патогенезе наружного генитального эндометриоза у женщин. *Проблемы репродукции.* 2018; 24 (6): 22–31 [Korotkova TD, Adamian LV, Stepanian AA, et al. Kletochnye i molekuliarnye faktory vrozhdenogo immuniteta v patogeneze naruzhnogo genital'nogo endometrioza u zhenshchin. *Problemy reproduktivsii.* 2018; 24 (6): 22–31 (in Russian)]. DOI: 10.17116/repro20182406122
33. Kalinitchenko SY. Vitamin D and women's reproductive health. *Problemi reprodukcii.* 2016; 4: 28–36.
34. Evangelisti G, Barra F, Fichera M, Ferrero S. Vitamin D and endometriosis: Is there a correlation with disease severity? *Clin Exp Reprod Med.* 2020; 47 (3): 233–4. DOI: 10.5653/cerm.2019.03342
35. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Витамин D₃ (холекальциферол) и тазовая боль, индуцированная эндометриозом яичников. *Трудный пациент.* 2018; 16 (4): 34–9 [Orazov MR, Radzinskii VE, Khamoshina MB, et al. Vitamin D₃ (kholeka'tsiferol) i tazovaiia bol', indutsirovannaia endometriozom iaichnikov. *Trudnyi patient.* 2018; 16 (4): 34–9 (in Russian)].
36. Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. *Fertil Steril* 2017; 108 (6): 872–85.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.036
37. Pacchiarotti A, Caserta D, Sbracia M, Moscarini M. Expression of oct-4 and c-kit antigens in endometriosis. *Fertil Steril.* 2011; 95 (3): 1171–3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.10.029
38. Toullec L, Batteux F, Santulli P, et al. High Levels of Anti-GM-CSF Antibodies in Deep Infiltrating Endometriosis. *Reprod Sci.* 2020; 27 (1): 211–7. DOI: 10.1007/s43032-019-00021-8
39. Koninckx PR, Meuleman C, Demyere S, et al. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril.* 1991; 55 (4): 759–65.
40. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod.* 2003; 18 (1): 157–61.
41. Hoo W-L, Hardcastle R, Loudon K. Management of endometriosis-related pelvic pain. *Obstet Gynaecol.* 2017; 19: 131–8. DOI: 10.1111/tog.12375
42. Vercellini P, Fedele G, Aimi G, et al. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod.* 2007; 22 (1): 266–71.
43. Endometriosis: science and practice. Edited by L.C. Giudice, J.L.H. Evers, D.L. Healy. Blackwell Publishing Ltd, 2012; p. 82–3.
44. Carmignani L, Vercellini P, Spinelli M, et al. Pelvic endometriosis and hydroureronephrosis. *Fertil Steril.* 2010; 93: 1741–4.
45. American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: A committee opinion. *Fertil Steril.* 2012; 98: 591–8.
46. Баринов С.В., Лазарева О.В., Игнат'ев Ю.Т., и др. Актуальные вопросы диагностики глубокого инфильтративного эндометриоза. *Мать и Дитя в Казбассе.* 2020; 1 (80): 10–7 [Barinov SV, Lazareva OV, Ignat'ev IuT, et al. Aktual'nye voprosy diagnostiki glubokogo infiltrativnogo endometrioza. *Mat' i Ditiia v Kazbasse.* 2020; 1 (80): 10–7 (in Russian)]. DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10003
47. Chapron C, Lang JH, Leng JH, et al. Factors and regional differences associated with endometriosis: a multi-country, casecontrol study. *Adv Ther.* 2016; 33: 1385–407. DOI: 10.1007/s12325-016-0366-x
48. Matalliotakis I, Panidis D, Vlassis G, et al. Unexpected increase of the CA-19-9 tumor marker in patients with endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1998; 9: 498–500.
49. Fiala L, Bob P, Raboch J. Oncological markers CA-125, CA-19-9 and endometriosis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (51): 13759.

50. Gupta D, Hull ML, Fraser I, et al. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4 (4): CD012165. DOI: 10.1002/14651858.CD012165
51. Alborzi S, Rasekhi A, Shomali Z, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging, transvaginal, and transrectal ultrasonography in deep infiltrating endometriosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (8): e9536. DOI: 10.1097/MD.00000000000009536
52. Zannoni L, Del Forno S, Coppola F, et al. Comparison of transvaginal sonography and computed tomography-colonography with contrast media and urographic phase for diagnosing deep infiltrating endometriosis of the posterior compartment of the pelvis: a pilot study. *Jpn J Radiol*. 2017; 35 (9): 546–54. DOI: 10.1007/s11604-017-0665-4
53. Chapron C, Vieira M, Chopin N, et al. Accuracy of rectal endoscopic ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of rectal involvement for patients presenting with deeply infiltrating endometriosis. *J Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004; 24: 175–9.
54. Siegelman ES, Oliver ER. MR Imaging of Endometriosis: Ten Imaging Pearls. *RadioGraphics*. 2012; 32 (6): 1675–91.
55. Grasso RF, Di Giacomo V, Sedati P, et al. Diagnosis of deep infiltrating endometriosis: accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal 3D ultrasonography. *Abdom Imaging*. 2009; 19: 314.
56. Anaf V, El Nakadi I, De Moor V, et al. Anatomic significance of a positive barium enema in deep infiltrating endometriosis of the large bowel. *World J Surg*. 2009; 33: 822–7.
57. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2005; 20 (10): 2698–704.
58. Клинические рекомендации. Эндометриоз. Минздрав России, 2020 [Клинические рекомендация. Эндометриоз. Минздрав России, 2020 (in Russian)].
59. Sirintawat N, Sawang K, Chaiyasamut T, Wongsirichat N. Pain measurement in oral and maxillofacial surgery. *J Dent Anesth Pain Med*. 2017; 17 (4): 253–63. DOI: 10.17245/jdapm.2017.17.4.253
60. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Клинические рекомендации №4*. 2018 [Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Клинические рекомендации №4*. 2018 (in Russian)]. DOI: 10.25731/RASP.2018.04.025
61. 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
62. 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. Differentirovannaya terapiia infil'trativnogo endometrioza i sindroma khronicheskoi tazovoi boli v zavisimosti ot vegetativnogo statusa patsientok. *Problemy reproduktivnoy*. 2018; 24 (6): 121–31 (in Russian)]. DOI: 10.17116/repro201824061121
63. Слободин Т.Н., Маслова И.Г. Патогенез и современный комплексный подход в лечении болевых синдромов в неврологии. *Международный журнал неврологии*. 2018; 6 (100). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogenez-i-sovremennyy-kompleksnyy-podhod-v-lechenii-bolevykh-sindromov-v-nevrologii>. Ссылка активна на 07.01.2021 [Slobodin TN, Maslova IG. Patogenez i sovremennyy kompleksnyy podkhod v lechenii bolevykh sindromov v nevrologii. *Mezhdunar. nevrolog. zhurn*. 2018; 6 (100). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/patogenez-i-sovremennyy-kompleksnyy-podhod-v-lechenii-bolevykh-sindromov-v-nevrologii>. Accessed: 07.01.2021 (in Russian)].
64. Aoki KR. Review of a Proposed Mechanism for the Antinociceptive Action of Botulinum Toxin Type A. *Neurotoxicology*. 2005; 26: 785–93. DOI: 10.1016/j.neuro.2005.01.017
65. Jaynes LC, Gauci CA. Evidence for the use of botulinum toxin in the chronic pain setting: A review of the literature. *Pain Practice*. 2008; 8: 269–76. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2008.00202.x
66. Cui M, Khanjou S, Rubino J, Aoki KR. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain*. 2004; 107: 125–33. DOI: 10.1016/j.pain.2003.10.008
67. Tandon HK, Stratton P, Sinaii N, et al. Botulinum toxin for chronic pelvic pain in women with endometriosis: a cohort study of a pain-focused treatment. *Regional Anesthesia Pain Med*. 2019; 44: 886–92. DOI: 10.1136/rapm-2019-100529
68. Del Forno S, Mabrouk M, Arena A, et al. Dienogest or norethindrone acetate for the treatment of ovarian endometriomas: can we avoid surgery? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019; 238: 120–4.
69. 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.
70. Bayer. Visanne Post-approval Observational Study (VIPOS) [cited 2019 Nov]. Available at: <https://clinicaltrials.bayer.com/study/20018>
71. Bayer. To evaluate effectiveness of Visanne in improving quality of life in Asian women with Endometriosis [cited 2019 Nov]. Available at: <https://clinicaltrials.bayer.com/study/2084>
72. 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 2mg dienogest/30 microg ethinyl estradiol continuous or 21/7 regimen oral contraceptive. *J Endocrinol Invest*. 2016; 39 (8): 923–31.
73. Yamanaka A, Hada T, Matsumoto T, et al. Effect of dienogest on pain and ovarian endometrioma occurrence after laparoscopic resection of uterosacral ligaments with deep infiltrating endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 216: 51–5.
74. Ebert AD, Dong L, Merz M, et al. Dienogest 2mg daily in the treatment of adolescents with clinically suspected endometriosis: The VISanne Study to Assess Safety in ADolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017; 30 (5): 560–7.
75. Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, et al. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom recurrence after conservative surgery for endometriosis. *Hum Reprod*. 2009; 24 (11): 2729–352.
76. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril*. 2008; 90 (5): 1583–8.
77. Andres Mde P, Lopes LA, Baracat EC, Podgaec S. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2015; 292 (3): 523–9. DOI: 10.1007/s00404-015-3681-6

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2021



OMNIDOCTOR.RU