

# Эффективность терапии эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, резистентной к хирургическому лечению

М.Р. Оразов<sup>✉</sup>, В.Е. Радзинский, Р.Е. Орехов

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

## Аннотация

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность терапии диногестом в течение 24 нед у пациенток с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью, резистентной к хирургическому лечению.

**Материалы и методы.** В исследование включены 126 пациенток в возрасте 33–40 лет с подтвержденным при лапароскопии и морфологическом исследовании наружным генитальным эндометриозом – НГЭ (Международная классификация болезней 10-го пересмотра – N80.1, 80.2, 80.3, 80.4) и с тазовой болью, возникшей через 3–6 мес после хирургического лечения НГЭ (Международная классификация болезней 10-го пересмотра – N94.8 «Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом»). Участницы стратифицированы на 3 группы в зависимости от степени выраженности болевого синдрома по вербальной рейтинговой шкале (Verbal Analog Scale – VAS). В 1-ю группу включены пациентки с оценкой боли по VAS 10–40 мм, во 2-ю – 41–70 мм, в 3-ю – более 71 мм. Пациенткам всех 3 групп назначен препарат диногест (Зафрилл<sup>®</sup>, Гедон Рихтер, по 2 мг/сут) курсом 24 нед (согласно действующей инструкции к препарату). Наблюдение и оценку результатов лечения проводили в течение 6 мес. Дизайн исследования: проспективное, наблюдательное, сравнительное исследование.

**Результаты.** По всем шкалам (Biberoglu & Behrman Scale, Numeral Rating Scale, VAS) в каждой из групп через 3 и 6 мес после начала терапии отмечено стабильное статистически значимое снижение выраженности болевого синдрома ( $p < 0,01$ ). В результате лечения показатели сексуальной функции, оцененной по шкале опросника Female Sexual Function Index, во всех 3 группах статистически значимо улучшились ( $p < 0,01$ ). Согласно опроснику качества жизни при эндометриозе (Endometriosis Health Profile), анализируемые показатели статистически значимо улучшились у всех участниц исследования ( $p < 0,01$ ).

**Заключение.** Диногест – эффективный и безопасный метод терапии эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, резистентной к хирургическому лечению. Прием диногеста в течение 24 нед обеспечивает эффективное купирование болевого синдрома, позволяет облегчить симптомы заболевания, а также улучшить качество жизни и сексуальное функционирование.

**Ключевые слова:** эндометриоз, тазовая боль, диногест, качество жизни

**Для цитирования:** Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Орехов Р.Е. Эффективность терапии эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, резистентной к хирургическому лечению. Гинекология. 2021; 23 (4): 314–323. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201097

ORIGINAL ARTICLE

## The effectiveness of therapy for endometriosis-associated pelvic pain resistant to surgical treatment

Mekan R. Orazov<sup>✉</sup>, Viktor E. Radzinsky, Roman E. Orekhov

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

## Abstract

**Aim.** To assess the efficacy and safety of 24-week therapy with dienogest in patients with endometriosis-associated pelvic pain resistant to surgical treatment.

**Materials and methods.** The study included 126 patients aged 33–40 years with external genital endometriosis (EGE) confirmed by laparoscopy and morphological examination (International classification of diseases, 10th revision [ICD-10] – N80.1, 80.2, 80.3, 80.4) and with pelvic pain that occurred in 3–6 months after surgical treatment of EGE (ICD-10 – N94.8 "Pain and other conditions associated with female genital organs and menstrual cycle"). The participants were stratified into 3 groups by pain syndrome severity according to the Verbal Analog Scale (VAS). The group-1 included patients with 10–40 mm, the group-2 – with 41–70 mm, and the group-3 – with more than 71 mm pain score according to VAS. Patients of all 3 groups were prescribed the denogest (Zafrilla<sup>®</sup>, Gedeon Richter, 2 mg/day) for 24 weeks (according to the current pack insert). Follow-up and assessment of treatment outcomes were carried out over 6 months. Study design: prospective, observational, comparative study.

**Results.** In 3 and 6 months after the start of therapy, there was a stable statistically significant decrease in pain syndrome severity by all scales (Biberoglu & Behrman Scale, Numeral Rating Scale, VAS) in each of the groups ( $p < 0.01$ ). In all 3 groups, treatment led to an improvement in sexual function, assessed with the Female Sexual Function Index scale, in 3 and 6 months after the start of therapy ( $p < 0.01$ ). According to the quality of life in endometriosis (Endometriosis Health Profile) questionnaire, the analyzed indicators significantly improved in all study participants ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** Dienogest is an effective and safe method for the treatment of endometriosis-associated pelvic pain resistant to surgical treatment. Treatment with dienogest for 24 weeks effectively relieves pain, improves symptoms, and improves quality of life and sexual functioning.

**Key words:** endometriosis, pelvic pain, dienogest, quality of life

**For citation:** Orazov MR, Radzinsky VE, Orekhov RE. The effectiveness of therapy for endometriosis-associated pelvic pain resistant to surgical treatment. Gynecology. 2021; 23 (4): 314–323. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201097

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup> **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: 0000-0002-5342-8129

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

**Орехов Роман Евгеньевич** – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: romanorekhovv@ya.ru

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

**Viktor E. Radzinsky** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, People's Friendship University of Russia (RUDN University)

**Roman E. Orekhov** – Assistant of Professor, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: romanorekhovv@ya.ru

## Актуальность

Хроническая тазовая боль (ХТБ) широко распространена у женщин репродуктивного возраста. Она значительно снижает качество жизни и работоспособность. Согласно определению, принятому в большинстве популяционных исследований, ХТБ – это «циклическая или нециклическая боль в нижней части живота продолжительностью не менее 6 мес, которая не связана с беременностью и не связана исключительно с дисменореей или диспареунией». Это определение согласуется с определением, принятым Королевским колледжем акушеров и гинекологов [1]. Однако в последнее время наблюдается тенденция к сокращению срока, необходимого для определения боли как хронической. Например, в обзоре 2021 г. к ХТБ уже относят постоянную (прогрессирующую) боль, существующую не менее 3 мес, а также ассоциированную с негативными когнитивными, поведенческими, сексуальными и эмоциональными последствиями [2]. ХТБ может быть проявлением урологических, гинекологических, неврологических и психологических нарушений, заболеваний желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата. Часто она возникает в результате воздействия комбинации различных факторов риска и более чем одного провоцирующего фактора [3, 4]. Одна из наиболее частых причин ХТБ – эндометриоз [5].

Эндометриоз – хроническое доброкачественное гормонально зависимое заболевание, приводящее в том числе к ХТБ, дисменорее и диспареунии, часто рецидивирующее, особенно после хирургического лечения [6, 7]. В настоящее время этиология эндометриоза остается предметом дискуссий. Многие женщины с эндометриозом испытывают длительную изнуряющую боль с периодически возникающими симптомами, такими как дисменорея и диспареуния, что ухудшает качество жизни и снижает работоспособность [8]. Течение эндометриоза очень вариабельно и трудно предсказуемо для каждой пациентки, однако у большинства эндометриоз стабильно прогрессирует с течением времени, что при отсутствии эффективного лечения сопровождается ухудшением симптомов [9].

Пациентки с эндометриозом и выраженным болевым синдромом обычно нуждаются в длительном лечении, которое позволяет уменьшить выраженность боли и поддерживать приемлемое качество жизни в долгосрочной перспективе [10]. В действующих мировых и отечественных клинических рекомендациях регламентированы хирургическое удаление эндометриодных очагов, неспецифические обезболивающие средства и гормональная терапия [7, 11, 12]. Хирургическое вмешательство (обычно лапароскопическое) у многих пациенток позволяет преодолеть болевой синдром, но эндометриодные гетеротопии часто рецидивируют (до 40–50% в течение 5 лет) [7, 11]. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов широко распространено, однако средства этой группы не влияют на этиопатогенез и, следовательно, на течение заболевания, а в долгосрочной перспективе их прием ассоциирован со значительными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта [12].

Этиология эндометриоза многокомпонентна, до конца не изучена и активно исследуется в настоящее время, но связь этого заболевания с локальным повышением концентрации эстрадиола установлена [13]. Следовательно, гормональные препараты, нивелирующие избыточное влияние эстрогенов, способны уменьшить размеры эндометриодных очагов и, как результат, купировать болевой синдром [13]. Клинические рекомендации Минздрава России 2020 г. по лечению эндометриоза регламентируют назначение комбинирован-

ных оральных контрацептивов, прогестинов и агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ).

Длительное использование аГнРГ ассоциировано с симптомами депривации эстрогена и потерей минеральной плотности костной ткани, что ограничивает длительное применение препаратов этой группы, особенно молодыми женщинами и подростками, у которых не достигнута максимальная плотность костной ткани [14]. Для снижения гипострогенных побочных эффектов аГнРГ дополнительно может быть назначена терапия эстрогенами, но доказательства эффективности подобных схем ограничены [13, 14].

Из группы прогестинов для лечения эндометриоза одобрены диенгест, медроксипрогестерона ацетат, норэтистерон, ципротерона ацетат и левоноргестрел (в составе внутриматочной системы) [13, 15]. Эти препараты демонстрируют клиническую эффективность, однако для каждого из них характерны нежелательные действия (такие как нерегулярные менструальные циклы, увеличение массы тела, масталгия и неблагоприятное влияние на минеральную плотность костной ткани) [13, 16].

Диенгест – это пероральный прогестин, который специально разработан и изучен для лечения эндометриоза [13]. В исследованиях диенгест продемонстрировал мощное прогестагенное влияние в сочетании с умеренным эстроген-супрессивным действием, а также противовоспалительный, антипролиферативный и антиангиогенный эффекты, которые обеспечивают эффективное торможение роста эндометриодных гетеротопий [17–23]. Результаты клинических исследований, проведенных в Европе и Японии, показывают, что диенгест в терапевтической дозе 2 мг/сут действительно купирует боль при эндометриозе, значительно превосходя плацебо и аГнРГ, имея преимущества по безопасности (по сравнению с аГнРГ) в связи с умеренным гипострогенным действием [24–28]. На российский фармакологический рынок недавно поступил новый вариант диенгеста под названием Зафрилл® (Гедеон Рихтер). Этот препарат характеризуется высоким уровнем биоэквивалентности по всем фармакинетическим параметрам, достигающей 95–99%, хорошей степенью очистки, удобной упаковкой. Хороший профиль безопасности и переносимости Зафриллы обеспечивает высокую комплаентность лекарства.

С целью изучения безопасности и эффективности длительного лечения диенгестом (Зафрилл®) пациенток с ХТБ, ассоциированной с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), в период с июня 2020 по июль 2021 г. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (заведующий кафедрой – член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, профессор В.Е. Радзинский) проведено 24-недельное проспективное наблюдательное сравнительное исследование.

**Цель исследования** – оценить эффективность и безопасность длительного использования диенгеста у женщин с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью, резистентной к хирургическому лечению.

## Материалы и методы

Для исследования отобраны 163 пациентки с лапароскопически и морфологически подтвержденным НГЭ (Международная классификация болезней 10-го пересмотра – N80.1, 80.2, 80.3, 80.4) и тазовой болью, возникшей через 3–6 мес после хирургического лечения НГЭ (Международная классификация болезней 10-го пересмотра – N94.8 «Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом»). Из 163 женщин 37

не соответствовали критериям включения. Таким образом, в исследовании приняли участие 126 пациенток в возрасте 33–40 лет. В зависимости от степени выраженности болевого синдрома, который оценивали по вербальной рейтинговой шкале (Verbal Analog Scale – VAS), участницы стратифицированы на 3 группы. В 1-ю группу включили пациенток с оценкой боли по VAS 10–40 мм ( $n=41$ ); во 2-ю – 41–70 мм ( $n=43$ ); в 3-ю – более 71 мм ( $n=42$ ). Участницам всех 3 групп назначен диенгест (Зафрилл®) в ежедневной дозе 2 мг. Длительность курса лечения и наблюдения составила 24 нед (согласно инструкции по медицинскому применению препарата), после чего оценивали результат терапии.

#### Критерии включения:

- репродуктивный возраст;
- диагноз НГЭ (N80.1, 80.2, 80.3, 80.4), подтвержденный при лапароскопии и морфологическом исследовании;
- факт наличия тазовой боли, возникшей через 3–6 мес после хирургического лечения НГЭ;
- отсутствие медикаментозного лечения после оперативного лечения НГЭ, в том числе гормональными препаратами;
- отсутствие противопоказаний для приема гормональных препаратов;
- информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

#### Критерии исключения:

- сочетание гинекологических заболеваний воспалительного и невоспалительного генеза, для которых характерна тазовая боль;
- варикозное расширение вен малого таза;
- нарушения гемокоагуляции;
- злокачественные опухоли;
- синдром болезненного мочевого пузыря;
- синдром раздраженного кишечника;
- различные системные заболевания соединительной ткани;
- миофасциальный болевой синдром;
- тазовая боль, вызванная неврологическими заболеваниями и заболеваниями опорно-двигательного аппарата;
- психогенная боль;
- отсутствие морфологической верификации эндометриоза;
- несоблюдение рекомендаций;
- отказ от участия в исследовании.

Первоначальный гистологический диагноз НГЭ поставлен на основании результата морфологического исследования биоптатов, полученных при лапароскопическом вмешательстве. Также определены некоторые дополнительные лабораторные показатели для оценки общего состояния здоровья женщин (например, общий анализ крови, маркеры функции печени, липидный профиль и фибриноген).

В основу исследования положен анализ данных алгоритмического обследования и эффективности терапии женщин с тазовой болью, прооперированных по поводу НГЭ не более чем 3–6 мес назад, которые не получали медикаментозную терапию после хирургического лечения и обратились с рецидивом болевого синдрома.

Алгологический профиль и качество жизни пациенток с рецидивами тазовой боли после оперативного лечения НГЭ оценивали при помощи специальных опросников: Biberoglu & Behrman Scale (B&B), цифровой рейтинговой шкалы (Numeral Rating Scale – NRS), VAS, опросника качества жизни (Endometriosis Health Profile-30 – EHP-30).

1. По шкале B&B пациентки самостоятельно оценивали болевые ощущения, вызванные эндометриозом. Помимо стандартных вопросов, касающихся субъективных болевых ощущений, данная шкала учитывает результа-

ты гинекологического обследования, при котором врач акушер-гинеколог определял болезненность и статическую гипералгезию. Результат оценивали по шкале B&B по общей сумме баллов, на основании которых определяли степень тяжести ХТБ: как легкую при сумме 1–2 балла, среднюю – 3–5 баллов, тяжелую – 6–10 баллов, очень тяжелую – 11–15 баллов.

2. Интенсивность боли также оценивали в баллах (от 0 до 10) по методике субъективной алгологической оценки боли с помощью NRS, представляющей собой отрезок прямой линии длиной 10 см, с одной стороны которого (слева) находится точка отсчета (боль отсутствует, 0 баллов), а с другой (справа) – конечная точка отсчета (нестерпимая боль, 10 баллов).
3. Для количественной оценки диспареунии, дисменореи и ХТБ использовали VAS.
4. Качество жизни оценивали при помощи специализированного опросника качества жизни EHP-30, адаптированного для пациенток с эндометриозом. Этот опросник включал в себя 30 вопросов и оценивал следующие аспекты: болевой синдром, жизненная активность, эмоциональная составляющая, социальное функционирование, самооценка. Пациенткам предоставлялись следующие варианты ответов: «никогда», «редко», «иногда», «часто», «всегда». Для сравнения результатов опроса до и во время лечения учитывали количество отрицательных ответов: чем их меньше, тем менее выраженными считали социальную дезадаптацию и ментальный дистресс.
5. Для оценки изменений сексуальной функции женщин в результате лечения и сравнения результатов применяли Индекс женской сексуальности (опросник Female Sexual Function Index – FSFI) – краткий многомерный инструмент и наиболее универсальный метод с доказанной эффективностью, используемый во многих исследованиях во всем мире. Опросник состоит из 19 вопросов, ответы на которые позволяют оценить основные области сексуальной функции: желание (2 вопроса), возбуждение (4 вопроса), лубрикацию (4 вопроса), оргазм (3 вопроса), удовлетворение (3 вопроса) и боль (3 вопроса). Максимальная оценка по каждой шкале составляет 6 баллов, а общая – 36 баллов. Снижение индекса женской сексуальной функции ниже 26,55 служит признаком сексуальной дисфункции.
6. Комплаентность оценивали по клинико-психологической тестовой методике, предназначенной для скринингового выявления больших с низкой приверженностью терапии (шкала Мориски–Грина). COMPLAINTными считали пациенток, набравших 4 балла; о недостаточной приверженности свидетельствовала оценка 3 балла, о некомплаентности – 2 балла и менее.

Демографические характеристики, результаты лечения и побочные эффекты регистрировали для каждой группы отдельно и сравнивали результаты с использованием критерия  $\chi^2$  и дисперсионного анализа ANOVA, где это уместно. Значения  $p>0,05$  считали статистически незначимыми,  $p<0,01$  – статистически значимыми для всех сравнений. Для управления данными и статистического анализа использовали версию SPSS 11.0.1 для Windows (SPSS Inc, Чикаго, Иллинойс).

#### Результаты

На момент начала лечения группы исследования статистически значимо не различались по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), возрасту менархе, гематологическим пока-

**Таблица 1. Клинико-анамнестические характеристики в 1, 2, 3-й группах (n=126)****Table 1. Clinical and medical history characteristics in group-1, group-2, and group-3 (n=126)**

Показатель	1-я группа (n=41)	2-я группа (n=43)	3-я группа (n=42)	p*
Возраст, лет (ср±СО)	34,1±3,4	33,6±4,1	32,3±3,2	>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (ср±СО)	22,9±3,1	23,1±2,8	21,2±2,4	>0,05
Возраст менархе (ср±СО)	13,74±1,33	13,51±1,41	13,81±1,72	>0,05
<i>R-AFS-стадия</i>				
I, абс. (%)	13 (31,7)	10 (23,3)	9 (21,4)	>0,05
II, абс. (%)	7 (17,0)	11 (25,6)	13 (30,9)	>0,05
III, абс. (%)	10 (24,4)	8 (18,6)	11 (35,5)	>0,05
IV, абс. (%)	11 (26,8)	14 (32,6)	9 (21,4)	>0,05

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: \*p – дисперсионный анализ не выявил различий между демографическими характеристиками изучаемых совокупностей всех 3 групп; здесь и далее в табл. 2–4: ср – среднее, СО – стандарт отклонения.

**Таблица 2. Исходные общие клинические и биохимические лабораторные показатели крови в 1, 2, 3-й группах (n=126)****Table 2. Baseline general clinical and biochemical laboratory blood parameters in group-1, group-2, and group-3 (n=126)**

Показатель	1-я группа (n=41)	2-я группа (n=43)	3-я группа (n=42)	p*
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л (ср±СО)	4,46±0,34	4,01±0,24	3,95±0,54	>0,05
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л (ср±СО)	5,94±1,82	4,56±1,25	5,33±1,16	>0,05
Тромбоциты, г/л (ср±СО)	248,4±66,4	236,5±52,7	301,4±81,3	>0,05
Гемоглобин, г/л (ср±СО)	134±3,4	135±4,1	130±3,6	>0,05
АЛТ, ед/л (ср±СО)	17,6±4,6	17,4±4,7	16,9±3,1	>0,05
АСТ, ед/л (ср±СО)	18,5±2,7	17,7±7,6	15,9±9,2	>0,05
ЛПВП, ммоль/л (ср±СО)	1,22±0,22	1,21±0,17	1,31±0,27	>0,05
ЛПНП, ммоль/л (ср±СО)	2,7±0,53	2,2±0,24	2,1±0,85	>0,05
ТГ, ммоль/л (ср±СО)	2,0±0,27	1,9±0,23	2,1±0,53	>0,05
Фибриноген, г/л (ср±СО)	3,22±0,3	3,6±1,0	3,13±0,7	>0,05

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза.

**Таблица 3. Результаты алгологического мониторинга до лечения в 1, 2, 3-й группах****Table 3. Results of algological monitoring in group-1, group-2, and group-3 before treatment**

Показатель	1-я группа (n=41)	2-я группа (n=43)	3-я группа (n=42)	p*
Средний балл интенсивности болевых ощущений по шкале VAS (ср±СО)	2,08±0,49	5,08±0,38	7,95±0,54	<0,001
Средний балл интенсивности болевых ощущений по шкале NRS (ср±СО)	2,94±1,82	5,46±0,54	7,33±0,61	<0,001
Средний балл интенсивности ХТБ по шкале выраженности боли VAS (ср±СО)	27,6±4,6	57,4±4,7	76,9±3,1	<0,001
Средний балл интенсивности болевых ощущений по шкале VAS, диспареуния (ср±СО)	21,5±8,7	48,07±11,09	73,6±5,3	<0,001
Средний балл интенсивности болевых ощущений по шкале VAS, дисменорея (ср±СО)	26,4±11,4	53,07±14,09	78,4±7,3	<0,001

\*Изучаемые характеристики статистически значимо отличались между группами (p<0,01).

зателям функции печени, уровням липопротеидов высокой (ЛПВП), низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ) и фибриногена (табл. 1, 2). В табл. 1 представлено также распределение больных по тяжести НГЭ в соответствии с классификацией эндометриоза Американского общества фертильности (R-AFS classification, 1998), что стало показанием для первоначального хирургического лечения. Статистически значимых различий между группами по распределению стадий НГЭ также не выявлено (p>0,05), что подтверждает отсутствие зависимости между стадией эндометриоза и интенсивностью боли.

В табл. 3 представлены результаты алгологического мониторинга участниц всех 3 групп до начала лечения. Выраженность болевого синдрома закономерно статистически значимо выше во 2 и 3-й группах, что соответствует критериям стратификации исследуемых групп.

В табл. 4 и на рис. 1–4 продемонстрирована динамика болевой симптоматики во всех изучаемых группах. По всем шкалам (B&B, NRS, VAS, диспареуния, дисменорея и ХТБ)

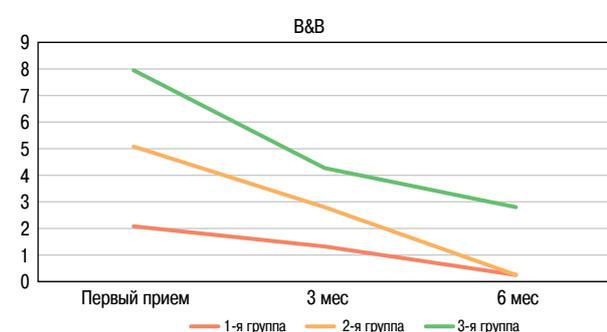
отмечено стабильное статистически значимое снижение среднего значения выраженности болевого синдрома во всех 3 группах через 3 и 6 мес после начала терапии, при этом в 1 и 2-й группах болевой синдром снизился до «незначительного» (в среднем в 1,6 раза) уже через 3 мес лечения. Полное купирование боли достигнуто к 5–6 мес терапии диеногестом. В 3-й группе терапия диеногестом обеспечила трансформацию болевого синдрома из «выраженного» в «средний» к 3-му месяцу лечения (в среднем в 2 раза), в «слабый» – к 6-му (в среднем в 3 раза по сравнению с показателями до назначения терапии).

Следующим этапом лечения стала оценка сексуально-го здоровья участниц по шкале FSFI. До лечения отмечено снижение всех показателей шкалы во всех 3 группах. Средний общий показатель сексуальной функции FSFI составлял 26 в 1-й группе, 24 – во 2-й, 19 – в 3-й группе, что свидетельствовало о наличии сексуальной дисфункции у всех включенных в исследование пациенток. Нарушения у пациенток 3-й группы более выраженные (статистически

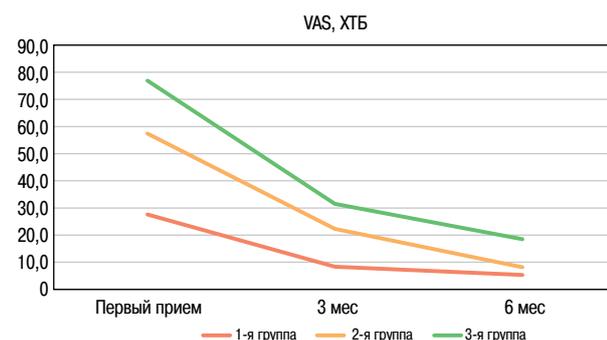
**Таблица 4. Динамика алгологического мониторинга в 1, 2, 3-й группах в процессе лечения****Table 4. Dynamics of algological monitoring in group-1, group-2, and group-3 during the treatment**

Шкала	До лечения			После 3 мес терапии			После 6 мес терапии			p*
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	
V&B (ср±СО)	2,08±0,49	5,08±0,38	7,95±0,54	1,32±2,17	2,80±1,52	4,27±0,65	0,25±1,27	0,51±2,47	2,80±1,39	<0,001
NRS (ср±СО)	2,94±1,82	5,46±0,54	7,33±0,61	1,41±0,32	2,71±1,24	5,14±1,26	0,63±0,69	0,69±1,34	2,17±0,69	<0,001
VAS, ХТБ (ср±СО)	27,6±4,6	57,4±4,7	76,9±3,1	8,36±3,14	22,31±6,42	31,53±14,25	5,33±5,34	8,17±6,14	18,47±19,44	<0,001
VAS, диспареуния (ср±СО)	21,5±8,7	48,07±11,09	73,6±5,3	9,83±5,38	19,31±13,72	59,38±25,47	4,21±4,78	6,79±2,76	21,31±10,27	<0,001
VAS, дисменорея (ср±СО)	26,4±11,4	53,07±14,09	78,4±7,3	15,18±3,12	30,29±10,65	66,18±6,13	6,55±4,81	8,51±7,73	31,13±18,56	<0,001

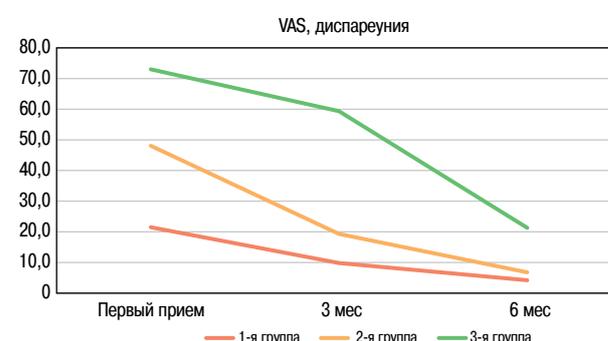
Примечание. Здесь и далее в табл. 4–6: \*изучаемые характеристики статистически значимо отличались между группами и в каждой группе при сравнении характеристик в разные периоды времени ( $p < 0,01$ ); I – 1-я группа, II – 2-я группа, III – 3-я группа.

**Рис. 1. Динамика выраженности болевого синдрома по шкале V&B в 1, 2, 3-й группах в процессе лечения.****Fig. 1. Dynamics of pain syndrome severity by the Biberoglu & Behrman scale in group-1, group-2, and group-3 during the treatment.**

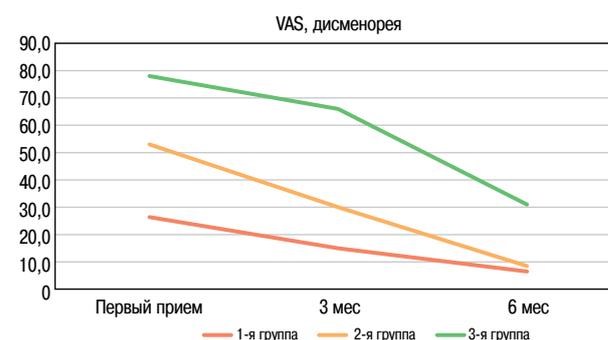
Примечание. Согласно шкале V&B отмечается выраженная алгологическая компенсация интенсивности болевого синдрома к 3-му месяцу терапии с полным купированием к 6 мес.

**Рис. 2. Динамика выраженности ХТБ по шкале VAS в 1, 2, 3-й группах в процессе лечения.****Fig. 2. Dynamics of chronic pelvic pain severity by the VAS in group-1, group-2, and group-3 during the treatment.**

Примечание. Согласно шкале VAS установлено стабильное, статистически значимое снижение интенсивности болевого синдрома к 3-му месяцу терапии с полным купированием боли к 6 мес на фоне использования препарата диеногеста (Зафрилл®, Гедон Рихтер).

**Рис. 3. Динамика выраженности диспареунии по шкале VAS в 1, 2, 3-й группах в процессе лечения.****Fig. 3. Dynamics of dyspareunia severity by the VAS in group-1, group-2, and group-3 during the treatment.**

Примечание. Позитивная алгологическая динамика наблюдалась по шкале VAS у пациенток, страдающих диспареунией на фоне эндометриоза. Установлено статистически значимое снижение выраженности диспареунии к 3-му месяцу терапии с полной компенсацией боли к 6 мес на фоне использования препарата диеногеста (Зафрилл®, Гедон Рихтер).

**Рис. 4. Динамика выраженности дисменореи по шкале VAS в 1, 2, 3-й группах в процессе лечения.****Fig. 4. Dynamics of dysmenorrhea severity by the VAS in group-1, group-2, and group-3 during the treatment.**

Примечание. В ходе алгологического анализа, оцененного по шкале VAS, установлено стабильное, статистически значимое снижение выраженности дисменореи к 3-му месяцу терапии с полной компенсацией боли к 6 мес на фоне использования препарата Зафрилл®.

значимо) по всем показателям сексуального здоровья. В результате лечения в 1, 2 и 3-й группах все показатели шкалы FSFI улучшились ( $p < 0,01$ ). Уже через 3 мес терапии диеногестом в 1 и 2-й группах (у 31 и 29 пациенток соответственно) общий показатель сексуальной функции FSFI повышен до среднего, что означало отсутствие признаков сексуальной дисфункции и свидетельствовало о восстановлении сексуального здоровья, а высокие показатели по всем шкалам сохранялись к 6-му месяцу наблюдения с незначительной тенденцией к улучшению (табл. 5; рис. 5–7).

Следующим этапом исследования стала оценка качества жизни изучаемых пациенток при помощи опросника ENP-30. Исходно во всех 3 группах установлены выраженная социальная дезадаптация и ипохондрическая фиксация болевых ощущений у пациенток с рецидивами тазовой боли после оперативного лечения НГЭ. В результате терапии диеногестом во всех группах отмечена выраженная положительная динамика у больных НГЭ с ХТБ, резистентной к хирургическому воздей-

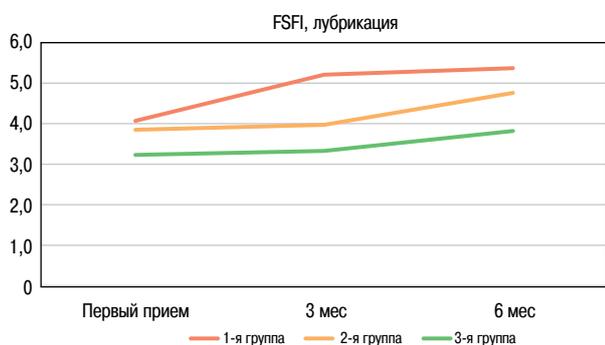
**Таблица 5. Изменения показателей шкалы FSFI в 1, 2, 3-й группах в процессе лечения**

**Table 5. Changes in the Female Sexual Function Index (FSFI) scale indices in group-1, group-2, and group-3 during the treatment**

Показатель	До лечения (M±SE)			После 3 мес лечения (M±SE)			После 6 мес лечения (M±SE)			p*
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	
Желание	4,32±2,27	3,27±0,65	1,29±0,74	4,32±2,17	4,25±1,31	2,27±0,65	4,51±1,27	4,81±2,47	2,80±1,52	<0,001
Возбуждение	4,78±0,51	4,14±0,99	3,11±0,93	5,48±0,72	5,53±1,39	3,14±0,99	5,66±0,32	5,99±0,51	3,90±1,35	<0,001
Лубрификация	4,07±1,71	3,86±0,74	3,23±0,87	5,21±0,69	3,97±1,82	3,33±0,39	5,37±0,31	4,76±0,67	3,82±1,27	<0,001
Оргазм	4,28±0,68	3,98±1,31	2,84±1,19	5,14±1,21	4,45±1,65	3,01±1,61	5,28±1,29	5,51±0,37	3,45±1,65	<0,001
Удовлетворение	4,62±0,34	3,65±0,52	2,32±0,51	5,32±0,41	4,13±1,24	3,35±0,52	5,64±0,83	5,55±1,14	4,13±1,61	<0,001
Общий показатель сексуальной функции	26,18±2,03	24,09±2,69	19,65±2,76	31,18±3,58	29,16±8,14	21,09±2,69	32,18±2,03	31,74±9,33	24,16±6,45	<0,001

**Рис. 5. Динамика лубрикации по шкале FSFI в 1, 2, 3-й группах в процессе лечения.**

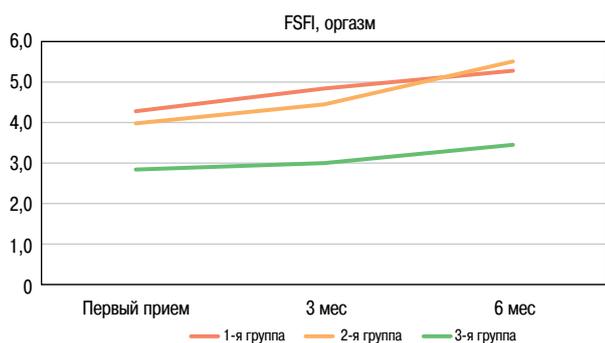
**Fig. 5. Dynamics of lubrication by the Female Sexual Function Index (FSFI) scale in group-1, group-2, and group-3 during the treatment.**



Примечание. На фоне купирования тазовой боли уже через 3 мес терапии препаратом диеногест (Зафрилл®\*, Геден Рихтер) отмечалось восстановление сексуального здоровья, оцененное по шкале FSFI в домене – лубрификация с тенденцией к улучшению после завершения курса.

**Рис. 6. Динамика оргазма по шкале FSFI в 1, 2, 3-й группах в процессе лечения.**

**Fig. 6. Dynamics of orgasm by the FSFI scale in group-1, group-2, and group-3 during the treatment.**



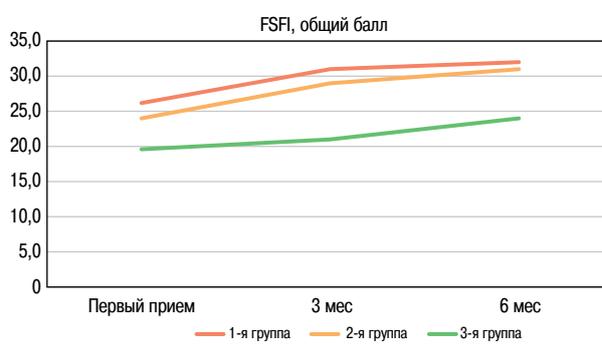
Примечание. На фоне купирования тазовой боли уже через 3 мес терапии препаратом диеногест (Зафрилл®\*, Геден Рихтер) отмечалось восстановление сексуального здоровья, оцененное по шкале FSFI в домене – оргазмические расстройства с тенденцией к улучшению после завершения курса.

ствию (табл. 6; рис. 8–11). В ходе анкетирования установлено статистически значимое улучшение параметров качества жизни у пациенток 1 и 2-й групп по сравнению с 3-й, выражающееся более редким влиянием боли на жизнь и функционирование (согласно полученным ответам).

В ходе анкетирования пациенток, страдающих выраженной тазовой болью (3-я группа), установлено более редкое влияние боли на жизнь и функционирование.

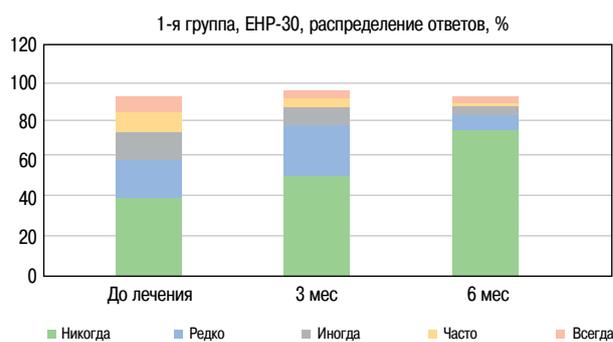
**Рис. 7. Динамика общего балла по шкале FSFI в 1, 2, 3-й группах в процессе лечения.**

**Fig. 7. Dynamics of the total score by the FSFI scale in group-1, group-2, and group-3 during the treatment.**



**Рис. 8. Динамика распределения ответов на опросник EHP-30 в 1-й группе в результате лечения.**

**Fig. 8. Dynamics of the distribution of responses to the Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30) questionnaire in group-1 as a result of treatment.**



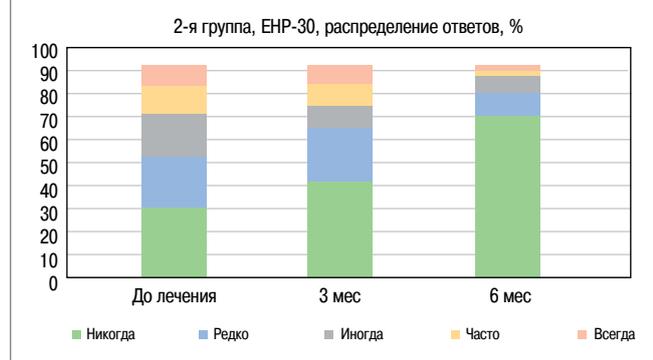
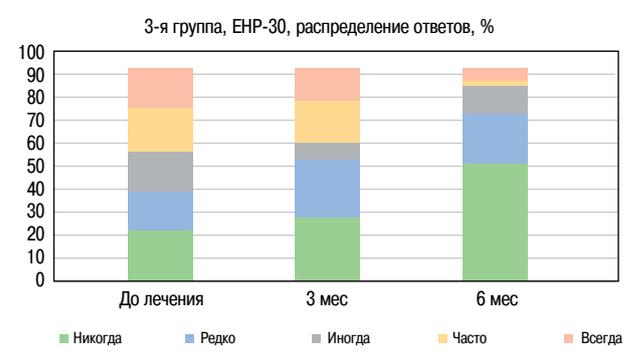
Примечание. Отмечается статистически значимое улучшение параметров качества жизни у пациенток 1 и 2-й групп по сравнению с 3-й, выражающееся более редким влиянием боли на жизнь и функционирование (согласно полученным ответам).

Оценка комплаентности по шкале Мориски–Грина показала приверженность терапии у пациенток: во всех 3 группах абсолютное большинство участниц набрали 4 балла (92, 94 и 93%), что свидетельствует об удобстве использования препарата (см. рис. 11). Анализ комплаентности терапии по шкале Мориски–Грина продемонстрировал приверженность терапии препаратом Зафрилл® у пациенток, страдающих тазовой болью на фоне эндометриоза.

На протяжении всего исследования не зафиксировано ни одной аллергической реакции на препарат и ни одна пациентка не отказалась от участия в наблюдении до его завершения.

**Таблица 6. Качество жизни и его динамика у пациенток 1, 2, 3-й групп в процессе лечения (в соответствии с опросником EHP-30)****Table 6. Quality of life and its dynamics in patients of group-1, group-2, and group-3 during treatment (according to the EHP-30 questionnaire)**

Ответ	До лечения			После 3 мес лечения			После 6 мес лечения			p*
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	
Никогда, абс. (%)	541 (44)	439 (34)	303 (24)	689 (56)	593 (46)	378 (30)	996 (81)	993 (77)	706 (56)	<0,001
Редко, абс. (%)	246 (20)	297 (23)	226 (18)	344 (28)	322 (25)	340 (27)	98 (8)	129 (10)	289 (23)	<0,001
Иногда, абс. (%)	197 (16)	257 (20)	239 (19)	86 (7)	130 (10)	101 (8)	63 (5)	103 (8)	166 (13)	<0,001
Часто, абс. (%)	135 (11)	168 (13)	253 (20)	62 (5)	129 (10)	252 (20)	24 (2)	26 (2)	24 (2)	<0,001
Всегда, абс. (%)	111 (9)	129 (10)	239 (19)	49 (4)	116 (9)	189 (15)	49 (4)	39 (3)	75 (6)	<0,001

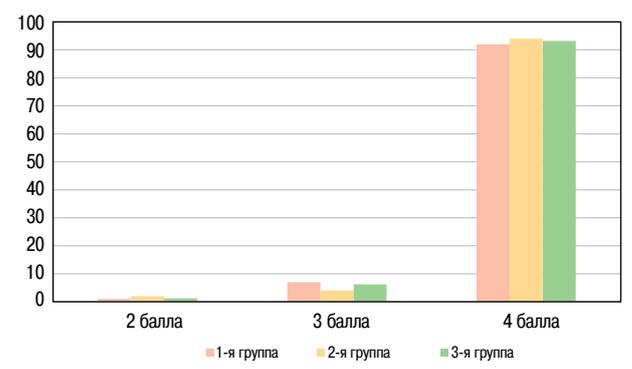
**Рис. 9. Динамика распределения ответов на опросник EHP-30 во 2-й группе в результате лечения.****Fig. 9. Dynamics of the distribution of responses to the EHP-30 questionnaire in group-2 as a result of treatment.****Рис. 10. Динамика распределения ответов на опросник EHP-30 в 3-й группе в результате лечения.****Fig. 10. Dynamics of the distribution of responses to the EHP-30 questionnaire in group-3 as a result of treatment.**

## Обсуждение

Тазовая боль ухудшает качество жизни гинекологических пациенток всего мира и в настоящее время остается одной из ключевых проблем здравоохранения [29]. ХТБ, согласно данным Международного общества по тазовой боли, составляет 10% в структуре причин обращений к гинекологу, 20% от числа всех лапароскопий и 10–15% – гистерэктомий [30]. Зачастую регламентированное лечение ХТБ, ассоциированной с НГЭ, недостаточно эффективно [21].

Результаты настоящей работы подтвердили, что лечение диеногестом продолжительностью до 6 мес снижает выраженность симптомов ХТБ, дисменореи и диспареунии у женщин с НГЭ, резистентным к хирургическому лечению. Результаты предыдущих исследований диеногестом в терапии эндометриоза в течение 12–24 нед уже показали эффективность в облегчении симптомов боли, превосходящую плацебо [31] и эквивалентную аГнРГ [27, 32]. Полученные данные свидетельствуют, что диеногест – эффективное средство для долгосрочного лечения. Высокая результативность диеногеста при эндометриозе обусловлена локальным уменьшением активности эстрогенов и рядом механизмов действия, включая снижение роста, пролиферации и неоангиогенеза в эндометриоидных гетеротопиях [33, 34], а также противовоспалительный эффект [35].

При планировании настоящей работы авторы предполагали, что терапия диеногестом не только позволит купировать эндометриоз-ассоциированную тазовую боль, но и улучшит показатели качества жизни у больных НГЭ. Результаты данного исследования показали, что одновременно со снижением симптоматики у пациенток статистически значимо улучшилось качество жизни (по данным опросника EHP-30). Ряд исследователей считают, что указанный опросник оптимален для оценки качества жизни у паци-

**Рис. 11. Оценка комплаентности по шкале Мориски–Грина у пациенток исследуемых групп.****Fig. 11. Assessment of compliance according to the Morisky–Green scale in patients of the studied groups.**

енток с эндометриозом [36, 37]. Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном влиянии диеногеста на качество жизни пациенток с тазовой болью при НГЭ, резистентном к хирургическому воздействию, что коррелирует с опубликованными данными последних исследований [38].

Оценка сексуальной функции при помощи опросника FSFI подтвердила, что длительная терапия диеногестом позволяет значительно улучшить качество сексуальной жизни пациенток с болевым синдромом при НГЭ, резистентном к хирургическому лечению. Отмечено статистически значимое улучшение таких дескрипторов сексуальной функции, как «половое влечение», «сексуальное возбуждение», «лубрикация», «оргазм» и «сексуальная удовлетворенность» во

всех 3 группах. При этом необходимо отметить, что гормональная терапия прогестинами с антиандрогенной активностью и аГнРГ, регламентированная существующими рекомендациями, зачастую не только не улучшает показатели сексуального функционирования, но и снижает качество сексуальной жизни, чего не наблюдали в настоящей работе.

Результаты настоящего исследования подтвердили более высокую эффективность терапии у пациенток с менее выраженной болевой симптоматикой (1 и 2-я группы). Авторы предполагают, что это может быть связано с вовлечением в процесс формирования ХТБ центральной нервной системы и ее сенситизации при выраженной болевой симптоматике. Боль – сложное ощущение, и включает активацию ноцицептивных путей наряду с эмоциональным ответом. Головной мозг может изменять модуляцию болевых сигнальных путей на уровне спинного мозга. Центральная сенситизация ответственна за снижение порога и повышение длительности и выраженности ответа нейронов дорсальных рогов [39]. В связи с изложенным для лечения пациенток с выраженным болевым синдромом необходимо рассматривать физиотерапию и психотерапию как дополнительные методы терапии боли.

Пациентки всех 3 групп хорошо переносили лечение диеногестом, имели высокие баллы по шкале комплаентности и удовлетворены терапией.

### Заключение

В ходе исследования установлены высокая эффективность и безопасность препарата Зафрилл® (диеногест) в терапии эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, резистентной к хирургическому лечению. Лечение диеногестом продолжительностью до 24 нед обеспечивало обезболивание и облегчение симптомов, устойчивое улучшение качества жизни и сексуального функционирования. Также достигнут высокий уровень удовлетворенности и комплаентности пациенток. Все это позволяет рекомендовать диеногест для долгосрочного лечения эндометриоза у пациенток с НГЭ, резистентным к хирургическому воздействию. Зафрилл® (диеногест) – не только эффективный, удобный и безопасный метод лечения эндометриоз-ассоциированной тазовой боли, но и средство, улучшающее качество жизни у пациенток с НГЭ и ХТБ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

### Литература/References

- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Chronic Pelvic Pain, Initial Management (Green-top 41). Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2012.
- Vincent K, Evans E. An update on the management of chronic pelvic pain in women. *Anaesthesia*. 2021;76(Suppl.4):96-107. DOI:10.1111/anae.15421; PMID: 33682093
- Steege JF, Siedhoff MT. Chronic pelvic pain. *Obstet Gynecol*. 2014;124(3):616-9.
- Moore J, Kennedy S. Causes of chronic pelvic pain. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000;14(3):389-402.
- Tirlapur SA, Kuhrt K, Chaliha C, et al. The 'evil twin syndrome' in chronic pelvic pain: a systematic review of prevalence studies of bladder pain syndrome and endometriosis. *Int J Surg*. 2013;11:233-7.
- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Михалева Л.М., и др. Диспареуния как визитная карточка инфильтративных форм эндометриоза. *Трудный пациент*. 2021;1 [Orazov MR, Radzinskii VE, Mikhaleva LM, et al. Dispareunia kak vizitnaia kartochka infiltrativnykh form endometrioza. *Trudnyi patsient*. 2021;1 (in Russian)].
- Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Reprod Update*. 2009;15:441-61. DOI:10.1093/humupd/dmp007
- Sinaï N, Plumb K, Cotton L, et al. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril*. 2008;89:538-45.
- Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, et al. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril*. 1991;55:759-65.
- Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98:511-9.
- Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., и др. Эффективность лечения тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом. *Трудный пациент*. 2017;8-9 [Orazov MR, Radzinskii VE, Khamoshina MB, et al. Effektivnost' lecheniia tazovoi boli, obuslovennoi naruzhnym genital'nym endometrioziem. *Trudnyi patsient*. 2017;8-9 (in Russian)].
- Brown J, Crawford TJ, Allen C, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:CD004753.
- Dunselmann GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: Management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29:400-12.
- Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD008475.
- Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 2008;90:S260-9.
- Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and antiprogestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012:CD002122.
- Grandi G, Mueller M, Bersinger NA, et al. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflamm Res*. 2016;65:183-92.
- Harada T, Taniguchi F. Dienogest: A new therapeutic agent for the treatment of endometriosis. *Womens Health (Lond)*. 2010;6:27-35.
- Horie S, Harada T, Mitsunari M, et al. Progesterone and progestational compounds attenuate tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via nuclear factor kappa B inactivation in endometriotic stromal cells. *Fertil Steril*. 2005;83:1530-5.
- Katsuki Y, Takano Y, Futamura Y, et al. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. *Eur J Endocrinol*. 1998;138:216-26.
- Mita S, Shimizu Y, Notsu T, et al. Dienogest inhibits Toll-like receptor 4 expression induced by costimulation of lipopolysaccharide and high-mobility group box 1 in endometrial epithelial cells. *Fertil Steril*. 2011;96:1485-9.
- Nirgianakis K, Grandi G, McKinnon B, et al. Dienogest mediates midline suppression in endometriosis. *Hum Reprod*. 2016;31:1981-6.
- Schindler AE. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *Int J Womens Health*. 2011;3:175-84.
- Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril*. 2009;91:675-81.
- Kohler G, Faustmann TA, Gerlinger C, et al. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010;108:21-5.
- Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;151:193-8.
- Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis:

- A 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod.* 2010;25:633-41.
28. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, et al. Detailed analysis of a randomized, multicenter, comparative trial of dienogest versus leuprolide acetate in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;117:22-33.
29. Оразов М.Р., Чайка А.В., Носенко Е.Н. Диенгест в лечении хронической тазовой боли при аденомиозе. *Медико-социальные проблемы семьи.* 2013;18(3). Режим доступа: [http://www.mif-ua.com/archive/article\\_print/37185](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/37185). Ссылка активна на 05.07.2021 [Orazov MR, Chaika AV, Nosenko EN. Dienogest v lechenii khronicheskoi tazovoi boli pri adenomioze. *Mediko-sotsial'nye problemy sem'i.* 2013;18(3). Available: [http://www.mif-ua.com/archive/article\\_print/37185](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/37185). Accessed: 05.07.2021 (in Russian)].
30. Liu X, Guo SW. Dysmenorrhea: risk factors in women with endometriosis. *Women's Health.* 2008;4(4):399-411.
31. Strowitzki T, Faustmann A, Christoph G, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;151:193-8.
32. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis – a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril.* 2009;91:675-81.
33. Katsuki Y, Takano Y, Futamura Y, et al. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. *Eur J Endocrinol.* 1998;138:216-26.
34. Okada H, Nakajima T, Yoshimura T, et al. The inhibitory effect of dienogest, a synthetic steroid, on the growth of human endometrial stromal cells in vitro. *Mol Hum Reprod.* 2001;7:341-7.
35. Horie P, Harada T, Mitsunari M, et al. Progesterone and progestational compounds attenuate tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via nuclear factor kappa B inactivation in endometriotic stromal cells. *Fertil Steril.* 2005;83:1530-5.
36. Chauvet P, Guiguet-Auclair C, Comptour A, et al. Feelings and expectations in endometriosis: Analysis of open comments from a cohort of endometriosis patients. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018;47(7):281-7.
37. Shum LK, Bedaiwy MA, Allaire C, et al. Deep Dyspareunia and Sexual Quality of Life in Women With Endometriosis. *Sex Med.* 2018;6(3):224-33.
38. Yarmolinskaya M, Makarova I, Veremiova R, et al. A noninterventional study with dienogest 2 mg to assess the quality of life in patients with endometriosis (DIVA study). Presented at: 2nd Congress of the Society of Endometriosis and Uterine Disorders; May 12-14, 2016; Barcelona, Spain. Abstract 1576.
39. Iglesias-Rios L, Harlow SD, Reed BD. Depression and Posttraumatic Stress Disorder Among Women with Vulvodynia: Evidence from the Population-Based Woman to Woman Health Study. *J Women's Health.* 2015;24:557.

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.07.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.08.2021



OMNIDOCOR.RU