

ЭНДОМЕТРИОЗ У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Кузнецова И.В.¹, Землина Н.С.²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. ак. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация.

²Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Российская Федерация.

Для корреспонденции: Кузнецова Ирина Всеволодовна. E-mail: editor@indexmedmedia.com

Резюме. Эндометриоз преимущественно диагностируется у женщин репродуктивного возраста, когда его основные симптомы – тазовая боль и бесплодие – приносят максимальное число проблем пациенткам. В результате создается ложное впечатление об эндометриозе как о заболевании, актуальность диагностики и лечения которого наиболее высока в периоде от 25 до 35–40 лет, т. е. в том возрасте, когда у женщины преобладают репродуктивные планы. К сожалению, такой подход, основанный на обращаемости пациенток и удовлетворении их жизненных потребностей, зачастую игнорирует нужды подростков и женщин зрелого возраста. Особенно страдает от отсутствия должного внимания группа старшего репродуктивного периода, закрывшая вопросы деторождения. **Целью** настоящего наблюдательного исследования явилась оценка эффективности применения диеногеста у женщин с генитальным эндометриозом в старшем репродуктивном возрасте. **Пациенты и методы.** В наблюдательное рандомизированное исследование были включены 84 женщины в возрасте от 37 до 50 лет с эндометриозом, установленным по результатам лапароскопии. В группу лечения вошли пациентки, получавшие диеногест (Зафрилл®) 2 мг в сутки в течение 6 месяцев. По окончании лечебного курса рекомендовались «лекарственные каникулы» до возобновления/усиления болевых симптомов или отмеченного по данным ультразвукового исследования (УЗИ) роста эндометриоидного образования. При появлении указанных признаков назначался повторный курс диеногеста (6 месяцев). Группу контроля составили пациентки, рутинно применявшие нестероидные противовоспалительные средства и биологически активные добавки к пище. Для определения эффективности терапии использовались клиническая оценка, измерение симптомов эндометриоза по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) диапазоном 1–100 мм, оценка характера кровотечений, побочных эффектов, анализ лабораторных параметров и минеральной плотности кости (МПК). Общая длительность периода наблюдения составила 2 года. **Результаты.** Семьдесят девять (94,0 %) пациенток участвовали в исследовании вплоть до его завершения. Из исследования выбыли 2,4 % пациенток группы терапии и 9,3 % женщин группы контроля. Применение диеногеста приводило к существенному уменьшению доли женщин с жалобами на нециклическую тазовую боль, дисменорею и диспареунию по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Среднее значение редукции уровня боли по ВАШ составило 47,5 (26,54) мм в группе терапии и 39,8 (31,15) мм в группе контроля через 6 месяцев наблюдения. Вместе с редукцией боли уменьшалась выраженность таких жалоб, как усталость и психоэмоциональные нарушения. Эффективность применения диеногеста сохранялась на прежнем уровне или повышалась при повторных курсах. Прием диеногеста сопровождался аменореей в 9,8 % наблюдений при первом курсе терапии с увеличением показателя до 43,2 % при повторных курсах и метроррагиями в 7,3 % случаев. Заключение: диеногест эффективен в отношении купирования тазовой боли и хорошо переносится при длительном применении повторными шестимесячными курсами у женщин старшей фертильной группы.

Ключевые слова: эндометриоз, старший репродуктивный возраст, диеногест, тазовая боль.

Для цитирования: Кузнецова И.В., Землина Н.С. Эндометриоз у женщин старшего репродуктивного возраста // Women's Clinic. 2022; 2: 10–18.

ENDOMETRIOSIS IN WOMEN OF OLDER REPRODUCTIVE AGE

Kuznetsova I.V.¹, Zemlina N.S.²

¹National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after ac. V.I.Kulakov of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation.

²N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation.

For correspondence: Kuznetsova Irina V. E-mail: editor@indexmedmedia.com.

Summary. Endometriosis is mainly diagnosed in women of reproductive age, when its main symptoms – pelvic pain and infertility – bring the maximum number of problems to patients. As a result, a false impression is created about endometriosis as a disease, the relevance of diagnosis and treatment of which is highest in the period from 25 to 35–40 years, that is, at the age when a woman's reproductive plans prevail. Unfortunately, this approach, based on the appeal of patients and satisfaction of their vital needs, often ignores the needs of adolescents and mature women. The group of the older reproductive period, which closed the issues of childbearing, suffers especially from the lack of proper attention. **Objective.** The purpose of this observational study was to evaluate the effectiveness of the use of dienogest in women with genital endometriosis in older reproductive age. **Patients and methods.** The observational randomized study included 84 women aged 37 to 50 years with endometriosis, established by laparoscopy. The treatment group included patients who received dienogest (Zafrilla®) 2 mg per day for 6 months. At the end of the treatment course, «medicinal vacations» were recommended until the resumption/intensification of pain symptoms or the growth of endometrioid formation noted according to ultrasound examination (ultrasound). When these signs appeared, a repeated course of dienogest was prescribed (6 months). The control group consisted of patients who routinely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biologically active food additives. To determine the effectiveness of therapy, clinical evaluation, measurement of endometriosis symptoms on a visual analog scale (VAS) with a range of 1–100 mm, assessment of the nature of bleeding, side effects, analysis of laboratory parameters and bone mineral density (BMD) were used. The total duration of the observation period was 2 years. **Results.** Seventy-nine (94.0 %) patients participated in the study until its completion. 2.4 % of patients in the therapy group and 9.3 % of women in the control group dropped out of the study. The use of dienogest led to a significant decrease in the proportion of women with complaints of non-cyclical pelvic pain, dysmenorrhea and dyspareunia, compared with the control group ($p < 0.05$). The average value of pain reduction according to VAS was 47.5 (26.54) mm in the therapy group and 39.8 (31.15) mm in the control group after 6 months of follow-up. Along with the reduction of pain, the severity of complaints such as fatigue and psychoemotional disorders decreased. The effectiveness of the use of dienogest remained at the same level or increased with repeated courses. Taking dienogest was accompanied by amenorrhea in 9.8 % of cases during the first course of therapy with an increase to 43.2 % with repeated courses and metrorrhagia in 7.3 % of cases. **Conclusion:** dienogest is effective in relieving pelvic pain and is well tolerated with prolonged use of repeated six-month courses in women of the older fertile group.

Key words: endometriosis, older reproductive age, dienogest, pelvic pain.

For citation: Kuznetsova I. V., Zemlina N.S. Endometriosis in women of older reproductive age. Women's Clinic. 2022; 2: 10–18.

Введение

Эндометриоз – воспалительное гормонозависимое заболевание, поражающее примерно 10 % женщин фертильного возраста [1, 2]. С учетом хронического характера течения эндометриоза кажется странным рассчитывать на его регресс по крайней мере до наступления менопаузы. Однако пациенткам старшего репродуктивного периода жизни первичный диагноз эндометриоза устанавливается реже, чем более молодым женщинам [3], и внимания пациенткам с установленным ранее диагнозом уделяется гораздо меньше.

Объяснением тому служат несколько обстоятельств. Во-первых, с возрастом постепенно теряет актуальность задача лечения бесплодия, а женщины, осуществившие свои репродуктивные планы, готовы терпеть тазовую боль умеренной выраженности. Во-вторых, с возрастом накапливаются иные причины тазовой боли, помимо эндометриоза, и в структуре диагнозов, выставленных по результатам лапароскопии у женщин с соответствующими жалобами, эндометриоз становится менее значимым, чем у бо-

лее молодого контингента. В-третьих, с наступлением менопаузального перехода появляется надежда на спонтанное улучшение симптоматики ввиду постепенного снижения уровней эстрогенов. По этим и, возможно, другим причинам особенностям течения эндометриоза у женщин старшей фертильной группы уделяется не так много внимания, и на данную популяцию экстраполируются методы лечения, уже апробированные в более молодом возрасте.

Между тем именно у женщин, вступающих в период репродуктивного старения, следовало бы ожидать повышения потребности в терапии эндометриоз-ассоциированной боли. Хорошо известно, что хирургическое лечение имеет временную эффективность и частота рецидивов заболевания вырастает до 40–50 % через 5 лет после операции [4], т. е. как раз к тому времени, когда женщина приближается к рубежу старшего репродуктивного возраста и переходит его.

В качестве медикаментозной терапии эндометриоз-ассоциированной боли первой линии женщинам старшей фертильной группы, как и более молодым

пациенткам, предлагаются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и прогестины [2]. Ведение больных эндометриозом в возрасте старше 35–40 лет может стать весьма проблематичным ввиду роста числа противопоказаний и ограничений к применению гормональных препаратов и одновременного повышения коморбидности. Согласно современным представлениям о терапии эндометриоза наиболее предпочтительным методом консервативного лечения данного контингента больных должны считаться прогестины [5], но многие врачи и пациентки предпочитают контролировать симптомы эндометриоза с помощью НПВС и альтернативных методов. Разнообразие потребностей и предпочтений женщин, их клинических портретов и конкретных задач, которые необходимо решать врачу, предполагает продолжение исследований с целью подбора оптимальных методов лечения в индивидуальных случаях.

Целью настоящего исследования была оценка эффективности применения диеногеста у женщин с генитальным эндометриозом в старшем репродуктивном возрасте.

Объект и методы исследования

В исследовании участвовали женщины позднего репродуктивного возраста и периода менопаузального перехода в соответствии с классификацией STRAW+10 [6] с установленным диагнозом «наружный генитальный эндометриоз», обратившиеся за медицинской помощью в связи с наличием тазовой боли.

Критериями включения в исследование были: возраст старше 35 лет; наличие менструаций; диагноз наружного генитального эндометриоза, установленный не менее чем за 6 месяцев до включения в исследование по результатам лапароскопии (лапаротомии); жалобы на тазовую боль. Критериями исключения были: беременность, кормление грудью, аменорея в течение 3 месяцев до скрининга, необходимость хирургического лечения эндометриоза, предшествующее использование гормональных лекарственных средств (агонисты гонадолиберина, ГнРГ ≤ 6 месяцев, прогестины или даназол, или оральные контрацептивы ≤ 3 месяца до скрининга), сопутствующие заболевания органов малого таза, требующие дополнительной диагностики и (или) лечения, тяжелые/частые приливы жара, диагностированный остеопороз, аномальные результаты цервикального или маммологического скрининга, отказ от участия в исследовании.

Для наблюдательного рандомизированного открытого исследования в параллельных группах были отобраны 84 женщины, соответствующие критериям

включения/невключения, и случайным образом распределены в группу исследования ($n = 42$) и контрольную группу ($n = 42$).

Пациентки группы исследования получали диеногест (Зафрилл®) по 2 мг в сутки, ежедневно, в непрерывном режиме в течение 6 месяцев. По окончании лечебного курса рекомендовались «лекарственные канникулы» до возобновления/усиления болевых симптомов или отмеченного по данным ультразвукового исследования (УЗИ) роста эндометриоидного образования. При появлении указанных признаков назначался повторный курс диеногеста (6 месяцев). Пациентки контрольной группы принимали рутинно назначенные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) при появлении болевых симптомов и биологически активные добавки (БАД) к пище, рекомендуемые для контроля прогрессии эндометриоза.

Эффективность терапии определялась через 6 месяцев с помощью (1) опроса пациенток по категориям удовлетворенности результатом лечения: «полностью удовлетворена», «в целом удовлетворена», «не совсем удовлетворена», «абсолютно не удовлетворена»; (2) подсчета пропорции симптомов тазовой боли; (3) измерения уровня симптомов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) диапазоном 1–100 мм. Дополнительным критерием эффективности служила динамика размеров эндометриоидных образований, визуализируемых при УЗИ.

При дальнейшем наблюдении проводился качественный анализ характеристик общего самочувствия женщин по категориям: 1 – «меня вполне устраивает мое нынешнее самочувствие»; 2 – «я чувствую себя лучше, чем раньше, но некоторые симптомы сохранились» или «я чувствую себя лучше, чем раньше, но у меня появились другие беспокоящие меня симптомы»; 3 – «в целом я чувствую себя не лучше, чем раньше» (из-за недостаточного купирования имевшихся симптомов или появления новых жалоб); 4 – «я чувствую себя хуже, чем раньше».

В рамках переносимости терапии оценивались изменения характера маточных кровотечений и частота побочных эффектов. На всех визитах проводился общий физикальный и гинекологический осмотр, измерение основных параметров жизнедеятельности, включая артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС), антропометрических показателей (рост, вес, индекс массы тела, окружность талии). Клиническая оценка выполнялась каждые 3 месяца в течение 2 лет наблюдения. Лабораторно-инструментальные исследования включали стандартный биохимический анализ крови (один раз в 6 месяцев), УЗИ органов малого таза каждые 3 месяца и другие методы исследования по показаниям.

Таблица 1. Характеристика участниц исследования

Параметр	Всего ($n = 79$)	Основная группа ($n = 41$)	Контрольная группа ($n = 38$)
Возраст			
37–40	16 (20,3 %)	10 (24,4 %)	6 (15,8 %)
41–45	44 (55,7 %)	24 (58,5 %)	20 (52,6 %)
46–50	19 (24,0 %)	7 (17,1 %)	12 (31,6 %)
Трудовая занятость			
Полная или частичная (вне связи со здоровьем)	54 (68,3 %)	31 (75,6 %)	23 (60,5 %)
Периоды отказа от работы по причине эндометриоза	4 (5,1 %)	2 (4,9 %)	2 (5,3 %)
Неработающие или временно не работающие	21 (26,6 %)	8 (19,5 %)	13 (34,2 %)
Семейное положение			
Замужем / постоянные отношения	68 (86,1 %)	34 (82,9 %)	34 (89,5 %)
Одинокая	11 (13,9 %)	7 (17,1 %)	4 (10,5 %)
Продолжительность симптомов			
< 5 лет	12 (15,1 %)	6 (14,6 %)	6 (15,8 %)
5–10 лет	30 (38,0 %)	12 (29,3 %)	18 (47,4 %)
> 10 лет	37 (46,9 %)	23 (56,1 %)	14 (36,8 %)
Время с момента хирургического установления диагноза			
< 5 лет	20 (25,3 %)	12 (29,3 %)	8 (21,1 %)
5–10 лет	31 (39,2 %)	14 (34,1 %)	17 (44,7 %)
> 10 лет	28 (35,5 %)	15 (36,6 %)	13 (34,2 %)
Степень распространенности эндометриоза, установленная при операции			
I степень	12	6	6
II степень	12	8	4
III степень	15	11	4
IV степень	40	16	24

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Biostat 6. Проверка данных на нормальность распределения признаков осуществлялась с использованием теста Шапиро – Уилка. Демографические характеристики пациенток и оценка симптомов описаны с использованием среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD) для количественных переменных; с использованием эффективной оценки и частоты для качественных переменных. При нормальном распределении признаков для оценки достоверности сдвига значений в двух независимых группах использовали t-критерий Стьюдента. Если распределение в группах отличалось от нормального, применяли критерий Манна – Уитни. Для оценки разницы долей использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса для множественных сравнений. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В исследовании приняли участие женщины от 37 до 50 лет. Семьдесят девять (94,0 %) пациенток участвовали в исследовании не менее 6 месяцев. Из исследования выбыли 1/42 (2,4 %) – пациентка группы терапии и 4/42 (9,3 %) – женщины группы контроля. Причиной отказа от продолжения участия в исследовании женщины основной группы было ухудшение течения варикозной болезни и планируемое по этому поводу хирургическое вмешательство. В группе контроля причиной выбывания из исследования стала неудовлетворенность участниц применяемой терапией. Таким образом, в анализ были включены данные 41 женщины группы исследования и 38 женщин группы контроля. Дополнительно были проанализированы результаты длительного применения диеногеста повторными 6-месячными курсами у 41 пациентки.

Таблица 2. Болевые симптомы эндометриоза у обследованных женщин

Клинический симптом	Группа исследования (n = 41)		Группа контроля (n = 38)	
	Исходно	Через 6 месяцев	Исходно	Через 6 месяцев
Нециклическая боль	35 (85,4 %)	3 (7,3 %) *#	32 (84,2 %)	20 (52,6 %)
Дисменорея	32 (78,0 %)	1 (2,4 %) *#	30 (78,9 %)	16 (42,1 %)
Диспареуния	28 (68,3 %)	5 (12,2 %) *#	25 (65,8 %)	17 (44,7 %)
Болезненность при осмотре	16 (39,0 %)	2 (4,9 %) *#	12 (31,6 %)	12 (31,6 %)

* p < 0,001 при сравнении показателей до и после терапии.

p < 0,001 при сравнении показателей после терапии в группах.

Таблица 3. Другие болевые симптомы у обследованных женщин

Симптом	Всего (n = 79)	Основная группа (n = 41)	Контрольная группа (n = 38)
Дисхезия и другая боль, связанная с кишечником	58 (73,4 %)	31/41 (75,6 %)	27/38 (71,0 %)
Дизурия и другая боль, связанная с мочевым пузырем	39 (49,4 %)	18/39 (43,9 %)	21/38 (55,2 %)
Боль в верхних отделах живота	35 (44,3 %)	21/38 (55,2 %)	14/38 (36,8 %)
Перименструальная головная боль и мигрень	31 (39,2 %)	17/41 (41,5 %)	14/38 (36,8 %)
Овуляторная боль	11 (13,9 %)	7/41 (17,1 %)	4/38 (10,5 %)
Мышечная и суставная боль	11 (13,9 %)	5/41 (12,2 %)	5/38 (15,8 %)
Пояснично-крестцовая невралгия	8 (10,1 %)	4/41 (9,8 %)	4/38 (10,5 %)
Почечная колика	3 (3,8 %)	2/41 (4,9 %)	1/38 (2,4 %)
Боль в ухе	1 (1,3 %)	–	1/38 (2,6 %)

Таблица 4. Сопутствующие неболевые симптомы у больных эндометриозом

Симптом	Всего (n = 79)	Основная группа (n = 41)	Контрольная группа (n = 38)
Усталость	59 (74,7 %)	29 (70,7 %)	30 (78,9 %)
Психозэмоциональные симптомы	47 (59,5 %)	22 (53,7 %)	25 (65,8 %)
Снижение памяти и концентрации внимания	28 (35,4 %)	10 (34,4 %)	18 (48,4 %)
Аномальные маточные кровотечения	47 (59,5 %)	21 (51,2 %)	26 (68,4 %)
Метеоризм	36 (45,6 %)	16 (39,0 %)	16 (42,1 %)
Другие кишечные симптомы	20 (25,3 %)	13 (31,7 %)	7 (18,4 %)
Эпизоды тошноты и (или) рвоты	15 (19,0 %)	10 (24,4 %)	5 (13,2 %)
Головокружение	8 (10,1 %)	4 (9,8 %)	4 (10,5 %)
Ночная потливость	12 (15,2 %)	4 (9,8 %)	8 (21,1 %)
Субфебрилитет	7 (8,9 %)	7 (17,1 %)	–
Прибавка в весе	8 (10,1 %)	3 (7,3 %)	5 (13,2 %)
Носовые кровотечения	1 (1,3 %)	1 (2,4 %)	–

Характеристика клинических симптомов у пациенток с эндометриозом. Детальная характеристика участниц исследования представлена в таблицах 1–4. Группы были сопоставимы по возрасту, комор-

бидной отягощенности, длительности заболевания от момента хирургического установления диагноза, социально-демографическим характеристикам и уровню выраженности болевых симптомов.

Тазовые болевые симптомы, ассоциированные с эндометриозом (дисменорея, диспареуния, нециклическая тазовая боль), согласно критериям включения наблюдались у всех пациенток в том или ином сочетании (табл. 2). При этом у 60/79 (75,9 %) женщин были отмечены другие болевые симптомы, среди которых чаще всего встречались боли, связанные с кишечником (табл. 3). У 45/79 (57,0 %) пациенток – 25 (61,0 %) основной группы и 20 (52,6 %) группы контроля – симптомы тазовой боли сохранялись на протяжении более 6 месяцев, достигая уровня, требующего применения анальгетиков.

При оценке интенсивности болевых ощущений по ВАШ средний уровень боли в основной группе составил 75,0 (32,1) мм, в контрольной группе – 73,8 (42,0) мм. Боль интенсивностью > 40 мм по ВАШ отмечали 24/41 (58,5 %) пациенток группы исследования и 21/38 (55,3 %) группы контроля.

Сопутствующие неболевые симптомы включали широкий спектр жалоб, наблюдавшихся у 69/79 (87,3 %) больных (табл. 4). Самыми частыми были жалобы на усталость, интенсивность которой по шкале ВАШ была оценена как 44,5 мм, и психозэмоциональные нарушения (тревога, депрессия, эмоциональная лабильность), оцененные по ВАШ на 42,7 мм.

Результаты терапии диеногестом и негормональными средствами. Оценка удовлетворенности женщин терапией была проведена через 6 месяцев. В группе пациенток, получавших диеногест, удовлетворенность терапией («полностью удовлетворена» или «в целом удовлетворена») высказали 38/41 (12/41 и 26/41, соответственно) (92,7 %) женщин, 2/41 (4,9 %) остались «не совсем удовлетворены» лечением. В группе контроля соответствующие показатели составили 27/38 (7/38 и 20/38) (71,1 %); 9/38 (23,7 %) пациенток были «не совсем удовлетворены» и 2/38 (5,3 %) «абсолютно не удовлетворены» лечением. Главной причиной неудовлетворенности женщины называли сохранение тазовой боли и необходимость использовать по этому поводу большое количество НПВС. Сравнительный анализ удовлетворенности терапией в группах показал преимущество диеногеста перед негормональными средствами (p < 0,05).

Улучшение самочувствия по причине снижения частоты и интенсивности болевых ощущений отметили 39/41 (95,1 %) женщин после 6 месяцев терапии диеногестом и 27/38 (71,1 %) женщин контрольной группы. Значимое уменьшение доли женщин с жалобами на тазовую боль было отмечено по всем видам симптомов в группе, принимавшей диеногест (p < 0,001) (см. табл. 2). В контрольной группе наблюдалось недостоверное снижение этого показателя, в результате при сравнении межгрупповых различий мы

обнаружили существенно меньшее количество женщин с сохранением боли после окончания терапии диеногестом (p < 0,001).

Среднее сокращение уровня интенсивности всех видов болевых симптомов по ВАШ составило 45,6 (24,8) мм, от 75,0 (32,1) до 29,4 (10,0) мм (p < 0,001), в основной группе и 40,7 (27,6) мм, от 73,8 (42,0) до 33,1 (19,0) мм (p < 0,001), в группе контроля через 6 месяцев наблюдения. Следует заметить, что у женщин с интенсивностью боли по ВАШ > 40 мм улучшение наступало в 42/45 (93,3 %) наблюдений, в то время как пациентки со слабой тазовой болью (≤ 40) испытывали облегчение реже, в 24/34 (70,6 %) случаев. Продолжительность периода времени от момента операции до начала терапии не влияла на эффект лечения в отношении боли, так же как и продолжительность периода времени, в течение которого пациентка не применяла лечение.

Мы оценили также динамику самых частых сопутствующих симптомов – усталости и психозэмоциональных нарушений. В группе исследования 18/29 (62,1 %) женщин, испытывавших усталость, сообщили об уменьшении этого симптома, его интенсивность по ВАШ снизилась на 25,5 (25,7) мм, от 45,5 (31,2) до 19,8 (22,4) мм (p < 0,001). Редукция психозэмоциональных жалоб наблюдалась у 14/22 (63,6 %) женщин, составив по ВАШ 25,1 (26,8) мм, от 41,8 (31,5) до 16,5 (20,0) мм (p < 0,001). В контрольной группе об уменьшении усталости сообщили 14/30 (46,7 %) женщин, интенсивность симптома по ВАШ снизилась на 14,0 (12,4) мм, от 43,4 (37,0) до 29,4 (26,1) мм (p = 0,049). Психозэмоциональные жалобы уменьшились у 18/25 (72 %) женщин, редукция по ВАШ составила 29,6 (21,2) мм, от 45,7 (34,5) до 16,1 (15,3) мм (p < 0,001).

У 24/79 (30,4 %) женщин были диагностированы эндометриомы яичников, не требовавшие хирургического лечения. Диеногест получали 16 пациенток с эндометриомами. Через 6 месяцев терапии средний объем эндометриом в группе значимо снизился – на 41%, от 112,6 (161,3) см³ до 65,5 (95,7) см³ (p = 0,005), и не изменился в группе контроля.

Серьезных нежелательных реакций у пациенток в процессе терапии зафиксировано не было. Побочные эффекты в группе исследования наблюдались у 16/41 (39 %) женщин, самые частые из них: прибавка в весе – 7/41 (17,1 %), непредсказуемое кровомазанье – 3/41 (7,3 %), снижение либидо – 2/41 (4,9 %). В контрольной группе побочные эффекты были отмечены у 14/38 (36,8 %) пациенток, среди них наиболее часто встречались диспепсия – 4/38 (10,5 %), тошнота – 3/38 (7,9 %), диарея – 3/38 (7,9 %) и головная боль – 2/38 (5,3 %). Перечисленные жа-

лобы ни в одном случае не послужили поводом для отказа от терапии.

После завершения шестимесячного курса терапии и оценки его эффективности мы продолжили наблюдение за женщинами, принимавшими диеногест ($n = 41$). Повторный курс терапии инициировался при усилении/возобновлении боли; рост эндометриомы не стал причиной повторного курса терапии ни в одном наблюдении. Продолжительность «лекарственных каникул» составила от двух недель до месяца у 14/41 (34,1%), от одного до четырех месяцев у 23/41 (56,1%) пациенток, 4/41 (9,8%) женщинам повторный курс не потребовался. Эффективность применения диеногеста сохранялась на прежнем уровне или повышалась при повторных курсах. Прием диеногеста сопровождался аменореей в 4/41 (9,8%) наблюдений при первом курсе терапии с увеличением показателя до 16/37 (43,2%) при повторных курсах.

В завершение исследования мы предложили участницам, принимавшим диеногест, оценить свое самочувствие в целом. Ответы: 1 – «меня полностью устраивает мое нынешнее самочувствие» дали 17/41 (41,5%) женщин; 2 – «я чувствую себя лучше, чем раньше, но некоторые симптомы сохранились» или «я чувствую себя лучше, чем раньше, но у меня появились другие беспокоящие меня симптомы» – 21/41 (59,2%); 3 – «я чувствую себя не лучше, чем раньше» (из-за недостаточного купирования имевшихся симптомов или появления новых жалоб) – 3/41 (7,3%); 4 – «я чувствую себя хуже, чем раньше» – 0. Таким образом, 38/41 (92,7%) женщин были удовлетворены контролем жалоб, связанных с эндометриозом.

Обсуждение

За последние два десятилетия произошла трансформация представлений об эндометриозе, и сегодня стало очевидно, что он является не столько гиперпластическим процессом, от которого можно избавиться хирургическим путем, сколько хроническим воспалительным заболеванием, которое нужно контролировать на протяжении всей жизни женщины [2]. Как любое воспаление, эндометриоз сопровождается болью, и именно боль является предметом непреходящего внимания врача, наблюдающего пациентку с эндометриозом. К завершающему этапу репродуктивного периода жизни персистирующее воспаление грозит формированием ХТБ, причиной которой у женщин чаще всего является эндометриоз.

Как ни странно, единой дефиниции ХТБ не существует [7–10]. В урологических гайдлайнах ХТБ определяют как боль, локализованную в области малого таза, не связанную с менструальным циклом, беременностью, локальной травмой или хирургиче-

скими вмешательствами и продолжающуюся более 6 месяцев при тяжести, ограничивающей обычную активность. Неврологи считают, что подобную боль следует расценивать как ХТБ при ее существовании на протяжении более 3 месяцев при интенсивности, требующей медицинского вмешательства. Надо также помнить о том, что при эндометриозе боль обычно сохраняет цикличность, увеличиваясь в перименструальные дни, поэтому отрицание связи ХТБ с менструальным циклом весьма дискуссионно. На наш взгляд, наиболее приемлемым являются временные дефиниции ХТБ, согласно которым она определяется как боль, не связанная с менструальным циклом, при продолжительности 3 и более месяцев и как циклический паттерн боли, существующий на протяжении 6 и более месяцев [7–10].

Распространенность синдрома ХТБ в общей популяции колеблется между 3 и 10%, но у женщин он встречается чаще, до 26,6% [11]. Эндометриоз считается ведущей причиной ХТБ у женщин, и с возрастом число таких пациенток должно увеличиваться. Согласно результатам нашего исследования, дефиниции ХТБ соответствовал паттерн боли у 57% женщин.

Трудности отнесения ХТБ к тому или иному заболеванию/состоянию из области гинекологии, урологии или других дисциплин связаны с многогранностью симптоматики и вовлечением в патологический процесс периферической нейросенситизации [12], в результате чего определение первичной локализации повреждения по клиническим проявлениям становится практически невозможным. Это отмечают врачи всех специальностей. В частности, урологическая ХТБ связана с другими болевыми симптомами у 75% пациентов [13]. В нашем исследовании классические проявления эндометриоза – дисменорею, диспареунию и нециклическую боль – другие болевые симптомы сопровождали в 75,9% случаев.

Вне зависимости от своих характеристик боль, связанная с эндометриозом, оказывает существенное влияние на все аспекты жизни. Около 15% женщин сообщают о потере трудоспособности в связи с наличием ХТБ и 45% – о существенном снижении работоспособности [14]. В нашем исследовании 5,1% женщин сообщили о вынужденном ограничении трудовой деятельности в связи с наличием эндометриоза.

Причиной негативного влияния эндометриоза на качество жизни становится не только боль, но и другие сопутствующие симптомы. Связь их с эндометриозом не всегда однозначна, особенно если она оценивается у пациенток старшего репродуктивного возраста, часто имеющих коморбидную патологию [1]. Например, усталость считается одним из симпто-

Силует® низкодозированный комбинированный оральный контрацептив
2 мг диеногеста + 0,03 мг этинилэстрадиола, 21/7



ВСЕГДА В ДВИЖЕНИИ
Постоянный контроль цикла

- Доказанная биоэквивалентность
- Традиционный режим приёма – 21/7*
- Отсутствие:*
 - андрогенного,
 - минералокортикоидного,
 - глюкокортикоидного эффектов

*Инструкция по медицинскому применению препарата Силует®



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия

мов эндометриоза, но может также быть результатом анемии, развивающейся из-за тяжелой менструальной кровопотери, нарушений сна по причине боли или нокурии или применения препаратов, вызывающих инсомнию. Усталость также входит в перечень менопаузальных расстройств.

Аналогично усталости эндометриоз сопровождается психоэмоциональные нарушения, описываемые как плохое настроение, его частые колебания и тревога, которые усугубляют негативное восприятие боли и снижают порог ее переносимости. Многие лекарства также влияют на настроение, в том числе гормональная терапия иногда может стать триггером выраженных психоэмоциональных колебаний или депрессии, которые, в свою очередь, затрудняют контроль боли.

Психоэмоциональные симптомы, так же как и расстройства сна, пароксизмы ночной потливости, когнитивные нарушения и др., описываются в контексте климактерического синдрома. Появляясь в клиническом портрете женщины старшей возрастной группы, эти симптомы могут мешать установлению диагноза «эндометриоз» и уводить врача от правильного выбора тактики ведения. Во избежание подобных ошибок следует помнить, что эндометриоз является хроническим заболеванием, которое сопровождается множеством «неклассических» симптомов [15], и, если у пациентки с диагностированным ранее эндометриозом нет проявлений патологического климакса в виде приливов, начинать терапию надо с устранения боли.

В рутинной клинической практике болевые симптомы у женщин старшей возрастной группы часто контролируются приемом НПВС с возможным добавлением альтернативных и вспомогательных средств, включая БАД [2, 5]. Подобная тактика оправдывается приближением менопаузы, с наступлением которой ожидаемо уменьшение эндометриоз-ассоциированных симптомов, а также страхом применения гормонотерапии и неуверенностью в ее лечебном потенциале. В то же время назначение гормональной терапии при эндометриозе остается методом первого выбора, а у женщин старшей возрастной группы, учитывая все нюансы показаний и ограничений к применению разных групп гормональных лекарственных средств, предпочтения отдаются прогестинам [16–18].

Результаты нашего исследования убедительно показали, что диеногест (Зафрилл®) обладает отличным профилем эффективности и безопасности, в том числе при его сравнении с использованием схемы приема БАД с добавлением НПВС в случае появления боли. Анализ полученных данных продемонстрировал существенную редукцию болевых симптомов у женщин,

принимавших диеногест, как по доле жалоб, так и по их интенсивности при сравнении с исходными показателями и результатами, полученными среди женщин, применявшими НПВС и БАД.

Назначая диеногест пациенткам с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью, мы вправе рассчитывать на улучшение течения других болевых синдромов. Некоторые из них, например мигрень, могут курироваться с помощью прогестагенной терапии [19]. В нашем исследовании не было обозначено цели оценить динамику каждого болевого симптома на фоне применения диеногеста, но, опрашивая женщин на предмет изменения их самочувствия, мы не акцентировали внимание на тазовой боли, интересуясь общим восприятием состояния своего здоровья в связи с болевыми ощущениями. В таком контексте диеногест также показал преимущества по сравнению с результатами применения негормональной терапии.

Мы предполагаем, что основной механизм реализации положительного результата приема диеногеста в отношении сопутствующих неболевых симптомов эндометриоза связан с редукцией боли, причем важным фактором этого механизма является его постоянное действие, в отличие от эпизодического приема НПВС. Применение БАД также может оказывать положительное влияние на сопутствующие симптомы иными путями, что создает возможность совместного применения диеногеста и вспомогательных методов терапии в ведении пациенток, страдающих эндометриозом.

Заключение

На основании полученных данных можно рекомендовать применение диеногеста (Зафрилл®) у больных эндометриозом в старшем репродуктивном возрасте в качестве терапии первой линии. Назначение препарата в режиме повторных шестимесячных курсов с «лекарственными каникулами», продолжительность которых варьирует в зависимости от клинического статуса пациентки, показало высокую приверженность и удовлетворенность женщин результатами терапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Литература

1. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, et al. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 209: 3–7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.021

2. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014; 29(3): 400–412. doi: 10.1093/humrep/det457
3. Gunawardena S, Dior UP, Cheng C, Healey M. New Diagnosis of Endometriosis is Less Common in Women over Age Forty Presenting with Pelvic Pain. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021; 28(4): 891–898. doi: 10.1016/j.jmig.2020.08.012
4. Singh SS, Suen MW. Surgery for endometriosis: beyond medical therapies. *Fertil Steril.* 2017; 107(3): 549–554. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.001
5. Alio L, Angioni S, Arena S, et al. Endometriosis: seeking optimal management in women approaching menopause. *Climacteric.* 2019; 22(4): 329–338. doi: 10.1080/13697137.2018.1549213
6. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al, For the STRAW + 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Fertil Steril.* 2012; 97(4): 843–851.
7. Aziz Q, Giamberardino MA, Barke A, et al; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary visceral pain. *Pain.* 2019; 160(1): 69–76. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001362
8. Chronic Pelvic Pain: ACOG Practice Bulletin, Number 218. *Obstet Gynecol.* 2020; 135(3): e98–e109. doi: 10.1097/AOG.0000000000003716
9. Grinberg K, Granot M, Lowenstein L, et al. A common pronociceptive pain modulation profile typifying subgroups of chronic pelvic pain syndromes is interrelated with enhanced clinical pain. *Pain.* 2017; 158(6): 1021–1029. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000869
10. Landis JR, Williams DA, Lucia MS, et al; MAPP Research Network Study Group. The MAPP research network: design, patient characterization and operations. *BMC Urol.* 2014; 14: 58. doi: 10.1186/1471-2490-14-58

Информация об авторах

Кузнецова Ирина Всеволодовна, доктор медицинских наук, профессор, советник директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени ак. В.И. Кулакова» Минздрава России. ORCID: 0000-0001-5541-3767.

Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Землина Наталья Сергеевна, врач – акушер-гинеколог, старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФGAOY «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России. ORCID 0000-0001-6393-9961.

Адрес: 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2.

11. Ahangari A. Prevalence of chronic pelvic pain among women: an updated review. *Pain Physician.* 2014; 17(2): E141–147. PMID: 24658485
12. Al-Shaiji TF, Alshammaa DH, Al-Mansouri MM, Al-Terki AE. Association of endometriosis with interstitial cystitis in chronic pelvic pain syndrome: Short narrative on prevalence, diagnostic limitations, and clinical implications. *Qatar Med J.* 2021; 2021(3): 50. doi: 10.5339/qmj.2021.50
13. Lai HH, Jemielita T, Sutcliffe S, et al; MAPP Research Network. Characterization of Whole Body Pain in Urological Chronic Pelvic Pain Syndrome at Baseline: A MAPP Research Network Study. *J Urol.* 2017; 198(3): 622–631. doi: 10.1016/j.juro.2017.03.132
14. Giamberardino M, Tana C, Costantini R. Pain threshold in women with chronic pelvic pain. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014; 26: 253–259.
15. Kosek E, Clauw D, Nijs J, et al. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *Pain.* 2021; 162(11): 2629–2634. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002324
16. Buggio L, Somigliana E, Barbara G, et al. Oral and depot progestin therapy for endometriosis: towards a personalized medicine. *Expert Opin Pharmacother.* 2017; 18(15): 1569–1581. doi:10.1080/14656566.2017.1381086
17. Barra F, Scala C, Ferrero S. Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018; 14(4): 399–415. doi:10.1080/17425255.2018.1461840
18. Andres MP, Mendes RFP, Hernandez C, et al. Hormone treatment as first line therapy is safe and relieves pelvic pain in women with bowel endometriosis. *Einstein São Paulo.* 2019; 17(2): eAO4583. doi: 10.31744/einstein_journal/2019AO4583
19. Ornello R, De Matteis E, Di Felice C, et al. Acute and preventive management of migraine during menstruation and menopause. *J Clin Med.* 2021; 10: 2263. doi: 10.3390/jcm10112263