



М.Р. Оразов, С.А. Дьяконов

Раздражая болевые точки

Эндометриоз и болевой синдром

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского



Приложение к журналу

StatusPraesens 2020
— profmedia —

УДК 618.1
ББК 57.1
О63

Авторы:

Оразов Мекан Рахимбердыевич, докт. мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов; *Дьяконов Сергей Александрович*, канд. мед. наук, редакция журнала StatusPraesens (Москва)

О63 **Раздражая болевые точки. Эндометриоз и болевой синдром** : Информационный бюллетень / М.Р. Оразов, С.А. Дьяконов; под ред. В.Е. Радзинского. — М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2020. — 16 с.

ISBN 978-5-907218-19-2

Боль — настораживающий сигнал организма, заставляющий обратить внимание на проблему и возможное заболевание. Однако постоянно возникающий болевой синдром утрачивает свою защитную функцию, превращаясь в патологическое состояние. Например, хроническая тазовая боль признана одним из основных и наиболее значимых клинических проявлений эндометриоза, в том числе и у девушек-подростков. Облегчение алгезии в этой ситуации невозможно без активного участия акушеров-гинекологов, иногда и с привлечением врачей других специальностей.

В настоящем издании речь пойдёт о терапии и о новых подходах в борьбе с хронической тазовой болью, позволяющих не только выявить и вылечить соматические нарушения, но и преодолеть депрессию и тревожные расстройства и вернуть высокое качество жизни пациенткам.

Издание предназначено для широкого круга медицинских работников: акушеров-гинекологов женских консультаций, родильных домов, перинатальных центров, отделений многопрофильных стационаров, научных сотрудников и руководителей кафедр акушерства и гинекологии, слушателей всех форм непрерывного медицинского образования, аспирантов, клинических ординаторов, а также студентов медицинских вузов.

УДК 618.1
ББК 57.1

ISBN 978-5-907218-19-2

© Оразов М.Р., 2020
© ООО «Медиабюро Статус презенс», 2020

Удовольствие и боль стали двумя основными «критериями оценки» в философии древнегреческого мудреца Эпикура (IV—III вв. до н.э.). Согласно его учению, наслаждение жизнью и боль — как телесная, так и душевная — совершенно несовместимы. Прошли тысячелетия, и современная медицина позволяет легче достичь одной из целей эпикуреизма — **избавления от физических страданий**. Впрочем, при всех несомненных успехах в области анальгезии надлежит помнить о **физиологическом значении** боли.

Боль — в первую очередь **предупреждение** нервной системы о неблагополучии в организме, который заставляет обратить внимание на возможные повреждения и заболевания. При длительном течении заболевания «тревожный звонок» начинает **беспокоить организм постоянно** — болевой синдром утрачивает защитную роль и приобретает истинно патологический характер. Это нередко происходит при **эндометриозе**, в числе основных (и наиболее тягостных) симптомов которого — хроническая тазовая боль (ХТБ).

Согласно одобренным Научно-практическим советом Минздрава РФ осенью 2020 года **клиническим рекомендациям «Эндометриоз»**, **тазовая боль** перечислена первой из наиболее **значимых клинических проявлений** этого таинственного гинекологического заболевания, в том числе и у девушек-подростков¹⁻⁴. Впрочем, на вопрос «Что такое ХТБ?» ответить не так просто.

Дефиниции и классификации

Международное общество психосоматического акушерства и гинекологии (International society of psychosomatic obstetrics and gynaecology, ISPOG) указывает, что термин «ХТБ у женщин» **не имеет общепризнанного определения**. Тем не менее в мировой и российской клинической практике ХТБ **чаще всего характеризуют** как патологическое состояние с постоянными или циклическими болями в нижних отделах живота и пояснице, продолжающимися не менее 6 мес⁵⁻⁷. Насколько распространено это состояние? Согласно обобщённым специалистами Американской коллегии акушеров-гинекологов (American college of obstetrics and gynecology, ACOG) сведениям, частота не связанной с менструальным циклом боли длительностью не менее 6 мес составляет от 5,7 до 26,6%, а столь же продолжительной дисменореи — от 16,8 до 81%⁸.

Международные эксперты отмечают, что ХТБ присуща **этиопатогенетическая многогранность**. Синдром раздражённого кишечника, заболевания мочевыводящих путей, болезненность тазового дна — все эти физиологические изменения или заболевания могут служить основной причиной ХТБ. У части пациенток ХТБ в первую очередь ассоциирована с эмоциональными конфликтами и психосоциальным стрессом.

Несомненно, все перечисленные выше факторы могут ухудшать качество жизни пациентки. Эксперты АСОГ подчёркивают, что в этой ситуации для решения проблемы ХТБ часто необходим **междисциплинарный подход**, который не только позволяет выявить и вылечить соматические нарушения, но и преодолеть депрессию и тревожные расстройства⁸.

Снижением **качества жизни** при ХТБ пренебрегать нельзя. Более того, до 60–80% пациенток с ХТБ соответствуют диагностическим критериям **устойчивого соматоформного болевого расстройства** (код Международной классификации болезней 10-го пересмотра F45.4)⁹.

Согласно этой классификации, для «кодирования» ХТБ можно использовать два варианта.

- R10.2. Боли в области таза и промежности.
- N94.8. Другие уточнённые состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом.

Однако, несмотря на высокую значимость проблемы ХТБ, отечественные акушеры-гинекологи **крайне редко диагностируют ХТБ**¹⁰. В реальной клинической практике **около 6ф%** пациенток с соответствующими жалобами остаются без уточнённого диагноза. При этом в 43% эпизодов врачи «на автомате» готовы выставить неполный — или совсем ошибочный — диагноз «сальпингоофорит»¹¹.

[Российские акушеры-гинекологи крайне редко диагностируют ХТБ — в реальной клинической практике около 6ф% пациенток с соответствующими жалобами остаются без уточнённого диагноза. У 43% регистрируют неполный или вовсе ошибочный диагноз «сальпингоофорит».]

Дифференциальная диагностика ХТБ

«Под маской» ХТБ может протекать множество заболеваний, требующих вмешательства самых разных специалистов: невролога, уролога, нефролога, сосудистого хирурга, остеопата и даже психиатра. Однако именно акушер-гинеколог — главная фигура многоуровневого дифференциально-диагностического поиска, и для этого есть **две основные причины**.

Первая из них — тот факт, что три четверти женщин с ХТБ страдают именно гинекологическими заболеваниями. Их диагностика и лечение — прямая обязанность акушера-гинеколога. Основные причины «гинекологической» тазовой боли перечислены ниже¹².

- Хроническое, подострое воспаление внутренних половых органов.
- Спаечный процесс в малом тазу как следствие перенесённого воспалительного процесса, эндометриоза и серозоцеле.
- Туберкулёз внутренних половых органов.
- Эндометриоз (наружный генитальный эндометриоз, аденомиоз).
- Дефект/разрыв задних листков широких, кардинальных и круглых связок матки (синдром Аллена—Мастерса).
- Миома матки.

- Доброкачественные и злокачественные опухоли яичников.
- Нарушения менструального цикла.
- Рак тела и шейки матки.
- Варикозная болезнь малого таза (конгестивный синдром).
- Иородное тело в малом тазу.
- Синдром овариальных остатков.
- Послеоперационная травматическая нейропатия.
- Пропалс гениталий.
- Аномалии развития половых органов (аплазия влагалища, матки, функционирующая рудиментарная матка, однорогая матка, удвоение матки и влагалища).
- Овуляторный синдром (Mittelschmerz).

Вторая причина носит **медико-социальный характер**: женщина, страдающая от болей в области малого таза, в первую очередь обратится к акушеру-гинекологу. Последнему важно иметь в виду основные негинекологические причины тазовой боли, перечисленные ниже.

- Урологические:
 - инфекции мочевыводящих путей;
 - субуретральный дивертикулит;
 - уретральный синдром;
 - мочекаменная болезнь.
- Интестинальные:
 - хронический аппендицит;
 - болезнь Крона;
 - дивертикулёз;
 - колит;
 - рак кишечника;
 - синдром раздражённого кишечника.
- Костно-мышечные:
 - остеохондроз позвоночника;
 - грыжа Шморля;
 - симфизиолиз, симфизиопатии;
 - ганглионеврома забрюшинного пространства.

Каковы **патогенетические механизмы** тазовой боли? Пока эксперты выдвигают лишь теории. Среди них особого внимания заслуживают три.

1. Воспалительная. Фокальная концентрация провоспалительных соединений — фактора некроза опухоли α , интерлейкинов-1, -6, -8, хемотаксического белка моноцитов-1, простагландинов E2 и F, вазоактивного интестинального пептида¹³ — возрастает как следствие того или иного нарушения. Эти вещества не только провоцируют перифокальное воспаление, но и активируют ноцицепторы. При этом фактор роста нервов поддерживает рост нейритов из сенсорных нейронов и **экспрессию болевых рецепторов**.

2. Нейропатическая. Согласно ей, ведущим фактором ХТБ служит рост сенсорных и симпатических нервных волокон, параллельно иннервирующих близлежащие кровеносные сосуды.

3. Центральная. Изменение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, в частности таламических структур головного мозга и вегетативной нервной системы без раздражения ноцицепторов.

[Кроме боли пациентки с ХТБ могут страдать повышенной раздражительностью, нарушением сна, снижением работоспособности. У них нередко наблюдают потерю интереса к окружающему миру («уход в боль») и подавленное настроение, вплоть до депрессии.]

Эти теории, вероятно, неразрывно связаны друг с другом и в точках пересечения замыкают порочный круг патогенеза. Так, на прорастающие кровеносные сосуды и на нервные окончания влияют **одни и те же факторы** — обильная васкуляризация идёт параллельно с инвазией нервов.

Постоянная стимуляция сенсibilизированных ноцицепторов и прогрессия числа нервных неоволокон ведёт к афферентному поступлению избыточной патологической информации в центральную нервную систему (ЦНС), вызывая структурные и функциональные изменения на уровне спинного мозга. Почти все спинномозговые нейроны, получающие висцеральные сигналы, также принимают и соматосенсорные импульсы от мышц и кожи.

Такая **висцеро-соматическая конвергенция** «входных данных» препятствует ощущению точной локализации и верному восприятию сенсорной информации. Кроме того, поскольку висцеральные афферентные волокна заканчиваются на нескольких сегментах позвоночника выше и ниже уровня входного сегмента, упомянутая боль может присутствовать в областях, удалённых от поражённого висцерального органа¹⁴.

В результате **вовлечения центрального механизма** развития хронической боли в организме формируется феномен **висцеро-соматического рефлекса**: возрастает мышечный тонус как следствие персистирующего возбуждения α - и γ -мотонейронов. В этой ситуации процесс из защитного трансформируется в истинно патологический.

Конечно, к вышеперечисленным факторам надлежит добавить и проблемы **психической сферы**¹⁵. При этом акушеру-гинекологу важно помнить, что, согласно классическим канонам алгологии, чем более **подробно и пространно** пациентка описывает боль, тем более вероятен **психогенный характер** последней¹⁶.

Кроме боли пациентки с ХТБ могут страдать **повышенной раздражительностью**, нарушением сна, снижением работоспособности. У них нередко наблюдают **потерю интереса** к окружающему миру («уход в боль») и подавленное настроение, вплоть до депрессии.

При обзоре оценки качества жизни в различных исследованиях у женщин с ХТБ при эндометриозе авторы работ установили, что **дискомфорт** при **физической активности** и уходе за собой отметили 16–61% респонденток. О проблемах в ведении домашнего хозяйства (уход за детьми, приготовление еды, уборка помещений и др.) сообщили 23–71% опрошенных¹⁷.

Негативное влияние эндометриоза на **сексуальную жизнь** имело место у 33,5–71% участниц опроса, а около 25% постоянно испытывали диспареунию. Болевой синдром длительностью от нескольких часов до нескольких дней после полового акта ощущали 69% пациенток с эндометриозом. Как следствие, большая часть опрошенных ограничивали свою половую жизнь. Такие события часто влекли за собой чувство **несостоятельности и вины**.

ХТБ отрицательно влияла и на **работоспособность**. Среднее время, которое женщины теряют из-за симптомов эндометриоза, оказалось равным 7,41 ч в неделю. Это в итоге приводило к **потере 19,3 рабочих дня** в год.

Болезни и механизмы

В патогенезе ХТБ при гинекологических заболеваниях выделяют три этапа.

- **Органный** — боль возникает в области таза, нижней части живота, нередко сочетаясь с нарушениями функций половых и соседних с ними органов. Эти явления в значительной мере зависят от расстройств кровообращения (гиперемии, застоя крови).
- **Надорганный** — отражённая боль в верхних отделах живота, когда в одном из паравerteбральных ганглиев формируется вторичный очаг раздражения. Видимой связи болевого синдрома с репродуктивными органами нет, и объяснить эту боль обычно бывает трудно, поэтому нередко диагностические ошибки.
- **Полисистемный** — трофические расстройства распространяются на органы вне малого таза; характерны нарушения менструальной, секреторной и половой функций, кишечные расстройства, изменения метаболизма. На этой стадии патологический процесс приобретает распространённый характер, боль становится интенсивнее, что дополнительно усложняет диагностику.

Особую когорту пациенток с ХТБ составляют женщины, страдающие **эндо-метриозом**. ХТБ, ассоциированная с этим состоянием, обнаружена у 26–80% гинекологических стационарных больных. В числе больных аденомиозом более половины страдают от хронического болевого синдрома^{18,19}.

Отметим, что, согласно действующим клиническим рекомендациям, у пациенток с подозрением на эндометриоз и ХТБ целесообразно использование **визуальной аналоговой шкалы** Хаскиссона, представляющей градацию боли от 0 (нет боли) до 10 (максимальная боль) в баллах для характеристики выраженности болевого синдрома и воздействия его на качество жизни. Клиницисты также используют шестибальную шкалу Лайкерта для боли, шкалу катастрофизации боли, опросник ВОЗ для определения качества жизни и др.

Однако доступность шкал — не повод пренебрегать беседой с пациенткой! Опрос проводят по ниже приведённой **схеме**.

1. Какова локализация боли?
2. Насколько боль интенсивна?
3. Как вы охарактеризуете боль (например, жгучая, острая, режущая, стреляющая, пульсирующая и т.д.)?
4. Как появилась боль?
5. Как изменяется боль в течение времени?

[В условиях компрессии эндометриоидной ткани в очагах заболевания имеет место избыточная продукция цитокинов, хемокинов и простагландинов, что способствует неоангиогенезу, росту эктопий и усилению резистентности к прогестерону в условиях воспаления.]

6. Что облегчает боль?
7. Что усиливает боль?
8. Как боль влияет на сон, физическую активность, способность работать, на-
строение, семейную жизнь и отношения с людьми, социальную активность, сек-
суальную активность?
9. Какое лечение вы получали? Каковы его эффективность и побочные дей-
ствия?
10. Вы находитесь постоянно в подавленном состоянии?
11. Вы обеспокоены исходом вашего болевого состояния и своим текущим здо-
ровьем?

Отметим, что в 2019 году Международное общество по изучению тазовой боли (International pelvic pain society, IPPS) выпустило **новые версии форм** для сбора анамнеза, специально разработанные для пациенток с этими жалобами²⁰. К сожалению, на русский язык они пока не переведены.

Нужно отметить, что тазовой боли при эндометриозе чаще всего сопутствуют нарушения менструального цикла. В частности, при **агеномиозе** менструации, как правило, болезненны, с перименструальными мажущими кровянистыми выделениями. Боль обычно возникает или усиливается за 1–2 дня до менструации (в отличие от тазового венозного полнокровия, при котором кульминация боли приходится на 14–15-й дни менструального цикла). Пациентки описывают **резкую, стреляющую боль**, иногда с иррадиацией в наружные половые органы, прямую кишку²¹.

Клеточная гибель в очагах эндометриоза способствует высвобождению большо-
го количества побочных продуктов:

- железа;
- реактивных форм кислорода;
- простагландинов;
- молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждением, и др.

Такие изменения запускают формирование **воспалительной среды**. В условиях компрессии эндометриоидной ткани в очагах заболевания имеет место **избыточная продукция** цитокинов, хемокинов и простагландинов, что способствует неоангиогенезу, росту эктопий и усилению резистентности к прогестерону в условиях воспаления²². Многие из перечисленных выше веществ не только провоцируют перифокальное воспаление, но и напрямую воздействуют на окончания чувствительных нейронов, усиливая **ноцицептивную афферентацию**.

Макрофаги в воспалённом участке высвобождают факторы некроза опухоли и роста нервов, а также сосудисто-эндотелиальный фактор роста. Эти вещества вкупе с эстрадиолом запускают рост сосудов и нервных волокон в эктопических очагах. Плотность **«молодых» нейронов** в свою очередь напрямую ассоциирована с **интенсивностью болевого синдрома**.

За этим следует **периферическая сенсibilизация** — воспалительный процесс, особенно длительный, ведёт к структурной перестройке синапсов и их дезадаптации к обычным стимулам: гиперчувствительные ноцицепторы реагируют на минимальные раздражители. В таких случаях даже после того, как воспалительный процесс нивелирован, повышенная **чувствительность сохраняется**. Считают, что формирование такой высокочувствительной «схемы» играет большую роль в возникновении симптомов, наблюдаемых у больных эндометриозом, — **аллодинии и гипералгезии**.

На третьем этапе происходит присоединение **центральной сенсibilизации** — при хроническом болевом синдроме наблюдают долгосрочные изменения характера передачи сигналов в ЦНС. При этом имеет место изменение активности таламических структур головного мозга и вегетативной нервной системы без стимуляции болевых рецепторов.

Существует достаточно высокая вероятность того, что участки мозга, ответственные за анализ ноцицептивной информации, претерпевают не только «функциональную» деформацию, но и **гистологическую**. В частности, по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии головного мозга женщины, страдающие эндометриоз-ассоциированной ХТБ имели **меньший объём серого вещества** в таламусе и островковых долях в сравнении с участницами эксперимента с бессимптомным течением эндометриоза.

В этом же исследовании было продемонстрировано потенциальное влияние эндометриоза непосредственно на **структуры головного мозга**. Так, у пациенток с этим заболеванием было выявлено большее содержание нейромедиаторов возбуждения в передних частях островковых долей головного мозга в сравнении со здоровыми женщинами.

Усугубляют состояние пациенток с ХТБ изменения в **спинном мозге**. Предполагают, что из-за близкого расположения афферентных нейронов, иннервирующих разные органы, но входящих в состав смежных сегментов спинного мозга, возникает **перекрёстная стимуляция**. Эту теорию поддерживают данные ряда исследований, обнаруживших, что клетки ганглиев спинномозговых нервов могут одновременно иннервировать **несколько органов** брюшной полости.

Сформированный **комплекс патологических процессов** — постоянно персистирующее воспаление, низкий порог возбуждения нейронов, функциональные и структурные изменения в таламусе, островковых долях и спинном мозге — образует достаточный «набор средств» для развития физиологической катастрофы²³.

[Пр продемонстрировано потенциальное влияние эндометриоза непосредственно на структуры головного мозга — у пациенток с этим заболеванием выявлено большее содержание нейромедиаторов возбуждения в передних частях островковых долей в сравнении со здоровыми женщинами.]

Лечение-2ф2ф

Отсутствие подтверждённого патологического механизма — и, как одно из следствий, препаратов, излечивающих эндометриоз, — ведёт к определённым сложностям при выборе **адекватной терапии**. Разработчики Международного консенсуса по ведению женщин с эндометриозом²⁴ рекомендуют использовать в этой ситуации в качестве препаратов первой линии:

- нестероидные противовоспалительные средства (НПВС);
- пероральные гестагены;
- комбинированные оральные контрацептивы (КОК).

ВЫДЕЛИТЬ ИЗ МНОЖЕСТВА

НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ПРИЧИНЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ



ХРОНИЧЕСКАЯ ТАЗОВАЯ БОЛЬ



ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Эндометриоз

Спаечный процесс
в малом тазу

Воспалительные заболевания
органов малого таза

Первичные нарушения
менструального цикла

Туберкулёз внутренних
половых органов

Синдром
Аллена—Мастерса

Опухоли яичников,
тела и шейки матки

Послеоперационная
травматическая нейропатия

Синдром
овариальных остатков

Овуляторный синдром

Аномалии развития и пролапс гениталий

НЕГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Урологические



Инфекции
мочевыводящих путей

Субуретральный
дивертикулит

Уретральный
синдром

Мочекаменная
болезнь

Интестинальные



Хронический
аппендицит, колит

Болезнь Крона

Дивертикулёз

Синдром
раздражённого кишечника

Рак кишечника

Костно-мышечные



Остеохондроз,
травмы позвоночника

Грыжа Шморля

Симфизиолиз,
симфизиопатии

Аномалии и деформации
опорно-двигательного аппарата

Психические расстройства



Тревожный синдром

Расстройства личности

Стресс

Депрессивный синдром

ВЫВОД: Дифференциальная диагностика ХТБ не ограничена сферой женских болезней. В **поиске причины** ХТБ акушер-гинеколог должен иногда «выйти за рамки» своей специальности, а при необходимости — привлечь к решению проблемы ХТБ **профильных клиницистов**.

Несмотря на активную критику и многочисленные горячие научные дискуссии, этот подход сохранил своё значение. Российские клинические рекомендации советуют применять для купирования болевого синдрома НПВС **кратковременно (до 3 мес)** при отсутствии противопоказаний как самостоятельно, так и в сочетании с иной терапией первой линии. При недостаточном уменьшении болевого синдрома должно быть назначено другое лечение¹.

Противоболевой эффект НПВС реализуется посредством хорошо известных механизмов, основной из которых — блокада циклооксигеназ-1 (ЦОГ-1) и -2²⁵. Тем не менее эти же процессы могут привести к развитию побочных эффектов. В частности, ингибирование ЦОГ-1 в желудочном эпителии приводит к снижению синтеза цитопротекторных простагландинов I₂ и E₂.

Местное раздражение **слизистой оболочки желудка** при приёме внутрь также способствует нежелательным явлениям. Большинство препаратов из группы НПВС относят к органическим кислотам, и при контакте с бикарбонатами слизи происходит «расходование» защитной оболочки²⁶. Впрочем, этот механизм, по всей видимости, не оказывает серьёзного вклада в формирование тяжёлых побочных эффектов НПВС.

Вероятность побочных эффектов напрямую ассоциирована с длительностью приёма НПВС. Наиболее частые нежелательные явления, ассоциированные с назначением НПВС, — диспепсия, тошнота, изжога, но существует и риск серьёзных осложнений. У 50% принимающих НПВС наблюдают **повреждения эпителия тонкой кишки** той или иной степени²⁷, но зачастую эти осложнения либо бессимптомны, либо имеют тенденцию к спонтанному заживлению. Авторы крупного исследования, проведённого в Испании, оценили количество госпитализаций в связи с тяжёлыми побочными эффектами на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) как следствие приёма НПВС — этот показатель составил 121,9 на 100 тыс. человеко-лет²⁸.

Из числа принимающих НПВС **1–5%** сталкиваются с нежелательными явлениями со стороны **почек**, вплоть до развития хронической и острой почечной недостаточности. Возможными механизмами служат почечный папиллярный некроз, нефротический синдром, задержка электролитов и жидкости в организме.

Учитывая, что ХТБ присущи длительные, многомесячные боли, нетрудно предположить, что купирование боли в течение продолжительного времени при помощи НПВС чревато опасными последствиями. Безусловно, есть ряд контрмер, препятствующих возникновению побочных эффектов. Две основные группы «препаратов прикрытия» — ингибиторы протонной помпы и блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, которые назначают до приёма НПВС.

К сожалению, увеличение количества препаратов, которые необходимо принимать пациенткам, ассоциировано со **снижением комплаентности**. Известно, что существует обратная зависимость между количеством принимаемых медикаментов и приверженностью лечению — если пациентка пьёт четыре таблетки в день вместо одной, это снижает вероятность соблюдения режима приёма вдвое²⁹.

Более того, в России практически все НПВС хотя формально и отнесены к рецептурным средствам, легко доступны «без документов». Это создаёт предпосылки для их бесконтрольного применения — пациентка с ХТБ может обратиться к акушеру-гинекологу уже после **длительного самолечения** с помощью НПВС. В этой ситуации следует обращать внимание на жалобы со стороны ЖКТ, не

Операция. Это решено?

Рассматривать оперативное лечение при ассоциированной с эндометриозом ХТБ необходимо, когда методы консервативной терапии **исчерпаны**, а эффект не достигнут или крайне незначителен.

При рассмотрении хирургического лечения (включая гистерэктомию) важно помнить об одном малоприятном обстоятельстве — у **20–28% пациенток** после хирургического лечения эндометриоза или аденомиоза болевой синдром **может сохраняться**. Как правило, такой исход связан с длительностью ХТБ — «чем дольше беспокоила, тем выше вероятность». Этот неприятный эффект неразрывно связан с механизмом центральной сенсibilизации.

При удалении эндометриоидных очагов в самом начале заболевания вероятность успешного хирургического лечения выше — **катастрофизация и запуск порочных кругов** патогенеза болевого синдрома ещё не произошли.

Важно понимать, что не все женщины могут согласиться на операцию, особенно если болевой синдром «терпимый»³⁰. Именно поэтому в первую очередь нужно рассматривать **консервативные методы лечения**, если у пациентки отсутствуют иные зафиксированные в клинических рекомендациях показания к оперативному вмешательству, а единственная жалоба — ХТБ.

списывая их на традиционный «хронический гастрит» и не игнорируя их. И главное — важно помнить, что НПВС лишь кратковременно купируют боль, практически не оказывая лечебного эффекта на само заболевание (эндометриоз).

Гормональная терапия

Из гормональных препаратов, рекомендованных к применению при ХТБ, ассоциированной с эндометриозом, хорошо себя зарекомендовали **гестагены**. Уже сегодня эта группа лекарственных средств «заняла» несколько ниш, в том числе в качестве пролонгированной терапии для предотвращения рецидивов эндометриоза после органосохраняющих операций. Согласно российским клиническим рекомендациям, гестагены отнесены к **первой линии терапии**¹.

Эксперты рекомендуют терапию гестагенами в **непрерывном режиме** для обеспечения атрофии железистого эпителия и децидуализации стромального компонента. Возможно применение препаратов этой группы и в **циклическом режиме** у пациенток с эндометриозом, **планирующих беременность**.

Диеногест (например, в составе препарата «Зафрилл») — гестаген, специально разработанный для ведения пациенток с эндометриозом. По химической структуре он — производное 19-нортестостерона, выступающее в роли **агониста прогестероновых рецепторов**, со слабой аффинностью в сравнении с эндогенным прогестероном и **антиандрогенным эффектом**.

При этом диеногесту присуще выраженное гестагенное влияние на эндометрий, поэтому он обеспечивает **антипролиферативный, иммунный и антиангиоген-**

ный эффекты в отношении эктопической ткани, воздействуя на многочисленные звенья патогенеза эндометриоза. Этот препарат снижает эндогенную продукцию эстрадиола, подавляя трофические влияния на эктопический и эутопический эндометрий. Пролонгированный приём препарата способствует формированию в организме умеренной гипоэстрогенной гормональной среды, что приводит к децидуализации в очагах³¹.

Диеногест имеет **хорошую доказательную базу** относительно как степени подавления симптомов эндометриоза, так и влияния на патогенетическую составляющую заболевания. В частности, этот препарат приводит к атрофическим изменениям эндометрия, сокращает васкуляризацию гетеротопий и напрямую влияет на процессы нейрогенеза (торможение роста нервных волокон), тем самым **снижая болевую афферентацию**. Недавно был обнаружен ещё один механизм воздействия на эндометриоз — активация **стресса в эндоплазматическом ретикулуме**. Это ведёт к снижению пролиферации и поддержке процессов апоптоза, что обеспечивает уменьшение размера гетеротопий.

Преимущества диеногеста сложно оспорить: препарат обеспечивает значимое **снижение болевого синдрома** при длительном применении в непрерывном режиме³². При ретроспективном анализе клинических исследований его назначение на протяжении до 65 нед было ассоциировано с благоприятным профилем безопасности и хорошей переносимостью³³.

В стандартной дозе 2 мг/сут диеногесту присуща низкая (**до 1%**) частота побочных эффектов. Наиболее значимые из них — прорывные маточные кровотечения. Об этой возможности пациенток следует обязательно предупреждать до начала терапии. Из более «мягких» нежелательных явлений стоит отметить головные боли, ощущение жара и снижение настроения.

Терапевтическая контрацепция

Ещё одна группа гормональных препаратов, назначаемая пациенткам с эндометриозом, — **КОК**. Российские клинические рекомендации 2020 года предписывают использовать КОК у пациенток с эндометриозом для контрацепции, в качестве **эмпирической терапии** и **профилактики** рецидивов заболевания после хирургического лечения¹. Для этих целей КОК одобрены и многочисленными мировыми гайдлайнами.

Механизмы, способствующие уменьшению ХТБ при приёме КОК:

- снижение плотности нервных волокон в гетеротопиях, что уменьшает болевую афферентацию;
- подавление овуляции со снижением выработки провоспалительных агентов;
- угнетение пролиферации эндометриоидной ткани.

В открытом сравнительном проспективном исследовании КОК показали неплохие результаты в отношении **профиля безопасности** и **аналгезирующего эффекта** при эндометриозе. Препараты этой группы не оказывают отрицательного влияния на фертильность. В частности, прекрасно себя показала комбинация 2 мг диеногеста и 30 мкг этинилэстрадиола (например, «Силует») — препарат продемонстрировал хорошие результаты относительно купирования болевого синдрома и **улучшения качества жизни** женщин с эндометриозом.

[При миалгии тазового дна миофасциальные структуры и реакции нервов на патологическое возбуждение не отвечают на гормональную терапию. Поэтому нужно отдельно обращать внимание на болезненность в этой области при обследовании женщин с эндометриозом и ХТБ.]

Не все КОК могут оказаться одинаково эффективными у пациенток с эндометриозом. Важно отметить, что входящий в состав препарата «Силует» диеногест, свойства которого были подробно описаны выше, препятствует возможным пролиферативным эффектам этинилэстрадиола. В этой ситуации **не происходит** возобновления роста эндометриoidных эксплантов и возникновения очагов заболевания *de novo*.

Трудности и перспективы

Новым по сравнению с Международным консенсусом 2013 года²⁴ в российских клинических рекомендациях¹ стало предложение по использованию **нейромодуляторов** у пациенток с эндометриозом при наличии **нейропатической боли** в качестве эмпирической медикаментозной терапии (без хирургической верификации диагноза) при отсутствии кистозных форм эндометриоза и других опухолей и опухолевидных образований гениталий.

К **препаратам второй линии** мировые эксперты относят агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) с терапией прикрытия add-back, внутриматочную гормональную левоноргестрел-рилизинг-систему и опиоидные анальгетические средства. Последним шагом в терапии ХТБ, ассоциированной с эндометриозом, рекомендуют **хирургическое лечение**.

Место таких методов ведения пациенток с ХТБ, как физио- и ботулинотерапия, имбилдинг и др., ещё предстоит установить. Отметим, что российские клинические рекомендации предусматривают консультацию врача-физиотерапевта для определения тактики восстановительного лечения пациенток с эндометриозом после операции¹.

Агонисты ГнРГ исторически служат «золотым стандартом» медикаментозной терапии эндометриоза, но выраженные **антиэстрогенные побочные эффекты** средств этой группы осложняют их назначение. Тем больший интерес представляет анализ эффективности и частоты нежелательных эффектов назначения диеногеста и агониста ГнРГ лейпрорелина ацетата (депо) при терапии рецидива ХТБ после хирургического лечения эндометриоза в течение 12 нед³⁴.

По оценкам с использованием визуальной аналоговой шкалы, снижение выраженности тазовой боли, боли в спине и диспареунии было значимым в обеих группах — при назначении как диеногеста ($28,7 \pm 5,3$; $19,0 \pm 4,3$ и $20,0 \pm 3,08$ мм соответственно), так и агониста ГнРГ ($26,2 \pm 3,01$; $19,5 \pm 3,01$ и $17,9 \pm 2,9$ мм соответственно).

Наиболее частым побочным эффектом от продолжительного приёма диеногеста было прорывное кровотечение. Впрочем, в группе получавших гестаген женщин ни одно нежелательное явление не спровоцировало прекращение лече-

ния. Это говорит о **высокой приверженности** пациенток терапии и **хорошей комплаентности**.

При назначении агониста ГнРГ была выше частота развития побочных эффектов, ассоциированных с **гипоэстрогенией**, — приливов и сухости влагалища. Поскольку при назначении препаратов этой группы повышена вероятность эстрогендефицита и снижения минеральной плотности костной ткани, их применение у молодых женщин весьма ограничено.

[Даже если очаги пролиферации эндометриоидной ткани нельзя полностью искоренить медикаментозными средствами, облегчение болевых ощущений и повышение качества жизни страдающих ХТБ женщин станут главным клиническим результатом.]



Отдельное направление в медицине, призванное улучшить качество жизни пациенток с хроническим болевым синдромом (англ. **pain management**), возникло относительно недавно. Согласно представлениям специалистов, пациенток нужно **учить воспринимать боль**, и с последней иногда можно даже «подружиться». Действительно, ментальный фактор очень важен: как отметили авторы обзора качества жизни пациенток с ХТБ и эндометриозом, «...женщин не покидало ощущение, что они не могут справиться с болью, делая их тем самым **несчастными**, подавленными, унылыми и вспыльчивыми. Они переживали в одиночестве вследствие **социальной изоляции** и не желали делиться своими переживаниями с окружающими, так как чувствовали, что их не всегда понимали».

ХТБ при эндометриозе — непростая **медико-социальная проблема**, и облегчение алгезии невозможно без активного участия акушеров-гинекологов. Даже если очаги пролиферации эндометриоидной ткани нельзя полностью искоренить медикаментозными средствами, **облегчение болевых ощущений и повышение качества жизни** женщин станут главным клиническим результатом.

Литература

1. Эндометриоз: Клинические рекомендации. — 2020. — URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#1/recomend/182>.
2. Cozzolino M., Coccia M.E., Lazzeri G. et al. Variables associated with endometriosis-related pain: A pilot study using a visual analogue scale // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* — 2019. — Vol. 41. — №3. — P. 170–175. [PMID: 30991431]
3. Latthe P., Latthe M., Say L. et al. WHO systematic review of prevalence of chronic pelvic pain: A neglected reproductive health morbidity // *BMC Public Health.* — 2006. — Vol. 6. — P. 177. [PMID: 16824213]
4. Endometriosis: Diagnosis and management NICE guideline [NG73]. — URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73>.
5. Siedentopf F., Weijenborg P., Engman M. et al. ISPOG European consensus statement — chronic pelvic pain in women: Short version // *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* — 2015. — Vol. 36. — №4. — P. 161–170. [PMID: 26514847]
6. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 1136 с.
7. Акушерство. Гинекология. Бесплодный брак. Клиническая фармакология / Под ред. В.Е. Радзинского, Р.Н. Аляутдина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 672 с.
8. Chronic pelvic pain: ACOG practice bulletin №218 / American college of obstetricians and gynecologists' committee on practice bulletins — gynecology // *Obstet. Gynecol.* — 2020. — Vol. 135. — №3. — P. e96–e109. [PMID: 32080051]
9. International statistical classification of diseases and related health problems. — 10th revision. — URL: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>.
10. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Костин И.Н. Хроническая тазовая боль в гинекологической практике // *Доктор.Ру.* — 2019. — №7 (162). — С. 30–35.
11. Артымук Н.В., Руднева О.Д. Тазовая веноконгестия как одна из ведущих причин хронической тазовой боли // *Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* — 2015. — №4 (27). — С. 42–49.
12. Гинекология: Национальное руководство / Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — С. 417–429.
13. Bourlev V., Moberg C., Ilyasova N. et al. Vasoactive intestinal peptide is upregulated in women with endometriosis and chronic pelvic pain // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2018. — Vol. 80. — №3. — P. e12857. [PMID: 29675846]
14. Aredo J.V., Heyrana K.J., Karp B.I. et al. Relating chronic pelvic pain and endometriosis to signs of sensitization and myofascial pain and dysfunction // *Semin. Reprod. Med.* — 2017. — Vol. 35. — №1. — P. 88–97. [28049214]
15. Oxford textbook of obstetrics and gynaecology / Eds. S. Arulkumaran, W. Ledger, L. Denny, S. Doumouchtsis. — Oxford, 2020. — 928 p.
16. Шварц П.Г., Горячев Ф.К., Гурьев М.Н. и др. Дифференциальный диагноз психосоматического компонента «синдром хронической тазовой боли» // *Справочник врача общей практики.* — 2013. — №5. — С. 12–21.
17. Culley L., Law C., Hudson N. et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: A critical narrative review // *Hum. Reprod. Update.* — 2013. — Vol. 19. — №6. — P. 625–639. [PMID: 23884896]
18. Оразов М.Р., Токтар Л.Р., Семёнов П.А. Тазовая боль и аденомиоз — опасный тандем // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* — 2020. — №19 (3). — С. 110–116.
19. Цхай В.Б. Аденомиоз. Контраверсии современности. Боли. Кровотечения. Бесплодие / Под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. — 208 с.
20. International pelvic pain society. Documents and forms: history and physical. — URL: https://www.pelvicpain.org/IPPS/Professional/Documents-Forms/IPPS/Content/Professional/Documents_and_Forms.aspx.
21. Оразов М.Р., Бикмаева Я.Р., Новгинов Д.С. и др. Современная концепция патогенеза синдрома хронической тазовой боли, индуцированной аденомиозом // *Вестник РУДН.* — 2016. — №2. — С. 127–132. — Серия: Медицина.
22. Maddern J., Grundy L., Castro J., Brierley S.M. Pain in endometriosis // *Front. Cell. Neurosci.* — 2020. — Vol. 14. — P. 590823. [PMID: 33132854]
23. Оразов М.Р., Токтар Л.Р. Патогенез аденомиоза как основа консервативной терапии // *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак.* — 2020. — №4 (69). — С. 42–47.
24. Johnson N.P., Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis // *World endometriosis society Montpellier consortium* // *Hum. Reprod.* — 2013. — Vol. 28. — №6. — P. 1552–1568 [PMID: 23528916]
25. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics / Eds. L. Brunton, R. Hilal-Dandan, B. Knollman. — 13th ed. — New York: McGraw-Hill education, 2017. — 1438 p.
26. Boltin D., Niv Y. Pharmacological and alimentary alteration of the gastric barrier // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 28. — №6. — P. 981–994. [PMID: 25439065]
27. Lanas A. Prevention and treatment of NSAID-induced gastroduodenal injury // *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 9. — №2. — P. 147–156. [PMID: 16539875]
28. Lanas A., Perez-Aisa M.A., Feu F. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — №8. — P. 1685–1693. [PMID: 16086703]
29. Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В., Иванова Г.Е. Проблемы приверженности лекарственной терапии в медицинской реабилитации // *Доктор.Ру.* — 2017. — №11 (140). — С. 19–26.
30. Бесплодие и эндометриоз. Версии и контраверсии / Под ред. В.Е. Радзинского, М.Р. Оразова. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2019. — 209 с.
31. Murji A., Biberoğlu K., Leng J. et al. Use of dienogest in endometriosis: A narrative literature review and expert commentary // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2020. — Vol. 36. — №5. — P. 895–907. [PMID: 32175777]
32. Cheong Y.C., Smotra G., Williams A.C. de C. Non-surgical interventions for the management of chronic pelvic pain // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2014. — Vol. 3. — Art. №CD008797. [PMID: 24595586]
33. Strowitzki T., Faustmann T., Gerlinger C. et al. Safety and tolerability of the European clinical study program // *Int. J. Womens Health.* — 2015. — Vol. 7. — P. 393–401. [PMID: 25926759]
34. Abdou A.M., Ammar I.M.M., Alnemr A.A.A., Abdelrhman A.A. Dienogest versus leuprolide acetate for recurrent pelvic pain following laparoscopic treatment of endometriosis // *J. Obstet. Gynaecol. India.* — 2018. — Vol. 68. — №4. — P. 306–313. [PMID: 30065547]

Научно-практическое издание

Оразов Мекан Рахимбердыевич, **Дьяконов** Сергей Александрович

РАЗДРАЖАЯ БОЛЕВЫЕ ТОЧКИ

Эндометриоз и болевой синдром

Информационный бюллетень

Под редакцией **В.Е. Радзинского**

Генеральный директор: Светлана Александровна Маклецова

Креативный директор: Виталий Кристал

Директор по развитию: Александр Васильевич Иванов

Заместители редакционного директора: Ольга Анатольевна Раевская,

Хильда Юрьевна Симоновская

Аппарат ответственного секретаря редакции: Мария Кириченко,

Надежда Васильева

Ответственные редакторы: Ольга Быкова, Сергей Дьяконов

Препресс-директор: Анастасия Пушкарь

Выпускающий редактор: Елена Давыдова

Вёрстка: Галина Калининна

Корректор: Елена Соседова

Художники: Вадим Ильин, Лина Тавдумадзе, Латип Латипов

Подписано в печать 09.12.2020. Бумага мелованная. Печать офсетная.

Формат 60×90/16. Усл. печ. л. 1. Тираж 15 500 экз.

Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели.

ООО «Медиабюро Статус презенс».

105082, Москва, Спартаковский пер., д. 2, стр. 1.

Бизнес-центр «Платформа», подъезд 9, этаж 3. Тел.: +7 (499) 346 3902.

E-mail: info@praesens.ru. Сайт: praesens.ru.

Группа ВКонтакте: vk.com/praesens.

Группа в Фейсбуке: facebook.com/stpraesens.

Профиль в Инстаграме: instagram.com/statuspraesens.

Отпечатано в типографии ООО «МИНИН».

603104, г. Нижний Новгород, ул. Красновзвёздная, д. 7а, оф. 3.



ЭНДОМЕТРИОЗ-
АССОЦИИРОВАННАЯ
ТАЗОВАЯ БОЛЬ

ДИСМЕНОРЕЯ
ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

ВЕРНИ
ЖИЗНИ
КРАСКИ

При длительной
терапии
эндометриоза:*

уменьшение
тазовой боли
и эндометриозных
очагов**

* Инструкция по медицинскому применению препарата
Зафрилл. Раздел: Способ применения и дозы
«Длительность приёма препарата — 6 мес.
Решение о дальнейшей терапии диеногестом
принимается врачом в зависимости от клинической
картины»

** Инструкция по медицинскому применению препарата
Зафрилл. Раздел: Фармакологические свойства

Реклама



ЛП-005969



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия

Зафрилл[®]
2 мг диеногест