



Ведение пациенток с генитальным эндометриозом: новые стратегии

Н.В. Ермолова¹✉, Ю.А. Петров¹, М.А. Левкович¹, А.В. Савченко², К.В. Слесарева¹

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Ростов-на-Дону

² ГБУ РО «Городская больница скорой медицинской помощи в г. Ростове-на-Дону»; Россия, г. Ростов-на-Дону

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: провести анализ современных подходов к диагностике и лечению генитального эндометриоза.

Основные положения. Эндометриоз — это одно из самых распространенных гинекологических заболеваний, поражающее прежде всего женщин репродуктивного возраста, основные проявления которого — хроническая тазовая боль и бесплодие. Постоянная снижающая качество жизни тазовая боль приводит к тому, что пациентки находятся в состоянии длительного стресса, и у них возникают расстройства поведения. Согласно последним мировым рекомендациям, медикаментозное лечение — первая линия терапии эндометриоза, если беременность не является приоритетной задачей на данном этапе. Существует множество визуализационных методов диагностики этого заболевания, однако до сих пор продолжается поиск неинвазивных маркеров эндометриоза, позволяющих достоверно подтвердить диагноз.

Заключение. Междисциплинарный подход и выбор адекватного лечения эндометриоза на каждом этапе жизни женщины могут ограничить ненужные хирургические вмешательства и лучше удовлетворять потребности пациенток.

Ключевые слова: эндометриоз, аденомиоз, хроническая тазовая боль, прогестины, диеногест, маркеры эндометриоза.

Для цитирования: Ермолова Н.В., Петров Ю.А., Левкович М.А., Савченко А.В., Слесарева К.В. Ведение пациенток с генитальным эндометриозом: новые стратегии. Доктор.Ру. 2023;22(5):89–94. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-89-94

Management of Patients with Genital Endometriosis: New Strategies

N.V. Ermolova¹✉, Yu.A. Petrov¹, M.A. Levkovich¹, A.V. Savchenko², K.V. Slesareva¹

¹ Rostov State Medical University; 29 Nahichevansky Ave., Rostov-on-Don, Russian Federation 344022

² City Emergency Hospital in Rostov-on-Don; 88/35 Bodraya Str., Rostov-on-Don, Russian Federation 344068

ABSTRACT

Aim: To analyze modern approaches to the diagnosis and treatment of genital endometriosis.

Key points. Endometriosis is one of the most common gynecological diseases, affecting mainly women of reproductive age, the main manifestations of which are chronic pelvic pain and infertility. Constant pelvic pain, which reduces the quality of life, leads to the fact that patients are in a state of prolonged stress, and they have behavioral disorders. According to the latest world recommendations, drug treatment is the first line of therapy for endometriosis, if pregnancy is not a priority at this stage. There are many imaging methods for diagnosing this disease, but the search for non-invasive markers of endometriosis that can reliably confirm the diagnosis is still ongoing.

Conclusion. An interdisciplinary approach and the choice of adequate treatment for endometriosis at each stage of a woman's life can limit unnecessary surgery and better meet the needs of patients.

Keywords: endometriosis, adenomyosis, chronic pelvic pain, progestins, dienogest, endometriosis markers.

For citation: Ermolova N.V., Petrov Yu.A., Levkovich M.A., Savchenko A.V., Slesareva K.V. Management of patients with genital endometriosis: new strategies. Doctor.Ru. 2023;22(5):89–94. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-5-89-94

Эндометриоз — хроническое гинекологическое заболевание, которое поражает до 10% женщин репродуктивного возраста, что составляет примерно 190 млн во всем мире [1]. Это распространенное эстроген-зависимое и прогестерон-резистентное воспалительное заболевание, при котором определяется эктопическое расположение эпителиальных и стромальных клеток за пределами полости матки [2]. В настоящее время отсутствуют возможности для полного излечения эндометриоза, а существующие данные о причинах прогрессирования и рецидивирования заболевания являются противоречивыми. Этиология эндометриоза неизвестна, патогенез сложен, поскольку механизмы его возникновения могут зависеть от анатомического расположения эндометриоидных поражений.

Цель обзора — проанализировать современные подходы к диагностике и лечению генитального эндометриоза.

Помимо принадлежности к определенному социальному классу и семейного анамнеза, к факторам, которые наиболее часто связывают с эндометриозом, причисляют ранний возраст менархе и длительные обильные менструации, что наряду с отсутствием родов приводит к увеличению числа менструальных кровотечений и теоретически повышает воздействие так называемой «ретроградной менструации» на тазовую брюшину.

К другим факторам риска относятся склонность к пигментным пятнам, подверженность воздействию солнечных лучей, повышенное потребление алкоголя, использование пероральных гормональных контрацептивов и влияние некоторых факторов окружающей среды, например полихлорированных бифенилов и диоксина. Все эти факторы свидетельствуют о потенциальной роли гормональной среды и воспаления в патогенезе эндометриоза [3].

✉ Ермолова Наталья Викторовна / Ermolova, N.V. — E-mail: rniip.ermolova@gmail.com



Наиболее частыми симптомами заболевания являются хроническая тазовая боль (ХТБ), дисменорея, обильное менструальное кровотечение и глубокая диспареуния. Многочисленные работы зарубежных ученых [4] продемонстрировали значительное негативное воздействие эндометриоза на качество жизни женщин и психосоциальное функционирование, что во многом связано с персистирующим и рецидивированием болевых симптомов.

Кроме боли, пациентки с эндометриозом часто предъявляют жалобы на слабость, повышенную утомляемость и подавленное настроение. Метаанализ результатов 24 исследований ($n = 99\ 614$) показал более высокие уровни депрессии у пациенток с эндометриозом, чем у женщин контрольных групп (стандартизированная средняя разница (SMD) = 0,22, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,12–0,32). У пациенток с эндометриозом и тазовой болью уровни депрессии были статистически значимо выше, чем у женщин без болевых симптомов (4 исследования: SMD = 1,01; 95% ДИ: 0,71–1,31) [4].

Почти 95% женщин с эндометриозом имеют другие проблемы со здоровьем, включая мигрень, депрессию, тревожные расстройства, синдром раздраженного кишечника (СРК), интерстициальный цистит/синдром раздраженного мочевого пузыря, синдром хронической усталости, фибромиалгию, миому матки и кисты яичника. Эндометриоз коррелирует с системной красной волчанкой, ревматоидным артритом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [5].

Ранее в зарубежных исследованиях обнаружена четкая взаимосвязь между эндометриозом и расстройством настроения [6, 7]. В основе частого сочетания боли и расстройств эмоций/настроения при эндометриозе лежит дисрегуляция взаимодействия между нервной и иммунной системами, включая нейровоспаление [8]. Чем выше уровни цитокинов (локальные в эндометрии и в системном кровотоке), тем интенсивнее болевые симптомы и проявления сниженного настроения/депрессии из-за поступления цитокиновых сигналов в центральной нервной системе (ЦНС). Два зарубежных метаанализа показали, что повышение в плазме уровней фактора некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкина 1 (ИЛ-1) и ИЛ-6, С-реактивного белка четко коррелирует с проявлениями депрессии [9, 10].

В других исследованиях обнаружена значительная распространенность СРК у пациенток с эндометриозом [11]. В основе патогенеза этих заболеваний лежат сходные иммунологические и воспалительные нарушения. Возможно, имеет место нарушение иннервации кишечника в результате персистирующего воспаления тазовой брюшины.

Распространенность СРК выше у женщин с эндометриозом, чем без него (отношение шансов (ОШ) = 5,32; 95% ДИ: 2,88–9,81). При проведении анализа данных у пациенток с эндометриозом без вовлечения кишечника в патологический процесс частота СРК все еще оставалась более высокой, чем у женщин без эндометриоза (ОШ = 6,54; 95% ДИ: 3,22–13,29) [12].

Боли, связанные с функцией кишечника, часто встречаются при эндометриозе и при этом носят более тяжелый характер. Пациентки с эндометриозом жалуются на дисхезию, запоры и/или диарею, особенно во время менструаций, в отсутствие видимых заболеваний кишечника, боли при мочеиспускании (дизурию), нерегулярные маточные кровотечения, тошноту или рвоту.

Определенную роль в коморбидности эндометриоза и СРК могут играть расстройства микробиома кишечника, связанные с характерным для эндометриоза хроническим воспалением. Если в дальнейшем будет подтверждена «биологическая» взаимосвязь между эндометриозом и воспалительными заболеваниями кишечника, возможно использование в лечении этого заболевания пробиотиков с целью быстрого восстановления нарушенного баланса населяющих кишечник микроорганизмов [13].

У худощавых женщин риск развития хирургически подтвержденного эндометриоза выше, чем у пациенток с ожирением, что несколько противоречит эстроген-зависимой теории возникновения заболевания. В австралийском исследовании показано, что у женщин, набравших массу после 18–23 лет, отмечался более низкий риск хирургически подтвержденного эндометриоза. У пациенток с исходно превышающей норму массой выше риск клинического подозрения на эндометриоз, чем у женщин со стабильной/нормальной массой без эндометриоза [14].

Снижение риска выявления эндометриоза на фоне использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК) может быть по крайней мере частично связано с отсрочкой хирургической постановки диагноза из-за временного подавления симптомов боли. Супрафизиологические концентрации эстрогена в составе КОК в менструальной фазе помогают сохранению клеток эндометрия, попадающих на брюшину малого таза во время ретроградных менструаций [15]. С. Charpon и соавт. (2011) показали повышение риска глубокого инфильтративного эндометриоза у женщин, получавших КОК ранее, как правило, для лечения первичной дисменореи. Эти данные свидетельствуют о том, что дополнительное воздействие эстрогена в составе КОК может способствовать развитию заболевания в более агрессивной форме [16].

Задержки с постановкой диагноза эндометриоза распространены и иногда составляют от 7 до 12 лет от первого появления симптомов до постановки хирургического диагноза и, как правило, бывают наиболее длительными у молодых женщин. Почти три четверти пациенток с эндометриозом сталкиваются с ошибочным диагнозом в ходе поиска надлежащей врачебной помощи [5]. Боль и бесплодие — две наиболее частые причины обращения за медицинской помощью при эндометриозе, причем подходы к лечению этих состояний могут различаться.

Анализ жалоб пациентки и традиционный гинекологический осмотр позволяют лишь предположить наличие эндометриоза. Трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) является ключевым методом при подозрении на эндометриоз, оно используется для выявления эндометриомы и глубокого эндометриоза с поражением кишечника, мочевого пузыря или мочеточника. В современной диагностике магнитно-резонансная томография (МРТ) и трансвагинальное УЗИ обладают одинаково высокой точностью в неинвазивной диагностике инфильтративного эндометриоза [17]¹.

Однако диагностика малых и умеренных форм перитонеального эндометриоза с помощью УЗИ практически невозможна, поскольку ни один визуализационный метод не способен обнаружить очаги эндометриоза на тазовой брюшине. При наилучшем применении современных методов визуализации специально обученными специалистами

¹ Эндометриоз. Клинические рекомендации. 2020. URL: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://perinatcentr.ru/files/kr10.pdf> (дата обращения — 11.07.2023).

в некоторых случаях можно предположить наличие перитонеальной формы заболевания.

Анализ результатов нового зарубежного исследования показал, что утолщение крестцово-маточных связок ($p < 0,05$) и увеличение содержания жира вокруг толстого кишечника ($p < 0,05$), по данным УЗИ, наиболее значимо коррелировали с обнаружением поверхностного эндометриоза в ходе последующей лапароскопии [18].

Поиск неинвазивных маркеров эндометриоза, которые позволили бы своевременно назначать лечение без хирургического вмешательства при отсутствии кистозных форм яичникового эндометриоза, пока не дал положительных результатов. В этом плане рассматривались и факторы роста, и цитокины, и различные биологически активные вещества. Недавно представлен объединенный показатель — соотношение числа тромбоцитов/лимфоцитов плюс уровень СА125, который был значимо выше у пациенток с эндометриозом, чем у женщин контрольной группы. Кроме того, этот объединенный биомаркер положительно коррелировал с тяжестью спаечного процесса в малом тазу, что раскрывает его потенциал в качестве возможного предиктора эндометриоза. Пороговое значение комбинированного маркера продемонстрировало чувствительность 83,4%, специфичность 95,8% [19].

Разработка малоинвазивных тестов/биомаркеров эндометриоза остается самой важной в списке приоритетов для улучшения постановки диагноза, ведения пациенток и прогнозирования (прогрессирования/регресса) заболевания на фоне лечения.

Нарушения в иммунной системе при эндометриозе являются одними из ключевых звеньев патогенеза и могут отражать хронический воспалительный ответ или аутоиммунную реакцию на присутствие эктопической эндометриальной ткани. Общие черты между эндометриозом и некоторыми аутоиммунными заболеваниями включают высокие уровни цитокинов, снижение апоптоза, нарушения активности Т-клеток и В-клеток, а также определенные изменения клеточного гомеостаза. Пациентки с эндометриозом подвержены повышенному риску ревматоидного артрита, согласно результатам общенационального популяционного когортного исследования, выполненного тайваньскими учеными. Риск этого заболевания, стратифицированный в зависимости от возраста, сопутствующих заболеваний, использования кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов, оказался выше, чем у пациенток без эндометриоза [20].

Макрофаги являются самыми распространенными иммунными клетками в эндометриомах и при этом дифференцированно распределяются в отдельных участках стенки кисты. Высокие концентрации провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ФНО- α , были найдены в кистозной жидкости и продуцировались макрофагами в ответ на стимуляцию гемоглобином. Не исключена возможная роль железа в повышении содержания реактивных молекул кислорода (оксидативный стресс). Непрерывное воздействие гемоглобина крови в эндометриоидных очагах/эндометриомах может провоцировать рост очагов эндометриоза, а также способствовать процессам малигнизации за счет привлечения макрофагов в эти области.

Известно, что ИЛ-6 — стимулирующий фактор роста не только для эндометриоидных стромальных клеток, но и для светлоклеточной карциномы, наиболее распростра-

ненного гистологического подтипа рака яичника, связанного с эндометриозом [21].

Эндометриомы — это достаточно частая форма эндометриоза (17–44% от всех случаев заболевания). В соответствии с рекомендациями, выбор в пользу хирургического лечения необходимо делать при эндометриомах размером более 3 см [22]. Однако частота рецидива эндометриомы в течение 2–5 лет после хирургического лечения составляет, по разным данным, от 12 до 30% и является наиболее высокой у молодых женщин [23]. Согласно текущим рекомендациям, после удаления эндометриомы должно назначаться длительное противорецидивное лечение [24].

В последние годы возросла озабоченность врачей и пациенток относительно возможного повышения риска онкологических заболеваний при эндометриозе, в особенности рака яичника. С биологической точки зрения вероятно, что эндометриоз может способствовать малигнизации вследствие хронического оксидативного стресса, воспаления, влияния локальной гиперэстрогении или комбинации этих факторов. Злокачественная трансформация эндометриоза — редкое событие (0,7–2,5%), однако у женщин с эндометриозом распространенность эндометриоидного и светлоклеточного рака яичников в 2–3 раза выше, чем в общей популяции [25].

Полагают, что, если эндометриоз диагностируется в более молодом возрасте и протекает длительно, создается длительное «окно для малигнизации» [26].

Аденомиоз (эндометриоз матки) — доброкачественное заболевание, при котором эндометриальные железы и строма обнаруживаются в пределах миометрия за счет инвазии базального эндометрия. В настоящее время имеется новая концепция патогенеза эндометриоза, которая рассматривает два его подтипа в зависимости от вовлечения в патологический процесс слоев миометрия: 1) внутренний/средний слой миометрия в результате непосредственной инвазии базального слоя эндометрия; 2) внешний слой миометрия, когда заболевание можно рассматривать как разновидность глубокого инфильтративного эндометриоза [27].

Многие годы диагноз аденомиоза устанавливается на основании гистологического исследования биоптатов матки, как правило, у пациенток в возрасте более 40 лет, подвергшихся гистерэктомии вследствие тяжелых аномальных маточных кровотечений (АМК) и тазовой боли. В настоящее время в большинстве случаев аденомиоз может быть диагностирован с помощью неинвазивных визуализационных методов: трансвагинального УЗИ и/или МРТ [28]. Если УЗИ не поможет поставить окончательный диагноз, то следует применить МРТ как метод диагностики второй линии [29]. Это существенно изменило эпидемиологический «сценарий», демонстрирующий растущее число женщин репродуктивного возраста, нуждающихся в эффективном долгосрочном консервативном лечении аденомиоза, позволяющем избежать гистерэктомии и, по возможности, сохранить фертильность.

Долгое время лапароскопическая визуализация очагов эндометриоза с гистологическим подтверждением была «золотым стандартом» для постановки окончательного диагноза. В настоящее время эта позиция пересмотрена как в российском, так и в международных медицинских сообществах в пользу возможности эмпирической терапии заболевания без гистологического подтверждения диагноза. Обязательному оперативному лечению должны подвергаться первичные эндометриоидные кисты².

² Эндометриоз. Клинические рекомендации. 2020...

Высокий риск повторной операции наряду с неопределенностью исходов и возможным появлением рецидива боли и новых очагов эндометриоза позволяют отнести его к наиболее тяжелым гинекологическим заболеваниям. Результаты крупного исследования показали, что 62% женщин с эндометриозом перенесли повторную операцию в среднем менее чем через 2 года [30].

При эндометриозе доступны различные методы лечения, как хирургические, так и медикаментозные. Цель хирургического лечения состоит в том, чтобы удалить все видимые очаги заболевания. Медикаментозное лечение приводит к регрессу эндометриозных поражений, создавая состояние гипоэстрогении или доминирования прогестагенного влияния [31]. В отдельных случаях медикаментозная терапия позволяет отложить хирургическое лечение эндометриоза или даже избежать его, поэтому, если нет показаний для экстренного хирургического вмешательства (сильной боли, образований в малом тазу и др.), оно может не использоваться до тех пор, пока пациентке не будет нужна реализация репродуктивной функции.

Монотерапия прогестинами одобрена для лечения эндометриоза многими гинекологическими сообществами, может проводиться длительно в любом возрасте, не повышает риск тромбоза, обладает антиовуляторным эффектом и вызывает аменорею, а значит, снижает возможность ретроградной менструации — ключевого звена патогенеза заболевания [32–34].

Доказано, что прогестины при ежедневном приеме в достаточной дозе оказывают мощное противовоспалительное действие и эффективны против тазовой боли, связанной с эндометриозом, во многом благодаря иммуномодулирующему эффекту [35]. В отличие от эстрогенов, обладающих иммуностимулирующим влиянием, прогестерон и синтетические прогестины характеризуются иммуносупрессивным действием [36–38]. Диеногест (2 мг/сут) способствует ослаблению экспрессии медиаторов воспаления, включая ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8 [39]. Ингибирование в клетках эндометрия экспрессии медиатора хронического воспаления при эндометриозе — Toll-подобного рецептора 4 — представляет еще одно важное звено реализации противовоспалительного эффекта диеногеста [40]. Кроме того, диеногест оказывает комплексное ингибирующее влияние на синтез и активность мощного медиатора воспаления простагландина E2 [41].

Своевременное лечение диеногестом в дозе 2 мг/сут, благодаря его выраженному локальному противовоспалитель-

ному/иммуномодулирующему эффекту, приводит к ингибированию персистирующего цитокинового сигнала, поступающего в ЦНС, что служит профилактикой развития не только ХТБ, но и характерных для болевого синдрома эмоциональных/поведенческих расстройств. Назначение диеногеста в дозе 2 мг в течение года после хирургического лечения в разных исследованиях способствовало значимому снижению частоты рецидива эндометриоза и эндометриоз-ассоциированной боли, также наблюдалось уменьшение размеров рецидивирующей опухоли [42–44].

Интересно, что, обладая мощным антипролиферативным эффектом, диеногест теоретически может снижать риск малигнизации эндометриоза. К возможным механизмам уменьшения риска связанного с эндометриозом рака яичника под влиянием диеногеста отнесены ингибирование овуляции, мощный прогестагенный эффект, подавление воспаления и неоангиогенеза, а также усиление процессов апоптоза [45].

Внутриматочная система с левоноргестрелом (ЛНГ-ВМС) может применяться с целью купирования АМК и уменьшения объема матки при длительном лечении аденомиоза [46, 47]. При использовании диеногеста и ЛНГ-ВМС продемонстрировано сходное снижение показателей боли по визуальной аналоговой шкале, однако диеногест дает более стабильный контроль боли после 3 месяцев терапии. Лечение ЛНГ-ВМС было более эффективным в отношении снижения объема матки у пациенток с аденомиозом [48].

В настоящее время изучается возможность применения для лечения эндометриоза таких препаратов, как селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, ингибиторы ароматазы, вальпроевая кислота, а также антитромбоцитарной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндометриоз — доброкачественное заболевание, характеризующееся пролиферацией и васкуляризацией эктопически расположенной эндометриальной ткани в комплексе с нейровоспалительным ответом [49]. В последнее время изменились подходы к ведению пациенток с генитальным эндометриозом в сторону минимизации диагностических и визуализационных тестов и переходом к терапевтической модели ведения пациенток. Междисциплинарный подход и выбор адекватного лечения эндометриоза на каждом этапе жизни женщины могут ограничить ненужные хирургические вмешательства и лучше удовлетворять потребности пациенток.

Вклад авторов / Contributions

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Ермолова Н.В. — написание текста, обзор публикаций по теме статьи, утверждение рукописи для публикации; Петров Ю.А., Левкович М.А. — разработка концепции обзора, научное редактирование; Савченко А.В., Слесарева К.В. — научное редактирование.

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication. Special contribution: Ermolova, N.V. — writing text, review of publications on the topic of the article, manuscript approval for publication; Petrov, Yu.A., Levkovich, M.A. — review concept development, scientific editing; Savchenko, A.V., Slesareva, K.V. — scientific editing.

Конфликт интересов / Disclosure

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interests.

Об авторах / About the authors

Ермолова Наталья Викторовна / Ermolova, N.V. — д. м. н., доцент, начальник акушерско-гинекологического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. eLIBRARY.RU SPIN: 1130-1167. <http://orcid.org/0000-0002-6537-3436>. E-mail: niiar.ermolova@gmail.com

Петров Юрий Алексеевич / Petrov, Yu.A. — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. eLIBRARY.RU SPIN: 1582-0468. <http://orcid.org/0000-0002-2348-8809>. E-mail: mr.doctorpetrov@mail.ru


Левкович Марина Аркадьевна / Levkovich, M.A. — д. м. н., доцент, ведущий научный сотрудник отдела аллергии и аутоиммунных заболеваний Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. eLIBRARY.RU SPIN: 2964-0480. <http://orcid.org/0000-0001-8047-7148>. E-mail: xlma@mail.ru

Савченко Анастасия Викторовна / Savchenko, A.V. — врач — акушер-гинеколог ГБУ РО «ГБСМП в г. Ростове-на-Дону». 344068, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, д. 88/35. E-mail: savnas2014@yandex.ru

Слесарева Кристина Витальевна / Slesareva, K.V. — к. м. н., врач — акушер-гинеколог отделения гинекологии Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: slesareva.rniap@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zondervan K.T., Becker C.M., Missmer S.A. Endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(13):1244–56. DOI: 10.1056/NEJMra1810764
- Hill C.J., Fakhreldin M., Maclean A., Dobson L. et al. Endometriosis and fallopian tubes: theories of origin and clinical implications. *J. Clin. Med.* 2020;9(6):1905. DOI: 10.3390/jcm9061905
- Parazzini F., Esposito G., Tozzi L., Noli S. 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
- Gambadauro P., Carli V., Hadlaczy G. Depressive symptoms among women with endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019;220(3):230–41. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.11.123
- As-Sanie S., Black R., Giudice L.C., Gray Valbrun T. et al. Assessing research gaps and unmet needs in endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2019;221(2):86–94. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.02.033
- Škegro B., Bjedov S., Mikuš M., Mustač F. et al. Endometriosis, pain and mental health. *Psychiatr. Danub.* 2021;33(suppl.4):632–6.
- Casalechi M., Vieira-Lopes M., Quessada M.P., Arão T.C. et al. Endometriosis and related pelvic pain: association with stress, anxiety and depressive symptoms. *Minerva Obstet Gynecol.* 2021;73(3):283–9. DOI: 10.23736/S2724-606X.21.04704-3
- Walker A.K., Kavelaars A., Heijnen C.J., Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacol. Rev.* 2013;66(1):80–101. DOI: 10.1124/pr.113.008144
- Harsanyi S., Kupcova I., Danisovic L., Klein M. Selected biomarkers of depression: what are the effects of cytokines and inflammation? *Int. J. Mol. Sci.* 2022;24(1):578. DOI: 10.3390/ijms24010578
- Howren M.B., Lamkin D.M., Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom. Med.* 2009;71(2):171–86. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181907c1b
- Nabi M.Y., Nauhria S., Reel M., Londono S. et al. Endometriosis and irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analyses. *Front. Med. (Lausanne)*. 2022;9:914356. DOI: 10.3389/fmed.2022.914356
- Schomacker M.L., Hansen K.E., Ramlau-Hansen C.H., Forman A. Is endometriosis associated with irritable bowel syndrome? A cross-sectional study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018;231:65–9. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.10.023
- Baker J.M., Al-Nakkash L., Herbst-Kralovetz M.M. Estrogen-gut microbiome axis: physiological and clinical implications. *Maturitas.* 2017;103:45–53. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.06.025
- Rowlands I.J., Hockey R., Abbott J.A., Montgomery G.W. et al. Body mass index and the diagnosis of endometriosis: findings from a national data linkage cohort study. *Obes. Res. Clin. Pract.* 2022;16(3):235–41. DOI: 10.1016/j.orcp.2022.04.002
- Vercellini P., Eskenazi B., Consonni D., Somigliana E. et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2011;17(2):159–70. DOI: 10.1093/humupd/dmq042
- Chapron C., Souza C., Borghese B., Lafay-Pillet M.C. et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum. Reprod.* 2011;26(8):2028–35. DOI: 10.1093/humrep/der156
- Moura A.P.C., Ribeiro H.S.A.A., Bernardo W.M., Simões R. et al. Accuracy of transvaginal sonography versus magnetic resonance imaging in the diagnosis of rectosigmoid endometriosis: systematic review and meta-analysis [published correction appears in *PLoS One.* 2019;14(8):e0221499]. *PLoS One.* 2019;14(4):e0214842. DOI: 10.1371/journal.pone.0214842
- Chowdry P., Stone K., Ma T., Readman E. et al. Multicentre retrospective study to assess diagnostic accuracy of ultrasound for superficial endometriosis — are we any closer? *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2019;59(2):279–84. DOI: 10.1111/ajo.12911
- Guo C., Zhang C. Platelet-to-lymphocyte ratio and CA125 level as a combined biomarker for diagnosing endometriosis and predicting pelvic adhesion severity. *Front. Oncol.* 2022;12:896152. DOI: 10.3389/fonc.2022.896152
- Xue Y.H., You L.T., Ting H.F., Chen Y.W. et al. Increased risk of rheumatoid arthritis among patients with endometriosis: a nationwide population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(7):3326–33. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa784
- Kusunoki M., Fujiwara Y., Komohara Y., Imamura Y. et al. Hemoglobin-induced continuous activation of macrophages in endometriotic cysts: a potential mechanism of endometriosis development and carcinogenesis. *Med. Mol. Morphol.* 2021;54(2):122–32. DOI: 10.1007/s00795-020-00272-4
- Chapron C., Marcellin L., Borghese B., Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019;15(11):666–82. DOI: 10.1038/s41574-019-0245-z
- Kitajima M., Khan K.N., Harada A., Taniguchi K. et al. Association between ovarian endometrioma and ovarian reserve. *Front. Biosci. (Elite Ed)*. 2018;10(1):92–102. DOI: 10.2741/e810
- Muzii L., Galati G., Di Tucci C., Di Felicianantonio M. et al. Medical treatment of ovarian endometriomas: a prospective evaluation of the effect of dienogest on ovarian reserve, cyst diameter, and associated pain. *Gynecol. Endocrinol.* 2020;36(1):81–3. DOI: 10.1080/09513590.2019.1640199
- Králičková M., Laganà A.S., Ghezzi F., Vetvicka V. Endometriosis and risk of ovarian cancer: what do we know? *Arch. Gynecol. Obstet.* 2020;301(1):1–10. DOI: 10.1007/s00404-019-05358-8
- Pejovic T., Thisted S., White M., Nezhat F.R. Endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer (EAOC). *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020;1242:73–87. DOI: 10.1007/978-3-030-38474-6_5
- Khan K.N., Fujishita A., Koshiba A., Kuroboshi H. et al. Biological differences between intrinsic and extrinsic adenomyosis with coexisting deep infiltrating endometriosis. *Reprod. Biomed. Online.* 2019;39(2):343–53. DOI: 10.1016/j.rbmo.2019.03.210
- Chapron C., Vannuccini S., Santulli P., Abrão M.S. et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Hum. Reprod. Update.* 2020;26(3):392–411. DOI: 10.1093/humupd/dmz049
- Tellum T., Nygaard S., Lieng M. Noninvasive diagnosis of adenomyosis: a structured review and meta-analysis of diagnostic accuracy in imaging. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2020;27(2):408–18.e3. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.11.001
- Saraswat L., Ayansina D., Cooper K.G., Bhattacharya S. et al. Impact of endometriosis on risk of further gynaecological surgery and cancer: a national cohort study. *BJOG.* 2018;125(1):64–72. DOI: 10.1111/1471-0528.14793
- Edi R., Cheng T. Endometriosis: evaluation and treatment. *Am. Fam. Physician.* 2022;106(4):397–404.
- Vercellini P., Buggio L., Frattaruolo M.P., Borghi A. et al. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018;51:68–91. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015

33. Piacenti I., Viscardi M.F., Masciullo L., Sangiuliano C. et al. Dienogest versus continuous oral levonorgestrel/EE in patients with endometriosis: what's the best choice? *Gynecol. Endocrinol.* 2021;37(5):471–5. DOI: 10.1080/09513590.2021.1892632
34. Casper R.F. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil. Steril.* 2017;107(3):533–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.003
35. Murji A., Biberoğlu K., Leng J., Mueller M.D. et al. Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary. *Curr. Med. Res. Opin.* 2020;36(5):895–907. DOI: 10.1080/03007995.2020.1744120
36. Hughes G.C., Choubey D. Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014;10(12):740–51. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.144
37. Collins M.K., McCutcheon C.R., Petroff M.G. Impact of estrogen and progesterone on immune cells and host-pathogen interactions in the lower female reproductive tract. *J. Immunol.* 2022;209(8):1437–49. DOI: 10.4049/jimmunol.2200454
38. Moulton V.R. Sex hormones in acquired immunity and autoimmune disease. *Front. Immunol.* 2018;9:2279. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02279
39. Liu Y., Wang J., Zhang X. An update on the multifaceted role of NF-kappa B in endometriosis. *Int. J. Biol. Sci.* 2022;18(11):4400–13. DOI: 10.7150/ijbs.72707
40. Mita S., Shimizu Y., Notsu T., Imada K. 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(6):1485–9.e4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.040
41. Arosh J.A., Sivakumar K.K., Lee J., Banu S.K. Effects of selective inhibition of prostaglandin E2 receptors EP2 and EP4 on the miRNA profile in endometriosis. *Mol. Cell Endocrinol.* 2022;558:111728. DOI: 10.1016/j.mce.2022.111728
42. Koshiba A., Mori T., Okimura H., Akiyama K. et al. Dienogest therapy during the early stages of recurrence of endometrioma might be an alternative therapeutic option to avoid repeat surgeries. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2018;44(10):1970–6. DOI: 10.1111/jog.13725
43. Lee J.H., Song J.Y., Yi K.W., Lee S.R. et al. Effectiveness of dienogest for treatment of recurrent endometriosis: multicenter data. *Reprod. Sci.* 2018;25(10):1515–22. DOI: 10.1177/1933719118779733
44. Vignali M., Belloni G.M., Pietropaolo G., Barbasetti Di Prun A. et al. Effect of dienogest therapy on the size of the endometrioma. *Gynecol. Endocrinol.* 2020;36(8):723–7. DOI: 10.1080/09513590.2020.1725965
45. Del Pup L., Berretta M. As dienogest effectively suppress could it also reduce endometriosis associated ovarian cancers? A further motivation for long-term medical treatment. *World Cancer Res. J.* 2015;2(2):e526.
46. Vannuccini S., Luisi S., Tosti C., Sorbi F. et al. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertil. Steril.* 2018;109(3):398–405. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.013
47. Ota I., Taniguchi F., Ota Y., Nagata H. et al. A controlled clinical trial comparing potent progestins, LNG-IUS and dienogest, for the treatment of women with adenomyosis. *Reprod. Med. Biol.* 2021;20(4):427–34. DOI: 10.1002/rmb2.12408
48. Yang S., Liu Y., Wen J., Sun Y. et al. Clinical efficacy of dienogest versus levonorgestrel-releasing intrauterine system for adenomyosis. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 2022;2022:1995472. DOI: 10.1155/2022/1995472
49. Green I.C., Burnett T., Famuyide A. Persistent pelvic pain in patients with endometriosis. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2022;65(4):775–85. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000712 

Поступила / Received: 27.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 14.04.2023