

Особенности клинической картины и выраженности болевого синдрома у девочек с генитальным эндометриозом на фоне консервативной терапии заболевания в подростковом возрасте

Е.П. Хашченко^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3195-307X>, khashchenko_elena@mail.ru

М.Ю. Пустынникова², <https://orcid.org/0000-0002-8014-114X>, m.pustynnikova@inbox.ru

С.О. Кюрдзиди³, <https://orcid.org/0000-0002-6316-1325>, dr.kyurdzidis@gmail.com

Е.В. Уварова^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>, elena-uvarova@yandex.ru

И.А. Сальникова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6997-643X>, i_salnikova@oparina4.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119234, Россия, Москва, ул. Колмогорова, д. 1

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Эндометриоз характеризуется хроническим течением и значимо влияет на качество жизни молодых пациенток.

Цель. Изучить особенности клинической картины и болевого синдрома у девочек-подростков с генитальным эндометриозом на фоне терапии в течение 1 года.

Материалы и методы. В проспективное продольное исследование включены 32 девочки (14–17 лет) с подтвержденным диагнозом генитального эндометриоза. Проведена оценка клинической картины и выраженности болевого синдрома на фоне консервативной терапии препаратом НПВС (напроксен) с целью купирования дисменореи и гестагеном (диеногест) в течение 1 года.

Результаты. Основной жалобой девочек с эндометриозом являлась боль, появляющаяся у большинства накануне менструации или в середине цикла с менархе (64%) или усилившаяся через 1–1,5 года после менархе (23%) до значений очень интенсивной боли по ВАШ (8,3 ± 1,6 балла) тянущего (44%) или схваткообразного (25%) характера. Треть подростков отмечали ежедневную боль (24%), большинство (75%) – жалобы на ограничение повседневной активности и работоспособности, гастроинтестинальные симптомы (44%) и дизурию (22%). Через 1 год на фоне лечения гестагенами и НПВС у пациенток значимо снизилась выраженность боли в дни менструации ($p < 0,001$), а также вне менструации ($p < 0,001$), частота ограничения повседневной активности ($p < 0,001$), слабости, снижения работоспособности в дни менструации ($p < 0,001$), гастроинтестинальных симптомов ($p < 0,001$) и нарушения мочеиспускания ($p < 0,001$), а также необходимость в обязательном приеме обезболивающих препаратов ($p < 0,001$).

Заключение. На фоне консервативной терапии эндометриоза у пациенток подросткового возраста в течение 1 года отмечено значимое снижение болевого синдрома и клинических проявлений дисменореи на фоне улучшения качества жизни. В изучаемой группе не было отмечено усиления или учащения приступов головной боли, а также значимого изменения ИМТ, что говорит о хорошей переносимости и способствует приверженности к лечению молодых пациенток.

Ключевые слова: аденомиоз, психоэмоциональный статус, дисменорея, болевой синдром, диеногест, нестероидный противовоспалительный препарат, напроксен

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания Министерства здравоохранения «Роль нарушений энергетического метаболизма и иммунной защиты в развитии разных форм эндометриоза, разработке персонализированной терапии и прогнозе ее эффективности в раннем репродуктивном периоде (с менархе до 18 лет)» 18-A21.

Для цитирования: Хашченко Е.П., Пустынникова М.Ю., Кюрдзиди С.О., Уварова Е.В., Сальникова И.А. Особенности клинической картины и выраженности болевого синдрома у девочек с генитальным эндометриозом на фоне консервативной терапии заболевания в подростковом возрасте. *Медицинский совет.* 2022;16(23):236–246. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-236-246>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of the clinical picture and severity of pain syndrome in girls with genital endometriosis on the background of conservative therapy of the disease in adolescence

Elena P. Khashchenko^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3195-307X>, khashchenko_elena@mail.ru

Margarita Yu. Pustynnikova², <https://orcid.org/0000-0002-8014-114X>, m.pustynnikova@inbox.ru

Stanislav O. Kyurdzidi³, <https://orcid.org/0000-0002-6316-1325>, dr.kyurdzidis@gmail.com

Elena V. Uvarova^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>, elena-uvarova@yandex.ru

Irina A. Salnikova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6997-643X>, i_salnikova@oparina4.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Lomonosov Moscow State University; 1, Kolmogorov St., Moscow, 119234, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Endometriosis is characterised by a chronic course and significantly affects the quality of life of young patients.

Aim. To study the features of the clinical picture and pain syndrome in adolescent girls with genital endometriosis against the background of 1 year of therapy.

Materials and methods. A prospective longitudinal study included 32 girls (14–17 years old) with a confirmed diagnosis of genital endometriosis. The clinical picture and severity of pain syndrome were assessed against the background of conservative therapy with NSAID (naproxen) to relieve dysmenorrhea and gestagen (dienogest) for 1 year.

Results. The main complaint of girls with endometriosis was pain, which appeared on the day before menstruation or in the middle of the cycle since menarche (64%) or increased in 1–1.5 years after menarche (23%) to very intense pain (8.3 ± 1.6 V scale) of a tensive (44%) or clutching (25%) nature. One third of adolescents reported daily pain (24%), the majority (75%) complained of restricted daily activity and performance, gastrointestinal symptoms (44%) and dysuria (22%). After 1 year of treatment with gestagens and NSAIDs patients had a significant decrease in pain on the days of menstruation ($p < 0.001$), as well as outside menstruation ($p < 0.001$), frequency of restriction of daily activities ($p < 0.001$), weakness, lowered working capacity on menstrual days ($p < 0.001$), gastrointestinal symptoms ($p < 0.001$) and urinary disorders ($p < 0.001$) and the need for mandatory pain medication ($p < 0.001$).

Conclusion. A significant reduction in pain syndrome and clinical manifestations of dysmenorrhea against the background of an improved quality of life was observed in the adolescent patients during 1 year of conservative endometriosis therapy. No intensification or increase in the frequency of headache attacks or significant changes in BMI were observed in the study group, which is indicative of good tolerance and contributes to treatment adherence in young female patients.

Keywords: adenomyosis, psychoemotional status, dysmenorrhoea, pain syndrome, dienogest, non-steroidal anti-inflammatory drug, naproxen

Acknowledgments. The work was supported by the state task of the Ministry of Health “The role of disorders of energy metabolism and immune defense in the development of various forms of endometriosis, the development of personalized therapy and the prediction of its effectiveness in the early reproductive period (from menarche to 18 years)” 18-A21.

For citation: Khashchenko E.P., Pustynnikova M.Yu., Kyurdzidi S.O., Uvarov E.V., Salnikova S.A. Features of the clinical picture and severity of pain syndrome in girls with genital endometriosis on the background of conservative therapy of the disease in adolescence. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):236–246. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-236-246>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Среди соматических заболеваний, сопровождаемых психическими нарушениями, патология репродуктивной системы занимает значимые позиции [1, 2]. Сочетание двух патологий – гинекологической и психической – ухудшает клинический и социальный прогноз каждой из них [3]. По существующим представлениям эндометриоз является самым частым и тяжелым гинекологическим недугом у женщин репродуктивного возраста, отрицательно сказывающимся на психическом и физическом состоянии и качестве жизни.

Основным проявлением эндометриоза является синдром хронической тазовой боли. Боль затрагивает различные области тела и возникает при различных видах деятельности: ходьбе, дефекации, половом акте [4, 5]. По некоторым данным, неблагоприятное влияние эндометриоза на качество жизни и психическое здоровье пациенток более выражено, чем при других гинекологических заболеваниях. Исследования показывают, что из-за боли ухудшение качества жизни при эндометриозе можно сравнить с таковым при раке [6].

Проблема боли приводит не только к физическим страданиям, но и к психологической нагрузке. Проведенные исследования показывают, что женщины с эндометриозом страдают от гипералгезии (повышенной чувствительности к боли) и аллодинии (боль как реакция на раздражители, которые у здоровых людей ее не вызывают) [7].

При хроническом болевом синдроме наиболее часто встречающимися психическими нарушениями являются аффективные расстройства различной степени выраженности. Считается, что синдром хронической тазовой боли и депрессия имеют общий патогенетический механизм развития. Было показано, что длительно существующий болевой синдром при эндометриозе является фактором риска возникновения вторичных психических расстройств, при этом тревога и депрессия усугубляют субъективное ощущение боли [1, 8]. Отечественные исследования подтверждают высокий уровень невротизации, ипохондрическое состояние, эмоциональную лабильность у женщин с эндометриозом [9].

Известно, что наиболее часто клинические симптомы эндометриоза развиваются с подросткового возраста,

однако в некоторых исследованиях описаны случаи эндометриоза, возникающие задолго до менархе [10]. Популяционные исследования распространенности хронической тазовой боли среди подростков единичны [11], однако показано, что эндометриоз является частой причиной дисменореи и хронической тазовой боли у подростков [12]. Среди подростков, перенесших лапароскопию для определения этиологии тазовой боли, эндометриоз был обнаружен в 60% всех случаев и у 75% подростков с резистентной к медикаментозному лечению дисменореей [13]. Боль, связанная с эндометриозом у подростков, включает дисменорею, нециклическую боль, боль, связанную с дефекацией и мочеиспусканием, и диспареунию у сексуально активных девочек подросткового возраста [14]. При этом в литературе практически отсутствуют работы по изучению психоэмоционального статуса девочек подросткового возраста с генитальным эндометриозом [15].

Патогенетические механизмы развития заболевания остаются не до конца изученными и представляют собой комплекс множества процессов. Несомненно, одно из центральных звеньев патогенеза эндометриоза занимает воспаление. Нет единого мнения, является ли воспаление частью процесса, провоцирующего заболевание, или фактором, который играет роль в хронизации заболевания [16].

Известно, что эстрадиол увеличивает выработку простагландина E2 по механизму прямой связи, активируя циклооксигеназу (ЦОГ) 2 в эндотелиальных клетках матки, активируя воспаление и участвуя в формировании боли [17]. Во многих исследованиях было показано повышение концентраций интерлейкина (IL) 1 β , IL-6, IL-8, фактора некроза опухоли α (TNF- α), CCL2, CCL5 (хемокиновые лиганды) и VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) у пациенток с эндометриозом. Провоспалительные цитокины активируют транскрипционный фактор NF- κ B, который усиливает воспалительную реакцию и противодействует противовоспалительным эффектам прогестерона [18]. В связи с центральной ролью простагландинов в клинической картине заболевания нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) остаются первой линией терапии боли, связанной с эндометриозом.

Известно, что у пациенток с эндометриозом наблюдаются aberrации в распределении иммунных клеток, и хотя общее количество лимфоцитов в кровотоке остается неизменным, количество лимфоцитов в перитонеальной жидкости увеличивается [19]. Концентрация перитонеальных макрофагов также увеличивается, и в связи с изменением поляризации из провоспалительного в противовоспалительный фенотип они парадоксальным образом стимулируют эндометриозные поражения за счет активации нейро- и ангиогенеза, улучшая трофику и питание гетеротопий [20]. Кроме того, устойчивость эндометриозных гетеротопий может повышаться за счет снижения цитотоксичности естественных киллеров (NK-клетки) [21].

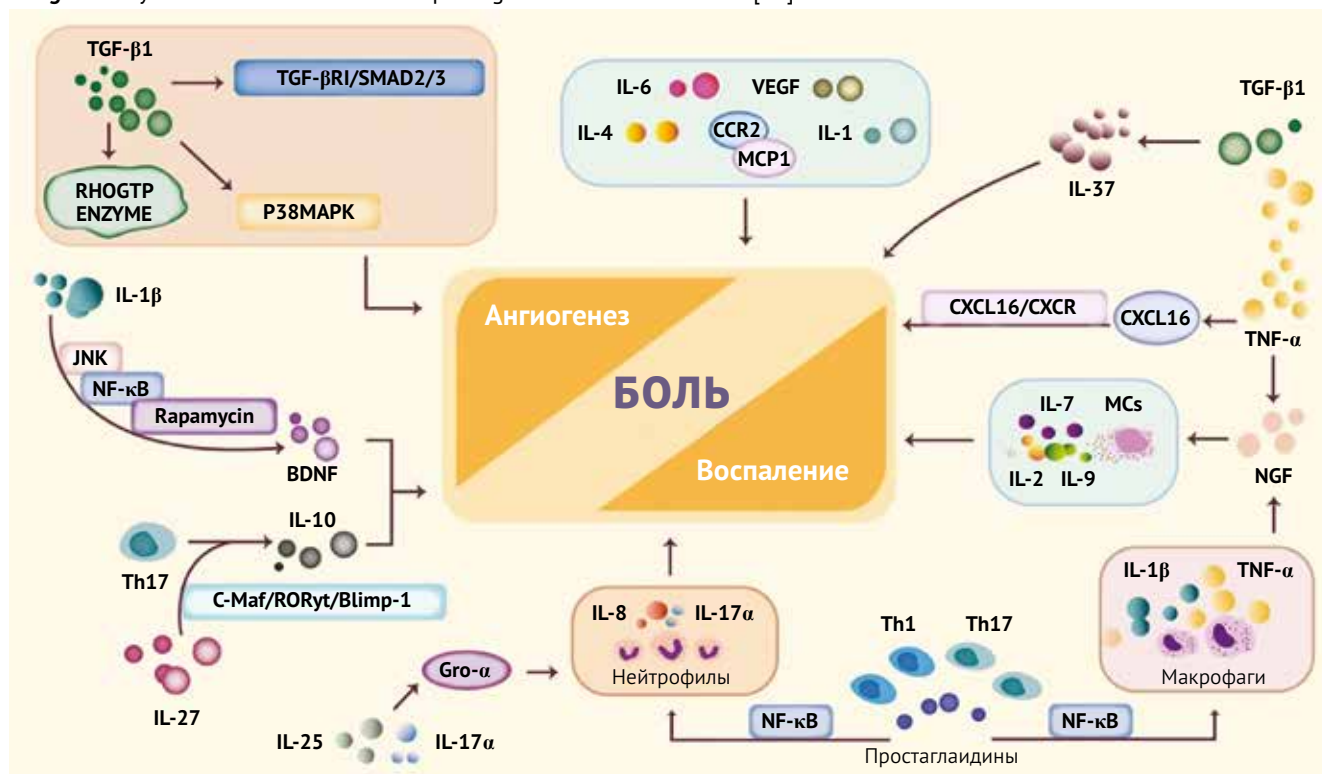
Схематически роль системного воспаления в патогенезе эндометриоза представлена на рис. 1 [22]. Комплекс-

ное взаимодействие между резидентными иммунными клетками и стромальными клетками матки модулирует биосинтез и высвобождение провоспалительных цитокинов, хемокинов и простагландинов, что приводит к локальной вазоконстрикции и локальной гипоксии [23]. Менструальные выделения ретроградно попадают в брюшную полость, и эндометриальные клетки получают возможность имплантации в окружающие ткани и брюшину [24]. Во время образования поражений в эндометриозные очаги рекрутируются воспалительные клетки. Вовлеченные воспалительные клетки секретируют множество воспалительных факторов. Макрофаги секретируют факторы семейства IL-1 (включая IL-1 β , IL-37 и др.), IL-6 и TNF- α и способствуют их высвобождению [25]. Тучные клетки выделяют IL-2, -3, -6, -7, -9, -10, -25, NGF (фактор роста нервов) и др. [26, 27]. Нейтрофилы выделяют IL-8, IL-17 и IL-17 α [28]. Кроме того, другие воспалительные клетки секретируют такие факторы, как IL-33, MCP1 (моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1-го типа), IL-10 и IL-4. В свою очередь, эндометриозные поражения могут индуцировать экспрессию простагландинов, гликоделина и других медиаторов воспаления и веществ, связанных с болью [29]. Связанные с воспалением цитокины, хемокины, другие медиаторы воспаления и вещества, связанные с болью, воздействуют на воспалительные клетки, что в конечном счете приводит к увеличению количества воспалительных клеток в очагах поражения и формированию новой воспалительной микросреды. Результатом данного порочного круга воспаления на фоне эндометриоза является рост, инфильтрация и распространение эндометриозных гетеротопий, которые привлекают новые воспалительные клетки и молекулы (рис. 1) [22].

Связь показателей психического здоровья и уровня воспаления была впервые отмечена еще в 1887 г. Юлиусом Вагнер-Яурегом из Венского университета, что сделало его единственным психиатром, когда-либо получившим Нобелевскую премию (в 1927 г.) [30]. Многие исследователи впоследствии подтвердили связь большой частоты симптомов аффективных расстройств с повышенным уровнем воспалительных маркеров [31–34]. В одном из метаанализов было показано, что психологический стресс связан с острой воспалительной реакцией и повышением уровня IL-6, IL-1 β , TNF- α и C-реактивного белка (СРБ) [35]. Представляется, что существует двунаправленное взаимодействие между воспалением и расстройствами настроения: воспаление может вызывать симптомы расстройств настроения и, наоборот, создавать потенциальную петлю положительной обратной связи [36].

Таким образом, снижение показателей воспаления в периферической крови может быть эффективным методом не только снижения выраженности симптомов аффективных расстройств, но и улучшения прогноза эффективности лечения эндометриоза как воспалительного заболевания. Учитывая взаимосвязь патогенетических механизмов формирования болевого синдрома и развития эндометриоза, обоснованным является применение НПВС

- **Рисунок 1.** Системное воспаление в патогенезе эндометриоза [22]
- **Figure 1.** Systemic inflammation in the pathogenesis of endometriosis [22]



BDNF – нейротрофический фактор мозга; Blimp-1 – белок-1 созревания, индуцированный В-лимфоцитами; CCR2 – C-C рецептор хемокина 2; C-Maf – транскрипционный фактор Maf; CXCL16 – хемокиновый лиганд 16; CXCR – рецептор хемокинов; Gro-α – белок, регулирующий рост α; IL – интерлейкин; JNK – протеинкиназа JNK; MCP1 – моноцитарный хемоаттрактантный белок 1; MCs – тучные клетки; NGF – фактор роста нервов; NF-κB – ядерный фактор κB; P38MAPK – сигнальный путь MAPK p38; Rapamycin – рапамацин; RHO GTP ENZYME – ГТФаза семейства Rho; RORγt – транскрипционный фактор; TGF-βRI/SMAD2/3 – сигнальный путь; TGF-β1 – трансформирующий ростовой фактор β1; Th – Т-хелперы; TNF-α – фактор некроза опухоли α; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов;

в качестве первой линии терапии заболевания, в том числе на фоне применения гормональных препаратов.

Лечение эндометриоза у подростков аналогично лечению у взрослых, особое внимание уделяется оптимизации долгосрочного прогноза терапии, сохранения репродуктивного потенциала и качества жизни, в том числе сексуального здоровья. Однако данные об эффективности различных видов терапии генитального эндометриоза, включающие оценку психоэмоционального статуса и качества жизни, ограничены [14]. Данные существующих исследований свидетельствуют о том, что эндометриоз в подростковом возрасте представляет собой одну из центральных медико-социальных проблем, требует оптимизации диагностических и лечебных мероприятий с обязательным учетом показателей психоэмоционального статуса и влияния на качество жизни пациенток.

Учитывая вышеизложенное, **целью** работы явилось изучение особенностей клинической картины и болевого синдрома у девочек-подростков с генитальным эндометриозом на фоне консервативной терапии в течение 1 года.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование на базе 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста) Научного медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, в которое

вошли 32 пациентки в возрасте от 14 до 17 лет с установленным диагнозом «генитальный эндометриоз», проходившие стационарное и последующее амбулаторное лечение. Оценку клинической картины и особенностей болевого синдрома проводили до назначения терапии и через 1 год на фоне терапии. В качестве патогенетической терапии заболевания согласно инструкции использовали препарат гестагена (диеногест в дозе 2 мг) ежедневно длительно без перерывов. С целью купирования болевого синдрома в дни менструации или вне менструальных выделений использовали препарат НПВС с неселективным ингибитором активности ЦОГ 1-го и 2-го типа (содержащий напроксен натрия 275 мг) не чаще чем 3 раза в день не более 5 дней.

Критерии включения:

- возраст 14–17 лет включительно (после наступления менархе);
- подтвержденный диагноз эндометриоза по данным лапароскопии или гистероскопии;
- наличие результатов необходимых лабораторно-инструментальных исследований:
 - общий анализ крови;
 - гормональный профиль;
 - биохимический анализ крови с уровнем СРБ;
 - анализ крови на онкомаркер СА-125;
- наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие пороков развития половой системы, связанных с нарушением оттока менструальной крови;
- инфекционные заболевания;
- эндокринопатии;
- отсутствие необходимых лабораторно-инструментальных исследований и клиничко-диагностических шкал.

Дизайн исследования

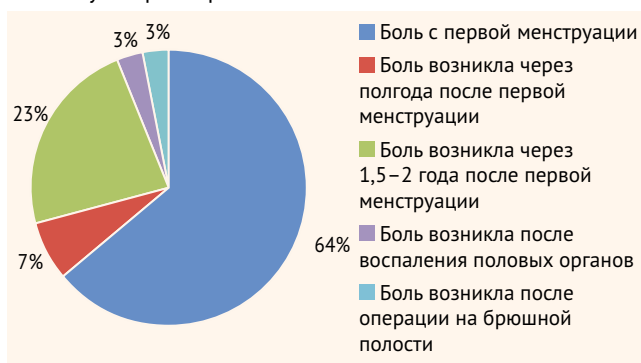
Проведено проспективное лонгитюдное (продольное) исследование. На первом этапе была выполнена оценка анамнестических параметров пациенток до начала лечения на основании данных конфиденциальной анкеты пациента, болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Во втором этапе была проведена сравнительная и статистическая оценка параметров у пациенток через 1 год на фоне терапии.

ВАШ представляет собой горизонтальный отрезок прямой длиной 10 см. Его начало соответствует отсутствию болевого ощущения (боли нет), а конечная точка отражает мучительную нестерпимую боль (невыносимая боль). Пациенткам было предложено сделать на ней отметку, соответствующую интенсивности испытываемых ими болей во время менструаций. Расстояние между началом отрезка (боли нет) и сделанной отметкой измеряют в сантиметрах и округляют до целого. Каждый сантиметр на линии соответствует 1 баллу. При отметке до 2 см боль классифицируется как слабая, от 2 до 4 см – умеренная, от 4 до 6 см – сильная, от 6 до 8 см – сильнейшая и до 10 см – невыносимая.

Конфиденциальная анкета пациента – анкета, состоящая из 157 пунктов, комплексно оценивающих анамнез, жалобы, симптомы и клинику заболевания пациентки гинекологического профиля. В анкете отражены такие параметры, как возраст, индекс массы тела (ИМТ), ритм менструаций, их обильность, наличие кровяных выделений вне менструальных дней, их характер, наличие болезненности во время менструального цикла, локализацию и характер боли, необходимость приема обезболивающих таблеток во время менструаций, ограничение повседневной активности и физический дискомфорт, наличие эндометриоза и хронической тазовой боли

● **Рисунок 2.** Характеристика времени возникновения менструальной боли в изучаемой выборке пациенток с эндометриозом в подростковом возрасте

● **Figure 2.** Characteristics of the time of menstrual pain onset in the study sample of patients with endometriosis in adolescence



у родственников. Анкета составлена коллективом авторов Научного медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова.

Описательная статистика и анализ результатов исследования были проведены с помощью программы IBM SPSS Statistics 28.0.1.0. Статистический анализ значимости клинических изменений группы до и после лечения оценивали с помощью Т-критерия Уилкоксона для зависимых выборок. Связь считалась значимой для $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациенток исследуемой выборки возраст менархе (возраст наступления первой менструации) находился в промежутке 11–15 лет. У 9% (3) пациенток ритм установился сразу после первой менструации, у 47% (15) – через 1 год после первой менструации, у 44% (14) ритм менструаций не установился. Более трети пациенток в исследуемой группе характеризовались нарушением менструального цикла: у 16% (5) пациенток менструации повторяются чаще 21 дня, у 6% пациенток продолжительность менструации составляет более 8 дней, 56% (18) пациенток охарактеризовали менструации как обильные.

Среднее значение ИМТ у пациенток с эндометриозом в изучаемой группе составило $20,6 \pm 3,4$ кг/м². У 37% (12) пациенток ИМТ составил меньше 18 кг/м², у 47% (15) – 18–30 кг/м², у 16% (5) – более 30 кг/м².

Кроме того, 28% (9) пациенток в выборке отмечали наличие мажущих кровяных выделений вне менструации. У 54% (7) из них мажущие кровяные выделения появлялись в середине цикла, у 31% (4) – накануне менструации (за 3 дня до начала менструации), у 15% (2) – в течение 3–5 дней до и после каждой менструации. У 56% (5) пациенток, отмечавших наличие мажущих кровяных выделений вне менструации, был установлен диагноз «наружный генитальный эндометриоз» и «аденомиоз», у 33% (3) – только «наружный генитальный эндометриоз», у 11% (1) – только «аденомиоз».

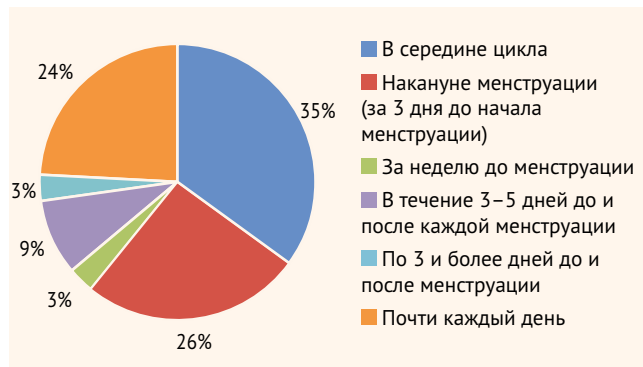
У большинства (64% (19)) пациенток в выборке менструальная боль возникла с первой менструации, у 23% (7) – через 1,5–2 года после первой менструации, у 7% (2) – через полгода после первой менструации, у 3% (1) – после воспаления половых органов, у 3% (1) – после операции на брюшной полости (рис. 2).

При оценке времени наступления боли во время менструального цикла было выявлено, что у 35% пациенток боль наступает в середине цикла, у 26% – накануне менструации (за 3 дня), у 24% – почти каждый день, у 9% – в течение 3–5 дней до и после каждой менструации, у 3% – за неделю до менструации, у 3% – по 3 дня и более до и после менструации (пациентки могли выбрать более одного значения). Распределение времени наступления болей во время менструального цикла представлено на рис. 3.

У многих (40%) пациенток в последние 3 мес. от момента анкетирования локализация боли определя-

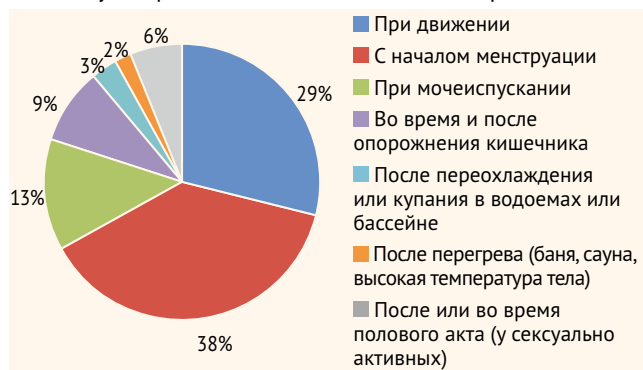
● **Рисунок 3.** Характеристика времени наступления менструальной боли во время менструального цикла у пациенток с эндометриозом в подростковом возрасте

● **Figure 3.** Characteristics of the time of menstrual pain onset during the menstrual cycle in patients with endometriosis in adolescence



● **Рисунок 5.** Определение параметров усиления менструальной боли в изучаемой выборке пациенток с эндометриозом в подростковом возрасте

● **Figure 5.** Measurement of menstrual pain exacerbation in a study sample of adolescent endometriosis patients



лась в области низа живота (над лонем), у 21% – в области поясницы, 13% пациенток отмечали разлитую боль без четкой локализации, у 11% была боль в паховой области слева, у 10% – в паховой области справа, у 4% – в промежности, у 1% – в крестце (пациентки могли выбрать более одного значения) (рис. 4).

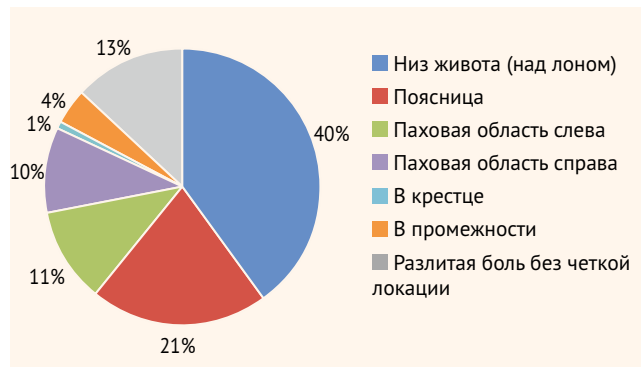
При оценке характера боли 44% пациенток определили боль параметром «ноющая, тянущая», 25% – «схваткообразная», 20% – «режущая, колющая», 10% – «давящая», 1% – «пекущая (жгучая)» (пациентки могли выбрать более одной характеристики).

У большинства пациенток (53% (17)) выборки боль после менархе не изменилась, у 44% (14) усилилась, у 3% (1) изменилась.

Было выявлено, что у пациенток присутствуют и другие проявления эндометриоза. Так, 41% пациенток отмечают наличие таких гастроинтестинальных симптомов, как тошнота, диарея, боль во время дефекации, а 21% – нарушения мочеиспускания. Кроме того, при ответе на вопрос: «Усиливается ли менструальная боль?» 38% пациенток указали, что менструальная боль усиливается с началом менструации, 29% – что менструальная боль усиливается при движении, 13% пациенток отмечают усиление боли

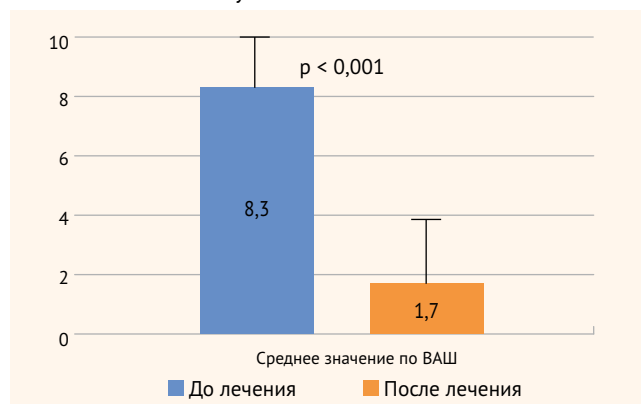
● **Рисунок 4.** Характеристика локализации боли в последние три месяца в изучаемой выборке пациенток с эндометриозом в подростковом возрасте

● **Figure 4.** Characteristics of the localisation of pain in the last three months in the study sample of patients with endometriosis in adolescence



● **Рисунок 6.** Сравнение выраженности болевого синдрома в выборке до лечения и через 1 год

● **Figure 6.** Comparison of pain intensity in the sample before treatment and after 1 year



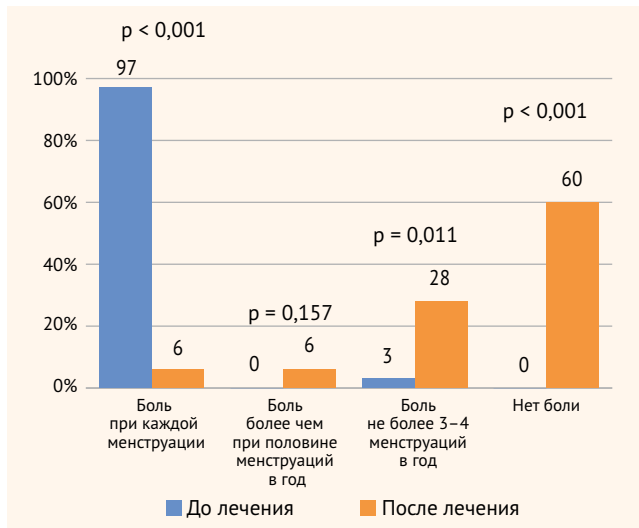
при мочеиспускании, 9% – во время и после опорожнения кишечника, 6% – после или во время полового акта (у сексуально активных), 3% – после переохлаждения или купания в водоемах или бассейне, 2% – после перегрева (баня, сауна, высокая температура тела) (рис. 5).

62% пациенток отметили, что у родственников (мать, сестры, тети, бабушки по отцовской и материнской линии) имеют или имели в анамнезе эндометриоз или маточные кровотечения. Половина пациенток (50%) отметила, что у родственников есть или были жалобы на хроническую тазовую/менструальную боль.

Болевой синдром оценивался с помощью ВАШ до лечения и через год на фоне лечения гестагенами в комбинации с НПВС (Нексемезин) для купирования болевого синдрома при его возникновении. В выборке были получены следующие результаты. Среднее значение оценки боли по ВАШ до лечения составляло $8,3 \pm 1,6$ балла. Через год после начала лечения средний балл по ВАШ составлял $1,7 \pm 2,1$, что отражает значительное снижение выраженности болевого синдрома в выборке (рис. 6).

Также с помощью конфиденциальной анкеты пациента была определена частота болевого синдрома во время

● **Рисунок 7.** Болезненность во время менструального цикла до лечения и через 1 год на фоне лечения в изучаемой группе пациенток
 ● **Figure 7.** Pain during the menstrual cycle before treatment and 1 year after treatment in the study group of patients



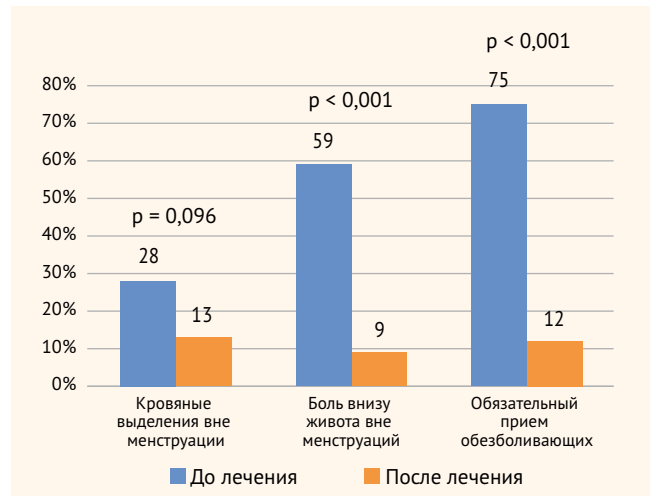
менструации до лечения и через год. Было определено, что до лечения у 97% (31) девочек присутствовала боль при каждой менструации, только у 3% (1) девочек до лечения менструальная боль присутствовала не более 3–4 менструаций в год. Через год после лечения лишь 6% (2) девочек имели боль при каждой менструации, 60% (19) девочек через год после лечения не испытывали менструальной боли, 28% (9) испытывали менструальную боль не более 3–4 менструаций в год, 6% (2) испытывали менструальную боль более чем при половине менструаций в год (рис. 7).

Также по конфиденциальной анкете пациента были оценены такие параметры, как кровяные выделения вне менструаций, боль внизу живота вне менструаций и обязательный прием обезболивающих при каждой менструации. Было выявлено, что до лечения кровяные выделения вне менструаций были у 28% (9) по сравнению с 12% (4) через год после лечения. Стоит отметить, что 41% (13) пациенток на фоне лечения указывают на отсутствие менструальных кровотоков.

Боль внизу живота вне менструаций также снизилась: 60% (19) девочек до лечения испытывали боль внизу живота, тем временем после лечения лишь 10% (3) девочек имели данный симптом. Необходимость приема обезболивающих препаратов при каждой менструации также снизилась: у 75% девочек до лечения была необходимость принимать обезболивающие средства при каждой менструации по сравнению с 12% (4) девочек после лечения. Также уменьшилось количество принимаемых обезболивающих препаратов (рис. 8).

Как видно из данных, представленных на рис. 9, у пациенток значительно уменьшились клинические проявления дисменореи через год на фоне лечения по сравнению с состоянием до начала лечения по показателям ограничения повседневной активности и работоспособности, связанной с болевым синдромом,

● **Рисунок 8.** Сравнительная характеристика симптомов эндометриоза до лечения и через год на фоне лечения в изучаемой группе пациенток
 ● **Figure 8.** Comparative characteristics of endometriosis symptoms before treatment and after 1 year against the background of treatment in the study group of patients



● **Рисунок 9.** Клинические проявления дисменореи до лечения и через год на фоне лечения в изучаемой группе пациенток
 ● **Figure 9.** Clinical manifestations of dysmenorrhoea before treatment and after one year against the background of treatment in the study group of patients



а также нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта и мочеиспускания.

В изучаемой группе на фоне лечения пациентки реже испытывали частые приступообразные головные боли (с 12 до 0%), что не имело статистической значимости. При этом уменьшение частоты приступообразной (мигренозной) головной боли у пациенток с эндометриозом на фоне лечения согласуется с данными литературных источников о том, что существует коморбидная связь между этими двумя болевыми расстройствами. Стоит отметить, что головная боль сама по себе может быть побочным эффектом приема препаратов

прогестагенов. В изучаемой группе нами не было отмечено усиления или учащения приступов головной боли на фоне лечения, что позволило продолжить используемую консервативную терапию заболевания. Кроме того, было отмечено отсутствие значимого изменения ИМТ на фоне лечения, что также говорит о хорошей переносимости и способствует высокой удовлетворенности лечением среди пациенток подросткового возраста с генитальным эндометриозом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Множество симптомов, связанных с эндометриозом, таких как тазовая боль, менструальная боль и кровяные выделения вне менструального цикла, являются серьезной проблемой для здоровья женщин репродуктивного возраста. При этом в большинстве случаев боль возникает с первой менструации и наблюдается не только во время менструации, но и в другие дни цикла. Учитывая задержку в постановке диагноза в среднем на 10 лет, что особенно характерно для молодой группы пациенток, данные симптомы приводят к гипералгезии, центральной сенсibilизации, развитию признаков тревожно-депрессивных симптомов и в целом способствуют прогрессированию заболевания, образуя порочный круг. Это подтверждают результаты многочисленных исследований, которые показали, что эндометриоз отрицательно влияет на общее психологическое состояние женщин и их партнеров [37].

Различная локализация, в том числе в нетипичных местах (разлитая боль без четкой локализации, паховая область, промежность, крестец), а также различные проявления болевого синдрома (такие как пекущая, режущая, колющая, давящая боль), широко представленные в выборке пациенток, могут быть проявлением нейропатической боли. Они могут быть объяснены дисрегуляцией иммунного ответа и функции макрофагов и нарушений со стороны иннервации, опосредуемой эстрогенами в очагах эндометриоза. Эстроген-зависимое воспаление в очагах эндометриоза имеет множество механизмов активации нейрогенеза чувствительных и симпатических нервных окончаний на фоне усиления локального провоспалительного статуса. Стойкая стимуляция воспалительными цитокинами ноцицепторов периферических нервных окончаний усиливает нейровоспаление посредством высвобождения воспалительных нейротрансмиттеров. Нейроиммунное взаимодействие, регулируемое эстрогенами, играет ключевую роль в сенсibilизации периферических нервов и усиливает описанные проявления нейропатической боли при эндометриозе [38].

Интерес представляет взаимосвязь сниженного или повышенного ИМТ у пациенток с эндометриозом и развитием аффективных симптомов. Потенциальная взаимосвязь между данными параметрами может быть предположена на основании наличия статистически значимой связи между низким ИМТ и высокими баллами по шкале ВАШ ($p = 0,009$), обнаруженной в данном

исследовании. В поддержку данной теории говорят результаты исследований, в которых было показано, что стрессовые стимулы, связанные с диетическими ограничениями или высокой физической активностью, которые могут быть проявлениями такого заболевания, как нервная анорексия, по-видимому, способствуют развитию эндометриоза [39]. В то же время T.G. Goetz et al. в эксперименте на мышах продемонстрировали, что эндометриоз способствует снижению массы тела за счет нарушения печеночного метаболизма. Они показали более высокую экспрессию четырех генов, связанных с анорексигенным эффектом, и сниженную экспрессию двух генов, связанных с ожирением и нарушением обмена веществ, у мышей с индуцированным эндометриозом [40].

Лечение эндометриоза может быть гормональным или хирургическим. Лапароскопия остается золотым стандартом диагностики эндометриоза у подростков и взрослых. Различные препараты прогестерона остаются одной из наиболее эффективных неинвазивных терапевтических тактик лечения эндометриоза с минимальными рисками и максимальным клиническим эффектом. A.D. Eber et al. оценили применение диеногеста у подростков в возрасте от 12 до 18 лет с клиническим подозрением на эндометриоз и выявили значительное снижение выраженности болевого синдрома [41]. В нашем исследовании комбинация диеногеста с НПВС с целью купирования боли показала высокую эффективность в лечении как болевого синдрома, так и сопутствующих симптомов эндометриоза. В группе исследования через год на фоне лечения диеногестом в непрерывном режиме и НПВС при необходимости у пациенток значительно снизились показатели по шкале ВАШ ($p < 0,001$), уменьшилось число пациенток, отмечающих боль вне менструаций ($p < 0,001$), а также большинство пациенток ($p < 0,001$) к концу первого года наблюдения отметили снижение необходимости частого приема обезболивающих препаратов. Значимый терапевтический эффект комбинации препаратов, скорее всего, достигается благодаря тому, что снижение продукции простагландинов на фоне приема ингибитора ЦОГ 1-го и 2-го типа пролонгируется и дополняется действием диеногеста, который также имеет противовоспалительный эффект, путем ингибирования продукции провоспалительных цитокинов (TNF- α , интерферон γ и IL-12), сверхэкспрессируемых в очагах эндометриоза, и увеличения продукции противовоспалительных цитокинов, включая IL-10. Кроме того, в антигенпрезентирующих клетках, таких как дендритные, прогестины также ингибируют воспалительные процессы, а в эпителиальных клетках на участках слизистой оболочки прогестины способствуют репарации и пролиферации [42].

Ведение хронической тазовой боли как симптома эндометриоза у молодых пациенток часто является более сложным, чем у взрослых женщин, поскольку врачи обращаются как к подростку, так и к его родителям, принимается во внимание молодой возраст пациентки, ее долгосрочное эмоциональное и физическое здоровье, фертильность и сексуальность. С одной стороны, хроническая

тазовая боль может привести к депрессии и тревоге или усугубить их, с другой – восприятие боли может быть повышено у подростков с депрессией и тревогой, и они подвержены риску развития неадекватных стратегий преодоления боли, таких как социальная изоляция [14]. Таким образом, физическое и эмоциональное созревание пациентки требует специализированного подхода со стороны врача при сборе анамнеза, обследовании, оценке и составлении плана лечения.


Учитывая многогранные влияния и проявления эндометриоза, модель лечения, которая может быть нацелена на боль, а также связанные с ней психологические последствия могут иметь преимущество перед вмешательствами, направленными исключительно на уменьшение боли. Чтобы адекватно справиться со всеми последствиями, которые могут возникнуть у пациенток с эндометриозом в подростковом возрасте, решающее значение имеет многопрофильная команда, состоящая из гинекологов, психиатров, психологов/психотерапевтов и физиотерапевтов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенной работы были сделаны следующие выводы.

Основной жалобой пациенток изучаемой группы с эндометриозом в подростковом возрасте является боль, появляющаяся у большинства девочек накануне менстру-

ации (26%) или в середине цикла (35%) с менархе (64%) или усилившаяся через 1–1,5 года после менархе (23%) до значений очень интенсивной боли по ВАШ ($8,3 \pm 1,6$ балла) тянущего (44%) или схваткообразного (25%) характера с локализацией над лоном (40%), в пояснице (21%) или разлитой боли без четкой локализации (13%). Почти треть подростков отмечает ежедневную боль (24%). Большинство девочек предъявляют жалобы на ограничение повседневной активности и работоспособности (75%), гастроинтестинальные симптомы (44%), треть пациенток (28%) отмечают кровяные мажущие выделения в середине цикла, а также усиление боли при мочеиспускании или дефекации (22%).

Через год на фоне лечения гестагенами и НПВС для купирования болевого синдрома у пациенток подросткового возраста с генитальным эндометриозом значительно снижается выраженность болевого синдрома по ВАШ ($p < 0,001$), а также таких клинических проявлений дисменореи, как ограничения повседневной активности из-за выраженного болевого синдрома (с 75 до 6%; $p < 0,001$), слабости, снижения работоспособности, физической активности во время менструации (с 72 до 6%; $p < 0,001$), гастроинтестинальных симптомов, таких как тошнота, диарея, боль во время дефекации (с 41 до 6%; $p < 0,001$) и нарушений мочеиспускания (с 22 до 0%; $p < 0,001$). 

Поступила / Received 01.11.2022

Поступила после рецензирования / Revised 23.11.2022

Принята в печать / Accepted 23.11.2022

Список литературы / References

- Chandra P.S., Ranjan S. Psychosomatic obstetrics and gynecology – a neglected field? *Curr Opin Psychiatry*. 2007;20(2):168–173. <https://doi.org/10.1097/ycp.0b013e32801450a6>.
- Rauchfuss M., Kentenich H., Siedentopf F., Danzer G. New challenges in medical education. The psychosomatic training program for gynecologists in Germany. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2005;26(2):85–91. <https://doi.org/10.1080/01674820500162510>.
- Weidner K., Zimmermann K., Neises M., Distler W., Joraschky P., Hessel A. Effekte psychosomatischer Interventionen im Konsildienst einer Universitätsfrauenklinik. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2006;56(9–10):362–369. <https://doi.org/10.1055/s-2006-940181>.
- Fourquet J., Gao X., Zavala D., Orengo J.C., Abac S., Ruiz A. et al. Patients' report on how endometriosis affects health, work, and daily life. *Fertil Steril*. 2010;93(7):2424–2428. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.017>.
- Stratton P., Berkley K.J. Chronic pelvic pain and endometriosis: translation evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update*. 2011;17(3):327–346. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq050>.
- Nnoaham K.E., Hummelshoj L., Webster P., d'Hooghe T., de Cicco Nardone F., de Cicco Nardone C. et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011;96(2):366–373.e8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.090>.
- Lundeberg T., Lund I. Is there a role for acupuncture in endometriosis pain, or 'endometrialgia'? *Acupunct Med*. 2008;26(2):94–110. <https://doi.org/10.1136/aim.26.2.94>.
- Siedentopf F., Tariverdian N., Rucke M., Kentenich H., Arck P.C. Immune status, psychosocial distress and reduced quality of life in infertile patients with endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2008;60(5):449–461. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2008.00644.x>.
- Богатова И.К., Семенова О.К. Психологические особенности женщин с генитальным эндометриозом. *Вестник новых медицинских технологий*. 2008;15(1):61–63. Режим доступа: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/2008/08B1.pdf>.
- Bogatova I.K., Semenova O.K. Psychological characteristics of women with genital endometriosis. *Journal of New Medical Technologies*. 2008;15(1):61–63. (In Russ.) Available at: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/2008/08B1.pdf>.
- Laufer M.R., Sanfilippo J., Rose G. Adolescent endometriosis: diagnosis and treatment approaches. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2003;16(Suppl. 3):S3–11. [https://doi.org/10.1016/s1083-3188\(03\)00066-4](https://doi.org/10.1016/s1083-3188(03)00066-4).
- Ahangari A. Prevalence of chronic pelvic pain among women: an updated review. *Pain Physician*. 2014;17(2):E141–E147. <https://doi.org/10.36076/PJP.2014.17/E141>.
- Sahin N., Kasap B., Kirli U., Yeniceri N., Topal Y. Assessment of anxiety-depression levels and perceptions of quality of life in adolescents with dysmenorrhea. *Reprod Health*. 2018;15(1):13. <https://doi.org/10.1186/s12978-018-0453-3>.
- Janssen E.B., Rijkers A.C., Hoppenbrouwers K., Meuleman C., D'Hooghe T.M. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2013;19(5):570–582. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt016>.
- Smorgick N., As-Sanie S. Pelvic Pain in Adolescents. *Semin Reprod Med*. 2018;36(2):116–122. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676088>.
- Ишан-Ходжаева Ф.Р. Влияние клинико-лабораторных характеристик на психоэмоциональный статус женщин с эндометриозом и бесплодием. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018;67(1):20–25. <https://doi.org/10.17816/IOWD67120-25>.
- Ishan-Khodzhaeva F.R. The influence of clinical and laboratory characteristics on psycho-emotional status in patients with endometriosis and infertility. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(1):20–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/IOWD67120-25>.
- Lebovic D.I., Mueller M.D., Taylor R.N. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2001;75(1):1–10. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)01630-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)01630-7).
- Gurates B., Bulun S.E. Endometriosis: the ultimate hormonal disease. *Semin Reprod Med*. 2003;21(2):125–134. <https://doi.org/10.1055/s-2003-41319>.
- González-Ramos R., Van Langendonck A., Defrère S., Lousse J.C., Colette S., Devoto L., Donnez J. Involvement of the nuclear factor- κ B pathway in the pathogenesis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2010;94(6):1985–1994. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.01.013>.
- Slabe N., Meden-Vrtovec H., Verdenik I., Kosir-Pogacnik R., Ihan A. Cytotoxic T-Cells in Peripheral Blood in Women with Endometriosis. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013;73(10):1042–1048. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1350702>.
- Ho H.N., Chao K.H., Chen H.F., Wu M.Y., Yang Y.S., Lee T.Y. Peritoneal natural killer cytotoxicity and CD25+ CD3+ lymphocyte subpopulation are decreased in women with stage III–IV endometriosis. *Hum Reprod*. 1995;10(10):2671–2675. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a135765>.
- Du Y., Liu X., Guo S.W. Platelets impair natural killer cell reactivity and function in endometriosis through multiple mechanisms. *Hum Reprod*. 2017;32(4):794–810. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex014>.

22. Wei Y., Liang Y., Lin H., Dai Y., Yao S. Autonomic nervous system and inflammation interaction in endometriosis-associated pain. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):80. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01752-1>.
23. Greaves E., Cousins F.L., Murray A., Esnal-Zufiaurre A., Fassbender A., Horne A.W., Saunders P.T. A novel mouse model of endometriosis mimics human phenotype and reveals insights into the inflammatory contribution of shed endometrium. *Am J Pathol*. 2014;184(7):1930–1939. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.03.011>.
24. Halme J., Hammond M.G., Hulka J.F., Raj S.G., Talbert L.M. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1984;64(2):151–154. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6234483/>.
25. Tai F.W., Chang C.Y., Chiang J.H., Lin W.C., Wan L. Association of Pelvic Inflammatory Disease with Risk of Endometriosis: A Nationwide Cohort Study Involving 141,460 Individuals. *J Clin Med*. 2018;7(11):379. <https://doi.org/10.3390/jcm7110379>.
26. Coxon L., Horne A.W., Vincent K. Pathophysiology of endometriosis-associated pain: A review of pelvic and central nervous system mechanisms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:53–67. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.014>.
27. Yu J., Francisco A.M.C., Patel B.G., Cline J.M., Zou E., Berga S.L., Taylor R.N. IL-1 β Stimulates Brain-Derived Neurotrophic Factor Production in Eutopic Endometriosis Stromal Cell Cultures: A Model for Cytokine Regulation of Neuroangiogenesis. *Am J Pathol*. 2018;188(10):2281–2292. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.06.011>.
28. Sikora J., Smycz-Kubańska M., Mielczarek-Palacz A., Kondera-Anasz Z. Abnormal peritoneal regulation of chemokine activation-The role of IL-8 in pathogenesis of endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2017;77(4). <https://doi.org/10.1111/aji.12622>.
29. Wang F., Wang H., Jin D., Zhang Y. Serum miR-17, IL-4, and IL-6 levels for diagnosis of endometriosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(24):e10853. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010853>.
30. Raju T.N. The Nobel chronicles. 1927: Julius Wagner-Jauregg (1857–1940). *Lancet*. 1998;352(9141):1714. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)61500-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)61500-0).
31. Miller A.H., Maletic V., Raison C.L. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65(9):732–741. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.029>.
32. Kling M.A., Alesci S., Csako G., Costello R., Luckenbaugh D.A., Bonne O. et al. Sustained low-grade pro-inflammatory state in unmedicated, remitted women with major depressive disorder as evidenced by elevated serum levels of the acute phase proteins C-reactive protein and serum amyloid A. *Biol Psychiatry*. 2007;62(4):309–313. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.033>.
33. Felger J.C., Lotrich F.E. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*. 2013;246:199–229. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.04.060>.
34. Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W., Liu H., Sham L., Reim E.K., Lanctôt K.L. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446–457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>.
35. Steptoe A., Hamer M., Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2007;21(7):901–912. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2007.03.011>.
36. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. 10th ed. Elsevier; 2021. 600 p. Available at: <https://www.mechelsevierhealth.com/cellular-and-molecular-immunology-9780323757485.html?nosto=nosto-page-category1>.
37. Aerts L., Grangier L., Streuli I., Dällenbach P., Marci R., Wenger J.M., Pluchino N. Psychosocial impact of endometriosis: From co-morbidity to intervention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;50:2–10. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.008>.
38. Хащенко Е.П., Лобанова А.Д., Юсубова В.Р., Уварова Е.В., Вишнякова П.А., Чупрынин В.Д. Патфизиологические аспекты хронической тазовой боли и системного воспаления у пациенток с эндометриозом. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2020;16(1):83–93. <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2020-16-1-83-93>.
39. Khashchenko E.P., Lobanova A.D., Yusubova V.R., Uvarova E.V., Vishnyakova P.A., Chuprynin V.D. Pathophysiological aspects of chronic pelvic pain and systemic inflammation in patients with endometriosis. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2020;16(1):83–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2020-16-1-83-93>.
40. Reis F.M., Coutinho L.M., Vannuccini S., Luisi S., Petraglia F. Is Stress a Cause or a Consequence of Endometriosis? *Reprod Sci*. 2020;27(1):39–45. <https://doi.org/10.1007/s43032-019-00053-0>.
41. Goetz T.G., Mamillapalli R., Taylor H.S. Low Body Mass Index in Endometriosis Is Promoted by Hepatic Metabolic Gene Dysregulation in Mice. *Biol Reprod*. 2016;95(6):115. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.116.142877>.
42. Ebert A.D., Dong L., Merz M., Kirsch B., Francuski M., Böttcher B. et al. Dienogest 2 mg Daily in the Treatment of Adolescents with Clinically Suspected Endometriosis: The ViSanne Study to Assess Safety in ADOlescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30(5):560–567. <https://doi.org/10.1016/j.jpog.2017.01.014>.
43. Hall O.J., Klein S.L. Progesterone-based compounds affect immune responses and susceptibility to infections at diverse mucosal sites. *Mucosal Immunol*. 2017;10(5):1097–1107. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.35>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Хащенко Е.П., Пустынникова М.Ю.
 Концепция и дизайн исследования – Хащенко Е.П., Пустынникова М.Ю.
 Написание текста – Хащенко Е.П., Пустынникова М.Ю.
 Сбор и обработка материала – Хащенко Е.П., Сальникова И.А., Кюрдзиди С.О.
 Обзор литературы – Хащенко Е.П., Пустынникова М.Ю.
 Анализ материала – Хащенко Е.П., Уварова Е.В.
 Редактирование – Хащенко Е.П., Пустынникова М.Ю., Уварова Е.В.

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena P. Khashchenko, Margarita Yu. Pustynnikova
 Study concept and design – Elena P. Khashchenko, Margarita Yu. Pustynnikova
 Text development – Elena P. Khashchenko, Margarita Yu. Pustynnikova
 Collection and processing of material – Elena P. Khashchenko, Irina A. Salnikova, Stanislav O. Kyurdzidi
 Literature review – Elena P. Khashchenko, Margarita Yu. Pustynnikova
 Material analysis – Elena P. Khashchenko, Elena V. Uvarova
 Editing – Elena P. Khashchenko, Margarita Yu. Pustynnikova, Elena V. Uvarova

Одобрение этического комитета: исследование было одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований при Национальном медицинском исследовательском центре акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, получено письменное информированное согласие пациенток и их законных представителей на включение в исследование, использование персональных данных и изобретений, публикацию результатов обследования.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку после одобрения ведущим исследователем.

Ethical Committee approval: the study was approved by the Biomedical Research Ethics Committee at the Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, written informed consent was obtained from the patients and their legal representatives for inclusion in the study, the use of personal data and images, and the publication of the results of the examination.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Хашченко Елена Петровна, к.м.н., врач-гинеколог, старший научный сотрудник 2-го гинекологического отделения (детского и юношеского возраста), Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; khashchenko_elena@mail.ru

Пустынникова Маргарита Юрьевна, студентка факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, ул. Колмогорова, д. 1; m.pustynnikova@inbox.ru

Кюрдзиди Станислав Олегович, аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; dr.kyurdzidis@gmail.com

Уварова Елена Витальевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; заведующая 2-м гинекологическим отделением (детского и юношеского возраста), Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; elena-uvarova@yandex.ru

Сальникова Ирина Александровна, научный сотрудник 2-го гинекологического отделения (детского и юношеского возраста), Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; i_salnikova@oparina4.ru

Information about the authors:

Elena P. Khashchenko, Cand. Sci. (Med.), Gynecologist, Senior Researcher of the 2nd Gynecology of Children and Adolescents Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; khashchenko_elena@mail.ru

Margarita Yu. Pustynnikova, Student of the Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; 1, Kolmogorov St., Moscow, 119234, Russia; m.pustynnikova@inbox.ru

Stanislav O. Kyurdzidi, Postgraduate Student at the Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; dr.kyurdzidis@gmail.com

Elena V. Uvarova, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head of the 2nd Gynecology of Children and Adolescents Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; elena-uvarova@yandex.ru

Irina A. Salnikova, Researcher of the 2nd Gynecology of Children and Adolescents Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; i_salnikova@oparina4.ru