



Иванишкина-Кудина О.Л.

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск,
Беларусь

Дисменорея на фоне эндометриоза в подростковом и раннем репродуктивном возрасте

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 12.04.2022

Принята: 18.04.2022

Контакты: oxana.kudina@gmail.com

Резюме

Распространенность дисменореи среди женщин молодого возраста и подростков крайне высока. Своевременная диагностика первичной и вторичной форм дисменореи в молодом возрасте позволяет выбрать обоснованную патогенетическую терапию прогестероном, которая даст возможность совместить высокую эффективность с одновременным снижением нежелательных медикаментозных и гормональных нагрузок при длительной терапии заболевания.

Ключевые слова: дисменорея, нарушения менструального цикла, ранний репродуктивный возраст, дидрогестерон, эндометриоз

Ivanishkina-Kudina O.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Dysmenorrhea in Combination with Endometriosis in Adolescence and Early Reproductive Age

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 12.04.2022

Accepted: 18.04.2022

Contacts: oxana.kudina@gmail.com

Abstract

The prevalence of dysmenorrhea among young women and adolescents is extremely high. Diagnosis of primary and secondary forms of dysmenorrhea at a young age makes it possible to choose a reasonable pathogenetic progesterone therapy, which will combine high efficiency and at the same time reduce unwanted drug and hormonal during long-term therapy of the disease.

Keywords: dysmenorrhea, menstrual disorders, early reproductive age, dydrogesterone, endometriosis

■ ВВЕДЕНИЕ

Дисменорея, или менструальная боль, является наиболее распространенной гинекологической жалобой и поводом для посещения врача-специалиста среди девочек-подростков и молодых женщин [1].

Распространенность этой проблемы, начиная с менархе и на протяжении нескольких лет вплоть до первой беременности и родов, по данным разных авторов, составляет от 35% до 85% [6]. Высокая распространенность дисменореи у подростков приводит к формированию репродуктивных фобий и «озабоченностей» как у самих подростков, так и у их родителей, неоправданным вмешательствам (медикаментозным и хирургическим), увеличению экономических издержек и нарушению социального ритма молодых женщин [3].

Большинство подростков, страдающих дисменореей, имеют первичную дисменорею, определяемую как болезненные менструации при отсутствии патологии со стороны органов малого таза [10]. Первичная дисменорея, как правило, является поводом для назначения эмпирической терапии нестероидными противовоспалительными препаратами. Если молодая пациентка не испытывает клинического улучшения дисменореи в течение 3–6 месяцев после начала терапии, врач – акушер-гинеколог с целью выяснить возможные вторичные причины назначает обследование: УЗИ органов малого таза, исследование гормонального профиля, дополнительные исследования [7].

Определение дисменореи

Первичная дисменорея, или боли в каждом цикле, не связанные с какой-либо иной причиной, обычно начинается, когда у подростков достигаются овуляторные циклы, обычно в течение 6–12 месяцев после менархе.

Патофизиология связана с простагландинами и лейкотриенами, медиаторами воспаления. Одно исследование, в котором измерялась активность простагландина F2a (PGF2a) в менструальной жидкости из тампонов, показало, что у женщин с дисменореей уровень активности PGF2a был в два раза выше [12].

Вторичная дисменорея понимается как болезненные менструации, возникающие по причине наличия порока, аномалии или другой, в том числе и приобретенной, патологии органов малого таза или вследствие какого-либо гинекологического заболевания. Ведущей причиной вторичной дисменореи у подростков является эндометриоз [17].

Другие причины вторичной дисменореи включают аденомиоз, инфекции, миомы, мюллеровы аномалии, обструктивные аномалии репродуктивного тракта или кисты яичников. Не следует путать хроническую тазовую боль и дисменорею. В отличие от дисменореи, хроническая тазовая боль определяется как боль в области таза, которая длится 6 месяцев и более и может быть постоянной, прерывистой, циклической или ациклической [6]. Но самое главное – четко не связанную с менструальным циклом (МЦ).

Причины вторичной дисменореи:

- эндометриоз;
- врожденные обструктивные мюллеровы мальформации;
- цервикальный стеноз;

- кисты яичников;
- полипы матки;
- лейомиома матки;
- аденомиоз;
- другие аномалии и пороки развития;
- воспалительные заболевания органов малого таза;
- тазовые спайки.

Несмотря на устоявшееся убеждение, что для манифестации эндометриоза необходим длительный менструальный возраст, эндометриоз следует заподозрить уже у молодых пациенток со стойкой, клинически значимой дисменореей, несмотря на лечение гормональными и нестероидными противовоспалительными препаратами, особенно если никакой другой этиологии хронической тазовой боли или вторичной дисменореи не выявлено на основании анамнеза, физикального обследования и УЗИ органов малого таза, даже если это срок 1–3 месяца (или чуть больше) от начала менархе. Эндометриоз у подростков считается хроническим заболеванием с очень высоким потенциалом прогрессирования, особенно если его вовремя не заподозрить и не лечить. Сегодня отмечается высокая доля наследования эндометриоза у девушек, страдающих дисменореей [15, 28].

Хотя истинная распространенность эндометриоза у подростков неизвестна, по крайней мере у двух третей девочек-подростков с хронической тазовой болью или дисменореей, не отвечающих на гормональную терапию и НПВП, эндометриоз в последующем, скорее всего, будет диагностирован во время диагностической лапароскопии, проводимой по той или иной причине [25].

Диагностика

Наиболее эффективным исследованием для первичной и дифференциальной диагностики в молодом возрасте является ультразвуковая визуализация органов малого таза. Независимо от результатов гинекологического осмотра при определенных обстоятельствах она может проводиться даже до рутинного гинекологического обследования у девушек, не живущих половой жизнью, но уже менструирующих [22].

Однако гинекологический осмотр является обязательным с целью исключения таких патологий, как обструктивные аномалии репродуктивного тракта: полная или частичная атрезия гимена (наиболее частая патология), и других аномалий мюллеровых и вольфовых протоков.

Симптомы, связанные с дисменореей

Симптомы, связанные с дисменореей у подростков, могут включать тошноту, рвоту, диарею, головные боли и мышечные спазмы, нарушения психоэмоционального состояния. Пациенты с тяжелой дисменореей сообщали о плохом качестве сна. Часто это является ведущей причиной повторяющихся пропусков занятий в учебных учреждениях или нарушений рабочего ритма [24]. Более 80% пациенток самостоятельно принимают обезболивающие препараты, не обращаясь к врачу для выяснения причины боли. У 50–75% отмечаются краткосрочные, но выраженные дизурические расстройства, иногда при недостаточно тщательном сборе анамнеза трактуемые как отдельная урологическая патология [5].

При исследовании японских старшеклассников (2018 г.) отмечено, что показатели распространенности предменструального синдрома и предменструального дисфорического расстройства повышались с увеличением тяжести дисменореи, значительно возрастал риск депрессии, социопатологических состояний и фобий, ощущений необъяснимой тревоги у подростков с дисменореей [32].

Эмпирическая терапия дисменореи

Нестероидные противовоспалительные препараты должны быть основой обезболивания у подростков с дисменореей и подозреваемым клинически эндометриозом [20, 27].

Поскольку НПВП прерывают опосредованную циклооксигеназой выработку простагландинов, они считаются вариантом лечения первой линии [29]. Данные показывают, что НПВП значительно лучше, чем плацебо, обеспечивают облегчение боли при первичной дисменорее, хотя превосходство любого отдельного НПВП в отношении безопасности или эффективности не было продемонстрировано [2].

Врач – акушер-гинеколог должен рекомендовать дозировку НПВП в индивидуальном порядке, учитывая наличие тех или иных противопоказаний, возрастных ограничений, наличие соматических заболеваний, возможных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и почек [14]. Если одно средство не обеспечивает адекватного облегчения, можно попробовать другое. Однако необходимо объяснять пациенткам, что НПВС – это не патогенетическая терапия, она не может длиться долго [9].

Дополнительные и альтернативные методы лечения

Имеются многообещающие, хотя и ограниченные данные о пользе физических упражнений, занятий йогой, лечебной физкультурой, иглорефлексотерапии и физиотерапевтических воздействий, а также изменения режима питания – низкокалорийной и безуглеводной диеты [33]. Учитывая низкий риск вреда от дополнительных физических упражнений, а также дополнительные общие преимущества физических упражнений, следует поощрять такие варианты. Пищевые добавки, для которых могут быть ограниченные доказательства потенциальной пользы, включают пажитник, имбирь, валериану, рыбий жир и витамин B1 [18]. Недавнее исследование девочек-подростков со средним возрастом 14,72 года продемонстрировало снижение распространенности дисменореи при приеме высоких доз витамина D еженедельно в течение 9 недель [11]. Рефлексотерапия и иглоукалывание, травяные сборы и йога, а также диета продемонстрировали лучшее состояние при дисменорее в некоторых исследованиях, но текущие данные не свидетельствуют об их безоговорочной доказательности [16].

Ведение дисменореи на фоне эндометриоза у подростков

Общие принципы и цели терапии включают облегчение симптомов, подавление прогрессирования заболевания и защиту будущей фертильности. Однозначной терапии нет, как нет и единственного наилучшего варианта лечения [31]. Терапия должна быть индивидуальной, и акушеры-гинекологи должны учитывать состояние соматического здоровья, наличие медикаментозных и возрастных ограничений, осознанный выбор девочки, в том числе и психологическое восприятие и приверженность

к длительной терапии молодой пациентки, необходимость контрацепции, противопоказания к использованию эстрогенсодержащих гормонов и возможные побочные эффекты [21]. Необходимо консультировать подростка и его семью по поводу всех возможных вариантов лечения и их влияния на репродуктивные перспективы.

Как и эндометриоз у взрослых, эндометриоз у подростков считается воспалительного-адгезивным, опосредованным эстрогензависимым заболеванием [23]. Эстроген, продуцируемый яичниками, а также эстроген, продуцируемый локально эндометриоидными имплантатами благодаря активности ароматазы, способствует увеличению продукции простагландинов, что приводит к болевым ощущениям. Рекомендующим лечением дисменореи на фоне эндометриоза у подростков является консервативная терапия в сочетании с продолжающейся длительной супрессивной терапией для предотвращения пролиферации эндометриоидных очагов [26]. Терапией первой линии для подростков с диагностированным или предполагаемым эндометриозом является гормональная терапия с использованием гормонального препарата, содержащего только прогестерон. Одним из вариантов может быть терапия левоноргестрел-высвобождающей внутриматочной системой (ЛНГ-ВМС) [11]. На сегодняшний день в Республике Беларусь практически не имеется опыта по лечению дисменореи и эндометриоза у молодых женщин с применением ЛНГ-ВМС. Тем не менее этот метод доказал свою эффективность во множествах исследований.

Наиболее перспективной линией терапии дисменореи на фоне эндометриоза у подростков и молодых женщин, не нуждающихся в контрацепции, сегодня можно считать терапию препаратом дидрогестерона Дюфастон.

Дидрогестерон, пероральный прогестин, представляет собой хорошо известный ретропрогестерон (стереоизомер прогестерона), который имеет дополнительную двойную связь между шестым и седьмым атомами углерода [32]. Это различие в химической структуре дидрогестерона отвечает за его селективность в отношении рецепторов прогестерона и его высокую биодоступность при пероральном введении, что дает ряд клинических преимуществ.

В терапии нарушений менструального цикла и дисменореи дидрогестерон имеет особые преимущества перед другими гормональными препаратами, такими как комбинированные оральные контрацептивы (КОК), для женщин, чьи репродуктивные планы частично или полностью не реализованы, а также для тех, кто планирует забеременеть в будущем [17]. КОК содержат прогестины, которые обладают антигонадотропным действием, т. е. могут подавлять пики фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона, блокируя таким образом овуляцию [10]. Имеющиеся данные указывают на то, что дидрогестерон не ингибирует овуляцию в терапевтических дозах. Наиболее убедительные клинические доказательства того, что дидрогестерон не ингибирует овуляцию, получены при его использовании для лечения бесплодия, связанного с эндометриозом, когда значительная часть пациенток, получавших дидрогестерон, забеременели во время лечения. В исследовании (Podzolkova N.M., Tatarchuk T.F., Doshchanova A.M., Eshimbetova G.Z., Sumyatina L.V. Menstrual cycle normalization with dydrogesterone. *Akusherstvo i Ginekologiya / Obstetrics and Gynecology*, 2018) было показано, что у пациенток с нерегулярным МЦ лечение дидрогестероном с 11-го по 25-й день МЦ способно поддерживать физиологический преовуляторный пик прогестерона [6]. Дидрогестерон также обеспечивает полноценную секреторную трансформацию эндометрия без подавления

овуляции, что особенно важно для молодых женщин, не исключающих беременность в обозримом будущем [4].

Рекомендуемая схема терапии

10 мг дидрогестерона два раза в день с 11-го по 25-й день цикла в режиме монотерапии в течение 6–9 месяцев [7]. Данная схема терапии позволяет при максимально низкой дополнительной гормональной коррекции добиваться максимального терапевтического эффекта и нормализации менструального цикла без подавления овуляторных процессов в яичниках. Данная схема подходит молодым женщинам и подросткам, не нуждающимся в ежедневной контрацепции.

Продолжительность лечения: первоначально – 6 месяцев, в дальнейшем лечение при необходимости проводится в течение 9–12 месяцев как при монотерапии, так и в комплексной терапии, например, в послеоперационном периоде.

Важно! Терапия дидрогестероном, даже длительно (6–9 мес.), в циклическом режиме психологически воспринимается молодыми пациентками и их родителями даже более приемлемо, нежели терапия комбинированными оральными контрацептивами, а высокая степень обезболивающего эффекта, практически полное отсутствие побочных действий и проявляющиеся с течением лечения антиандрогенные эффекты (влияние на подростковое акне и др.) значительно увеличивают приверженность к терапии.

У пациенток с выраженным болевым предменструальным синдромом и/или указанием на ультразвуковые маркеры эндометриоза или адгезивных изменений дополнительно можно рекомендовать, помимо НПВС, препарат Distreptaza по 1 свече 2 раза в день с 16-го по 25-й день МЦ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дюфастон имеет высокую биодоступность при пероральном приеме и стабильные фармакокинетические показатели, не имеет термогенного эффекта, не оказывает отрицательного влияния на функцию печени, не влияет на тромбоцитарную агрегацию, активность факторов коагуляции и систему фибринолиза. При этом дидрогестерон обладает противовоспалительным эффектом.

Препарат дидрогестерона Дюфастон является препаратом выбора для лечения дисменореи у молодых женщин.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Veselova N.M. (2007) *Matochnye krvotecheniya pubertatnogo perioda (patogenez, diagnostika, lechenie)* [Uterine bleeding during puberty (pathogenesis, diagnosis, treatment)]. M., 271 p. (in Russian)
2. Debol'skaya A.I. (2009) *Optimizatsiya algoritma vedeniya devochek-podrostkov s recidiviruyushchimi matochnymi krvotocheniyami* [Optimization of the management algorithm for adolescent girls with recurrent uterine bleeding]. (PhD Thesis). M., 149 p. (in Russian)
3. Lobodina I.M. (2008) *Optimizatsiya terapii matochnyh krvotochenij pubertatnogo perioda* [Optimization of therapy for uterine bleeding during puberty]. (PhD Thesis). M., 150 p. (in Russian)
4. Uvarova E.V. (2011) *Osobennosti techeniya vospalitel'nykh zabolevanij organov malogo taza u devushek podrostkov* [Features of the course of inflammatory diseases of the pelvic organs in adolescent girls]. *Reproduktivnoe zdorov'e detej i podrostkov*, no 5 (40), pp. 49–56.

5. Uvarova E.V. (2008) *Fiziologiya i patologiya zheltogo tela v periode polovogo sozrevaniya. Gestageny ot pubertata do menopauzy zhenshchiny* [Physiology and pathology of the corpus luteum during puberty. Gestagens from puberty to menopause women]. M. (in Russian)
6. Uvarova E.V. (2008) *Detskaya i podrostkovaya ginekologiya: Rukovodstvo dlya vrachei* [Pediatric and Adolescent Gynecology: A Guide for Physicians]. M.: Littera, 384 p. (in Russian)
7. Uvarova E.V., Grigorenko Yu.P. (2009) Principy obsledovaniya devochek-podrostkov s narusheniem ritma menstruatsii na fone polikistoznykh yaichnikov [Principles of examination of adolescent girls with menstrual irregularity against the background of polycystic ovaries]. *Reprodukt. zdorov'e detei i podrostkov*, no 6, pp. 23–30.
8. Uvarova E.V., Grigorenko Yu.P. (2010) Obosnovanie effektivnosti proby s gestagen soderzhashchimi preparatami v algoritme obsledovaniya podrostkov s oligo-amenoreei [Substantiation of the effectiveness of the test with progestogen-containing drugs in the algorithm for examining adolescents with oligoamenorrhea]. *Reprodukt. zdorov'e detei i podrostkov* Tam zhe, no 3, pp. 29–35.
9. Savel'yeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Manukhin I.B., Radzinsky V.E. (2017) *Ginekologiya* [Gynecology]. *National guideline*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 1048 p. (in Russian)
10. Rizner T.L., Brozik P., Doucette C. et al. (2011) Selectivity and potency of the retroprogetserone dydrogesterone in vitro. *Steroids*, vol. 76, pp. 607–615.
11. Matteson K.A., Raker C.A., Clark M.A., Frick K.D. Abnormal uterine bleeding, health status, and usual source of medical care: analyses using the Medical Expenditures Panel Survey. *J Womens Health (Larchmt)*. 2013;22(11):959–65.
12. Trivedi N., Chauhan N., Vaidya V. (2016) Effectiveness and safety of dydrogesterone in regularization of menstrual cycle: a post-marketing study. *Gynecol. Endocrinol.*, vol. 32(8), pp. 667–71.
13. Endometriosis and the enigmatic question of progression Lessey, Bruce A. et al. *J Endometr Pelvic Pain Disord*, 2014.
14. ACOG Committee Opinion: Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent. *Obstet Gynecol*. 2018.
15. (2009) Schindler A.E. Progestational effects of dydrogesterone in vitro, in vivo and on the human endometrium. *Maturitas*, vol. 65., Suppl 1, S3–S11.
16. Tabaste J.L., Servaud M., Steiner E. et al. (1984) Action de la dydrogesterone dans les troubles des regles postpubertaires. *Rev. Fr. Gynecol. Obstet.*, vol. 79 (1), pp. 19–20, 23–25.
17. (2017) Endometriosis: diagnosis and management. NICE guideline, No. 73. National Guideline Alliance (UK). National Institute for Health and Care Excellence (UK).
18. Sinaii N., Plumb K., Cotton L. et al. (2008) Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extend of disease. *Fertil Steril.*, no 89, p. 538.
19. Shah D.K., Missmer S.A. (2011) Scientific investigation of Endometriosis in Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.*, no 24, pp. 18–19.
20. (2010) ACOG Practice Bulletin № 114. Management of endometriosis. *Obstet Gynecol.*, vol. 116, pp. 223–236.
21. (2011) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer & Primary Peritoneal Cancer Version 2.
22. (2017) Endometriosis: diagnosis and management. NICE guideline, No. 73. National Guideline Alliance (UK). National Institute for Health and Care Excellence (UK).
23. Matalliotakis M. (2017) Endometriosis in Adolescent and Young Girls: Report on a Series of 55 Cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol.*, vol. 30(5), pp. 568–570.
24. Grover S., Gover S. (2006) Pelvic pain in the female adolescent. *Aust Fam Physician*, vol. 35, pp. 850–3.
25. Sandoğan E. (2015) Endometriosis in teenagers *Womens Health (Lond Engl)*.
26. Roger P. Smith (2015) Managing dysmenorrhea, *Contemporary OB/GYN*.
27. Yeung Jr.P., Gupta S., Gieg S. (2017) Endometriosis in adolescents: a systematic review. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*,–. DOI: 10.5301/je.5000264
28. De Sanctis V. et al., (2018) A focus on the distinctions and current evidence of endometriosis in adolescents. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.023>
29. Kim, Soo Ah; Kim, Suk Jin; Um, Mi Jung et al. (2016) Effects of dienogest for dysmenorrhea associated with endometriosis. *Gynecological Endocrinology*, suppl. 1 (32), p. 108.
30. Jong-Wook Seo, Dong-Yun Lee, Byung-Koo Yoon, DooSeok Choi. (2017) Effects of long-term postoperative dienogest use for treatment of endometriosis on bone mineral density. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, no 212, pp. 9–12.
31. Makhmudova G.M., Nazhmutdinova D.K., Gafarova D.Kh., Lukmanova Iu.D. (2003) Efficacy of duphaston treatment in women with endometriosis after reconstructive surgery. *Akush Ginekol (Sofia)*, no 42(4), pp. 42–6.
32. Thomas Strowitzki, Thomas Faustmann, Christoph Gerlinger et al. (2015) Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. *Int J Womens Health*, no 7, pp. 393–401.
33. *Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Dyufaston®, tabletki pokrytye plenochnoj obolochkoy 10 mg ot 26.02.2018. 7.* [Instructions for medical use of the drug Duphaston, film-coated tablets 10 mg dated 26.02.2018]