

Глубокий инфильтративный эндометриоз и сексуальная дисфункция

Эндометриоз — хроническое заболевание, которое поражает примерно 10% женщин репродуктивного возраста, характеризуется рецидивирующим течением и в случае неадекватного лечения может прогрессировать в более тяжелую клиническую форму. У женщин с различными проявлениями тазовой боли (дисменорея, диспареуния и/или хроническая тазовая боль (ХТБ)) заболевание встречается гораздо чаще — в 70-90% случаев [1,2].

В немногочисленных исследованиях изучалось влияние заболевания на различные аспекты качества жизни [3,4], в том числе на такую важную его составляющую, как сексуальная функция [5,6]. Многие пациентки с эндометриозом предъявляют жалобы на расстройство сексуальной жизни, во многом связанное с интенсивностью диспареунии, начинают избегать половых контактов, что оказывает резко негативное влияние на эмоциональное состояние женщины, социальное взаимодействие (особенно с партнером) и приводит к появлению психологических проблем (чувство вины, утрата чувства женственности, уверенности в себе, самооценки и др.) [7,8].

Согласно критериям DSM-IV (диагностическое и статистическое руководство психических заболеваний, 4-е издание, 1994 г.) проявления сексуальной дисфункции у женщин разделены на 4 группы: снижение либидо (дефицит или отсутствие сексуальных фантазий/мыслей и/или желаний); снижение полового возбуждения; расстройство оргазма (отсутствие или отсроченный оргазм); диспареуния [9]. В DSM-V (2013 г.) расстройства сексуального желаний и возбуждения у женщин включены в один показатель: нарушение сексуального интереса/возбуждения, а вагинизм объединен с диспареунией в категорию «генитально-тазовые боли/ расстройство пенетрации» (Genito-Pelvic Pain / Penetration Disorder) [10]. Ожидание боли приводит к снижению возбуждения, отсутствию влагалищной смазки, гипертонусу мышц тазового дна и нередко — к развитию вестибулодинии («provoked vestibulodynia») [7,11]. Фактически все эти симптомы имеются у пациенток с тяжелой ХТБ и/или диспареунией [12].

Глубокий инфильтративный эндометриоз — «ключ» к сексуальным проблемам

Глубокая диспареуния у пациенток с инфильтративной формой эндометриоза связана с вовлечением в патологический процесс крестцово-маточных связок, Дугласова пространства, заднего свода влагалища, передней стенки прямой кишки и с давлением эндометриоидных узлов [7,8,13,14]. Montanari и соавт. обнаружили прямую корреляцию между числом узлов ректовагинального эндометриоза и степенью снижения сексуального желаний [15]. Женщины с поражением крестцово-маточных связок реже испытывают оргазм вследствие невозможности расслабиться и не испытывают удовлетворения от половой жизни [7]. Опыт повторяющейся боли создает «когнитивную схему» негативных ожиданий, женщины максимально ограничивают сексуальные контакты, а многие из них просто терпят боль, если им нужна беременность. При этом следует принять во внимание, что заболевание характеризуется *снижением фертильности*, поэтому проблема сексуальной дисфункции носит комплексный характер.

Частота и характеристики сексуальной дисфункции при эндометриозе

Реальная распространенность сексуальной дисфункции при эндометриозе точно не определена, полученные в отдельных исследованиях данные оказались противоречивыми. В исследовании Evangelista и соавт. приняли участие 55 женщин с глубокой инфильтративной формой эндометриоза и 38 здоровых женщин; сексуальная дисфункция выявлена у 70% женщин с эндометриозом и, в основном, была связана с диспареунией [16]. Однако авторы не обнаружили значимых отличий таких аспектов сексуальной функции, как желание, возбуждение и оргазм и величины общего показателя опросника FSFI (Female Sexual Function Index) по сравнению с контрольной группой женщин. В отличие от здоровых женщин пациентки с эндометриозом из-за боли избегали половых контактов, что приводило к снижению сексуального желания и самооценки, нарушению партнерских отношений и качество жизни в целом [16].

В исследовании случай-контроль Di Donato и соавт. провели сравнение сексуальной функции у пациенток с гистологически подтвержденным глубоким эндометриозом (n=182) и у здоровых женщин (n=182), проведя анкетный опрос участниц с помощью Sexual Health Outcomes in Women Questionnaire (SHOW-Q), отражающего различные аспекты сексуальной жизни и «газовых» проблем [17]. Большинство (58%) пациенток с эндометриозом отметили, что тазовая боль оказывает резко негативное влияние на сексуальную жизнь, в контрольной группе — только 1% ($p < 0,0001$), сексуальное желание отсутствовало или наблюдалось реже 1-2 раз в месяц в 45% случаев и в 14% случаев, соответственно ($p < 0,0001$).

Ja и соавт. выявили сексуальную дисфункцию у 73% пациенток с эндометриозом (n=111), которая четко коррелировала с тяжестью симптомов и/или распространенностью патологического процесса [18]. Fritzer и соавт. изучали частоту сексуальной дисфункции, сексуального дистресса и нарушения партнерских взаимоотношений у пациенток с эндометриозом с помощью вышеупомянутой шкалы FSFI, а также FSDS (Standardised Female Sexual Distress Scale revised) и показали, что распространенность сексуального дистресса и сексуальной дисфункции составили 38% и 32%, соответственно [19].

Таким образом, длительное течение глубокого инфильтративного эндометриоза ведет к развитию сексуальной дисфункции, что оказывает неблагоприятное воздействие на многие сферы жизни женщины; в свою очередь, нарушение ментального и физического здоровья негативно воздействует на сексуальную функцию, создавая патологический замкнутый круг. В конечном счете, персистенция тяжелой диспареунии может привести к развитию гипоактивного расстройства сексуального желания (Hypoactive Sexual Desire Disorder (HSDD)), которое относится к разряду истинных сексуальных расстройств и в DSM IV представлено в разделе «Сексуальные и гендерные расстройства личности» [9]. Это связано с тем, что тяжелая боль является мощным ингибитором начальных составляющих полного сексуального цикла у женщин: сексуальное желание → возбуждение → плато → оргазм → разрешение, а также важным модулирующим фактором сексуального поведения в целом [20].

Лечение эндометриоза как профилактика сексуальной дисфункции

До недавнего времени хирургическое лечение эндометриоза считалось приоритетным и базировалось на главном принципе терапии онкологических заболеваний — максимально радикальное удаление эндометриозидных поражений, в том числе при глубокой инфильтративной форме заболевания. Согласно рекомендациям Американского общества по репродуктивной медицине (American Society of Reproductive Medicine (ASRM)), 2013 г. [21] и Европейского общества по вопросам репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology ((ESHRE)), 2014 г., при боли органического

происхождения, к которой относится тяжелая глубокая диспареуния, удаление эндометриодных узлов может быть более эффективным, чем медикаментозная терапия. По данным большинства научных публикаций прекращение/снижение боли после хирургического лечения глубокого инфильтративного эндометриоза наблюдается у 71,4–93,6% женщин, что, как правило, связано с улучшением сексуальной жизни [6, 22-24].

Однако нельзя забывать, что частота рецидивов эндометриоза после хирургического лечения составляет 15-21% — через 1-2 года, 36-47% — через 5 лет и 50-55% — через 5-7 лет и наиболее высока в случае невозможного полного удаления глубоких очагов с сохранением репродуктивных органов и смежных органов (ретроцервикальный эндометриоз с частичным или полным прорастанием стенки прямой или сигмовидной кишки, дистальных отделов мочеточников, мочевого пузыря и др.), особенно у молодых женщин [25-27]. После хирургического лечения повышается риск формирования спаек, что может способствовать персистированию тазовой боли и диспареунии [27]. Поэтому так важно снизить риск рецидивов и повторных оперативных вмешательств.

Рецидивы эндометриоза могут возникать не только в результате неполного удаления очагов, но и *de novo* вследствие возобновления ретроградных менструаций и «каскада» провоспалительных реакций, играющих важную роль в генезе заболевания. Послеоперационная ингибирующая гормональная терапия приводит к аменорее и прерывает цепочку этих негативных событий. Кроме того, за счет подавления циклических микрокровоотечений, отмечается некоторое уменьшение объема узлов, что также способствует снижению боли. Vercellini и соавт. в своем исследовании подтвердили целесообразность проведения гормональной терапии, в частности прогестагенами, при глубокой диспареунии, способствующей уменьшению боли и прогрессивному повышению числа сексуальных контактов, несмотря на сохраняющееся снижение сексуального желания [28]. Результаты этого исследования свидетельствуют о важности «ментального» компонента сексуальной дисфункции при эндометриозе и необходимости скорейшего купирования боли.

Преимущества диеногеста

Ранее прогестаген диеногест в дозе 2 мг/сут (Визанна) продемонстрировал свою эффективность при лечении глубокого инфильтративного эндометриоза, способствуя значительному снижению размеров ректовагинальных узлов [29]. В связи с этим, Ferrero и соавт. провели проспективное когортное исследование (n=23, средний возраст составил 34,2 (\pm 3,7) лет) с целью изучения эффективности препарата для лечения глубокой диспареунии, связанной с ректовагинальным эндометриозом, и возможного улучшения сексуальной функции женщин по данным FSFI [30]. В этом исследовании приняли участие сексуально активные пациентки репродуктивного возраста с глубокой диспареунией (оценка интенсивности боли проводилась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), величина показателя — $>$ 8 см) и ректовагинальным эндометриозом по данным бимануального гинекологического исследования и трансвагинального УЗИ. Участницы исследования получали диеногест в дозе 2 мг/сут в течение 6 месяцев. Главный результат исследования — изменение интенсивности глубокой диспареунии по данным ВАШ; вторичный результат — изменение сексуальной функции по данным FSFI после 3 и 6 месяцев лечения.

Перед началом лечения средняя (\pm стандартное отклонение) интенсивность глубокой диспареунии по данным ВАШ составляла 9,1 (\pm 0,7) см, интенсивность боли существенно снизилась уже к 3-му месяцу лечения (7,4 \pm 1,4 см; $p < 0,001$) и далее к 6 месяцу лечения (6,5 \pm 1,6 см; $p < 0,001$). Общий показатель FSFI статистически значимо повысился к 3 месяцу лечения по сравнению с исходным значением ($p < 0,001$) и к 6 месяцу существенно не менялся. На обоих этапах оценки состояния сексуальной функции средний общий

показатель FSFI был ниже порогового значения, характеризующего наличие сексуальной дисфункции. К 6-му месяцу лечения отмечено также улучшение следующих симптомов: влагалищная «смазка» ($p=0,011$), оргазм ($p=0,010$) и боль ($p=0,016$) [30].

Авторы сделали заключение, что лечение диеногестом в течение 6 месяцев способствует значительному снижению проявлений глубокой диспареунии, связанной с ректоцервикальным эндометриозом; хотя умеренная боль у отдельных пациенток могла сохраняться, многие сексуальные показатели продемонстрировали существенное улучшение.

В исследовании Morotti и соавт. диеногест оказывал более выраженное влияние на боль у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом по сравнению с норэтистерона ацетатом (НЭТА), оказавшимся недостаточно эффективным в течение 6 месяцев лечения [31]. Удовлетворенность пациенток результатами лечения диеногестом повысилась к 3 и 6 месяцу лечения ($p < 0,001$, соответственно) по сравнению с проводившимся ранее лечением НЭТА. К 6 месяцу на фоне диеногеста отмечено снижение интенсивности всех типов связанной с эндометриозом боли (ХТБ, диспареуния, дисхезия) по сравнению с исходными данными ($p < 0,001$ для всех сравнений). Качество жизни в целом и качество сексуальной жизни, которые оценивались с помощью общепринятых шкал EHP-30 и FSFI также улучшились к 6 месяцу лечения [31].

Столь высокая эффективность Визанны в отношении различных болевых проявлений объясняется многими доказанными положительными влияниями на различные звенья патогенеза боли при эндометриозе (снижение пролиферации и ангиогенеза, усиление апоптоза) [32,33] и его мощным противовоспалительным эффектом [34,35]. Увеличение числа и чувствительности нервных окончаний в эндометриоидных очагах к воздействиям биологически активных веществ в условиях хронического воспаления, отражением которого является повышение экспрессии фактора роста нервов (ФРН) — один из ключевых механизмов боли [36]. Крайне важно, что диеногест эффективно ингибирует образование ФРН в эндометриоидных очагах благодаря воздействию на обе изоформы прогестероновых рецепторов (ПР-А и ПР-В). Это позволяет преодолеть резистентность к прогестерону, объясняющую недостаточную эффективность других прогестагенов [37]. Появляются все новые данные об уникальных свойствах диеногеста, например, об усилении аутофагии (одна из форм запрограммированной гибели/деградации эндометриоидных клеток) за счет модулирующего влияния на важнейшие сигнальные клеточные пути [38].

Таким образом, результаты вышеприведенных клинических и экспериментальных исследований подтверждают эффективность диеногеста у женщин с персистирующей болью, связанной с глубокой инфильтративной формой эндометриоза, в том числе резистентной к лечению другими прогестинами, что способствует снижению проявлений сексуальной дисфункции, характерной для большинства этих пациенток.

Заключение

До недавнего времени нарушениям сексуальной функции у женщин с эндометриозом не уделялось должного внимания, несмотря на то, что гармоничные сексуальные отношения являются важным аспектом качества жизни в целом. В рамках 2-го Европейского конгресса по эндометриозу (Берлин, Германия, 28-30 ноября 2013 г.) всесторонне обсуждались различные аспекты глубокой инфильтративной формы заболевания. Многие эксперты сходятся во мнении, что пора менять подход к ведению пациенток от максимально радикального удаления всех эндометриоидных очагов «любой ценой» на подход,

ориентированный на потребности конкретной женщины, для которой облегчение боли нередко является наиболее важным фактором. В ходе 12-го Всемирного конгресса по эндометриозу (Сан Паулу, Бразилия, 30 апреля–03 мая 2014) эксперты Всемирного общества по эндометриозу (WES) главное внимание уделили не биологическим основам эндометриозных поражений, как традиционно отмечалось ранее, а многочисленным проблемам пациенток с этим заболеванием, в том числе боли.

Причины возникновения глубокого инфильтративного эндометриоза и его рецидивов до конца не ясны и вопрос о роли медикаментозной терапии продолжает оставаться предметом научных дискуссий. Понятно, что гормональная терапия не может полностью заменить хирургическое лечение, поэтому для лечения глубокого инфильтративного эндометриоза целесообразно использовать оба подхода — хирургический и медикаментозный, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. По мнению признанных экспертов в области изучения эндометриоза, P. Vercellini и Л.В. Адамян, в связи с высокой вероятностью рецидива боли и эндометриозных поражений, выбор тактики ведения пациенток должен осуществляться не между хирургическим и медикаментозным лечением, а между только медикаментозной терапией и хирургическим лечением, за которым *обязательно* должно последовать длительное медикаментозное лечение [26,39]. Своевременное и эффективное купирование тяжелой боли приведет к нормализации сексуальной функции и улучшению качества жизни пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом и послужит профилактикой развития истинного сексуального расстройства.

Источники:

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. Lancet 2004;364:1789–99
2. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertil Steril 2013;17:88–94
3. Gao X, Yeh YC, Outley J, et al. Health-related quality of life burden of women with endometriosis: a literature review. Curr Med Res Opin 2006;22(9):1787–97
4. Sepulcri Rde P, do Amaral VF. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;142(1):53–6
5. Montanari G, Di Donato N, Benfenati A, et al. Women with deep infiltrating endometriosis: sexual satisfaction, desire, orgasm, and pelvic problem interference with sex. J Sex Med 2013;10(6):1559–66
6. Mabrouk M, Montanari G, Di Donato N, et al. What is the impact on sexual function of laparoscopic treatment and subsequent combined oral contraceptive therapy in women with deep infiltrating endometriosis? J Sex Med 2012;9 (3):770–8
7. Ferrero S, Esposito F, Abbamonte LH, et al. Quality of sex life in women with endometriosis and deep dyspareunia. Fertil Steril 2005;83:573–9
8. Denny E, Mann CH. Endometriosis-associated dyspareunia: the impact on women's lives. J Fam Plann Reprod Health Care 2007;33(3):189–93
9. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994
10. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. Washington: American Psychiatric Association, 2013
11. Desrochers G, Bergeron S, Landry T, Jodoin M. Do psychosexual factors play a role in the etiology of provoked vestibulodynia? A critical review. J Sex Marital Ther 2008;34:198–226
12. Tripoli TM, Stato H, Sartori MG, et al. Evaluation of quality of life and sexual satisfaction in women suffering from chronic pelvic pain with or without endometriosis. J Sex Med 2011;8:497–503
13. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, et al. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis on 1000 patients. Hum Reprod 2007;22(1):226–71
14. Anaf V, Simon P, Nakadi I E, et al. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. Hum Reprod 2000;15:1744–50
15. Montanari G, Di Donato N, Benfenati A, et al. Women with deep infiltrating endometriosis: sexual satisfaction, desire, orgasm, and pelvic problem interference with sex. J Sex Med 2013;10(6):1559–66
16. Evangelista A, Dantas T, Zendron C, al. Sexual function in patients with deep infiltrating endometriosis. J Sex Med 2014;11:140–5

17. Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, et al. Do women with endometriosis have to worry about sex? Do women with endometriosis have to worry about sex? *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol*;2014;179:69-74
18. Jia SZ, Leng JH, Sun PR, Lang JH. Prevalence and associated factors of female sexual dysfunction in women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 2013;121 (3):601–6
19. Fritzer N, Haas D, Oppelt P, et al. More than just bad sex: sexual dysfunction and distress in patients with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;169:392–6
20. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999;281:537–44
21. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C. ESHRE guideline: management of women with endometriosis *Hum Reprod* 2014;29(3):400-412
22. De Cicco C, Corona R, Schonman R, et al. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 2011;118: 285 -291
23. Ferrero S, Abbamonte LH, Giordano M, et al. Deep dyspareunia and sex life after laparoscopic excision of endometriosis. *Hum Reprod* 2007;22(4):1142–8.
24. Setälä M, Härkki P, Matomäki J, et al. Sexual functioning, quality of life and pelvic pain 12 months after endometriosis surgery including vaginal resection. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91(6):692– 698
25. Douay-Hauser N, Yazbeck C, Walker F et al. Infertile women with deep and intraperitoneal endometriosis: comparison of fertility outcome according to the extent of surgery. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18:622–628
26. Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, et al. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. *Hum Reprod* 2009;15:177-88
27. Mettler L, Schollmeyer T, Alkatout I. Adhesions during and after surgical procedures, their prevention and impact on women’s health. *Womens health (Lond Engl)* 2012;8(5):4995–8.
28. Vercellini P, Somigliana E, Consonni D, et al. Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: I. Effect on pain during intercourse and patient satisfaction. *Hum Reprod* 2012;27:3450–9
29. Harada M, et al. Dienogest, a new conservative strategy for extragenital endometriosis: a pilot study. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:717–720
30. Ferrero S, Leone U, Maggiore R, et al. Dienogest in the treatment of rectovaginal endometriosis: effect on deep dyspareunia and sexual function. *ASRM Annual Meeting, 2014 October 18 to 22 ASRM Abstracts* 2014;102 (Supplement 3):p.78
31. Morotti M, Sozzi F, Remorgida V et al. Dienogest in women with persistent endometriosis-related pelvic pain during norethisterone acetate treatment. *Eur J Obstet Gynecol* 2014;183:188–192
32. Miyashita M, Koga K, Takamura M, et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2014;30(9): 644–648
33. Yamanaka A, Kimura F, Kishi Y, et al. Progesterone and synthetic progestin, dienogest, induce apoptosis of human primary cultures of adenomyotic stromal cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;179:170–174
34. Horie S, Harada T, Mitsunari M, et al. Progesterone and progestational compounds attenuate tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via nuclear factor kappa B inactivation in endometriotic stromal cells. *Fertil Steril* 2005;83:1530–1535
35. Mita S, Shimizu Y, Notsu T, 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):1485-1489
36. Wang G, Tokushige N, Markham R, Fraser IS. Rich innervation of deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24(4): 827–834
37. Mita S, Shimizu Y, Sato A, et al. Dienogest inhibits nerve growth factor expression induced by tumor necrosis factor- α or interleukin-1 β . *Fertil Steril* 2013;101(2):595-601
38. Choi J, Jo M, Lee E, Lee DY, Choi D. Dienogest enhances autophagy induction in endometriotic cells by impairing activation of AKT, ERK1/2, and mTOR. *Fertil Steril* 2015 Jun 4. pii: S0015-0282(15)00367
39. Чернуха Г.Е., Ильина Л.М., Адамян Л.В., Павлович С.В. Глубокий инфильтративный эндометриоз: послеоперационные рецидивы и возможные пути их профилактики. *Акуш гин* 2015;№8:31-38