Мягченкова К.И.¹, Хащенко Е.П.², Уварова Е.В.^{1, 2}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 127994, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

Для корреспонденции

Хащенко Елена Петровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник 2-го гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
Телефон: (495) 438-85-42
E-mail: khashchenko_elena@mail.ru
<http://orsid.org/0000-0002-3195-307X>

Психозмоциональные особенности и болевая симптоматика у пациенток, страдающих генитальным эндометриозом в раннем репродуктивном возрасте

Болевой синдром – ведущий клинический симптом эндометриоза. Хроническая тазовая боль (ХТБ) может стать причиной развития психических расстройств и депрессии, распространенность которых у пациенток с эндометриозом выше в 1,4–2 раза, чем у пациенток без него. В обзоре разобраны феномены центральной и периферической сенситизации. По мере прогрессирования эндометриоза запускается процесс нейроангиогенеза, что влияет также на изменение восприятия болевого импульса в центральной нервной системе. Плотность нервного волокна, иннервирующего клетки эндометриоидного очага, коррелирует со степенью восприятия боли. Изменение структуры и пластичности нервных волокон ведет к прогрессированию ХТБ. Методами лечения считаются гормональная терапия, хирургическое удаление патологических очагов и когнитивно-поведенческая терапия в сочетании с назначением антидепрессантов.

Ключевые слова: болевой синдром, хроническая тазовая боль, эндометриоз, центральная и периферическая сенситизация, депрессия, психические расстройства, неонейроангиогенез

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ. Проект «Аффективные состояния у пациенток подросткового и раннего репродуктивного возраста с хронической тазовой болью на фоне гинекологических заболеваний» № 19-013-00397 государственного задания Минздрава России «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.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мягченкова К.И., Хащенко Е.П., Уварова Е.В. Психозмоциональные особенности и болевая симптоматика у пациенток, страдающих генитальным эндометриозом в раннем репродуктивном возрасте // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2021. Т. 17, № 2. С. 41–50. DOI: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2020-17-2-41-50>
Статья поступила в редакцию 10.05.2021. Принята в печать 01.06.2021.

Myagchenkova K.I.¹, Khashchenko E.P.², Uvarova E.V.^{1, 2}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127994, Moscow, Russian Federation

² National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

Psychoemotional characteristics and pain symptoms of patients with genital endometriosis in early reproductive age

Pain syndrome is the leading clinical symptom of endometriosis. Chronic pelvic pain (CPP) can cause the development of mental disorders and depression, the prevalence of which in patients with endometriosis is 1.4–2 times higher than in patients without it. The review deals with the phenomena of central and peripheral sensitization. As endometriosis progresses, the process of neuroangiogenesis is triggered, which also affects the change in the perception of a pain impulse in the central nervous system. The density of the nerve fiber innervating the cells of the endometrial focus correlates with the degree of pain perception. Changes in the structure and plasticity of nerve fibers lead to the progression of CPP. Treatments include hormone therapy, surgical removal of lesions, and cognitive behavioral therapy in combination with antidepressant medication.

Keywords: *pain syndrome, chronic pelvic pain, endometriosis, central and peripheral sensitization, depression, mental disorders, neuroangiogenesis*

Funding. The work was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research, the project «Affective states in patients of adolescence and early reproductive age with chronic pelvic pain on the background of gynecological diseases» No. 19-013-00397 of the State task of the Ministry of Health of the Russian Federation «The role of disorders of energy metabolism and immune protection 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.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Myagchenkova K.I., Khashchenko E.P., Uvarova E.V. Psychoemotional characteristics and pain symptoms of patients with genital endometriosis in early reproductive age. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov* [Pediatric and Adolescent Reproductive Health]. 2021; 17 (2): 41–50. DOI: <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2020-17-2-41-50> (in Russian)

Received 10.05.2021. **Accepted** 01.06.2021.

Болевой синдром – ведущий клинический симптом эндометриоза. Его проявления различны – дисменорея (60–80%), хроническая тазовая боль (ХТБ) (40–50%), диспареуния (40–50%) [1]. Каждая 10-я женщина репродуктивного возраста, или около 200 млн женщин во всем мире, страдают эндометриозом [2]. С одной стороны, почти половина женщин, страдающих генитальным эндометриозом, испытывают постоянный эмоциональный стресс в связи с ненаступлением беременности (распространенность бесплодия среди пациенток достигает 30–50%). С другой стороны, боль, ассоциированная с эндометриозом, начинается как менструальная и затем может усиливаться, принимая постоянный характер у некоторых женщин с предменструальным и менструальным обострениями [1, 3]. Сообщается о повышенном риске развития психических расстройств и депрессии у пациенток с эндометриозом, в США это 10–20% женщин, что,

в свою очередь, может стать причиной такого фатального осложнения, как суицидальные мысли и их реализация. Риск развития депрессии, клинически значимой тревожности и вероятности причинения вреда самой себе у пациенток с установленным диагнозом «эндометриоз» выше в 1,4–2 раза, чем среди женщин без эндометриоза, что особенно характерно для пациенток моложе 40 лет. Еще одна ключевая причина стресса, связанная с эндометриозом, – это потенциальная угроза текущей или будущей фертильности [2]. Проблема эндометриоза отличается особой социальной значимостью, так как влияет не только на качество жизни самих пациенток, но и на репродуктивный потенциал страны и экономическое благополучие. Экономика США ежегодно выделяет 78 млрд долларов только на содержание по безработице женщин, страдающих эндометриозом [4].

Болезненные симптомы настолько выражены, что могут стать причиной проблем

на работе, в повседневной деятельности и личных (особенно сексуальных) отношениях, появляются тревожность, неуверенность в себе, а также депрессивные расстройства. В исследовании, проведенном в Великобритании, приведены результаты социального опроса, выявившего, что 65% женщин с установленным диагнозом «генитальный эндометриоз» отмечают ухудшение своего психологического состояния в связи с болезнью [5]. Авторы показали, что 10% женщин были вынуждены снизить свою профессиональную деятельность, 30% уволились, 16% не смогли продолжать работать на той же должности, 6% стали нуждаться в пособии по безработице [5].

Исследования Janssen и соавт. среди девочек-подростков с ХТБ доказали, что в 60% случаев причиной был генитальный эндометриоз. Помимо ХТБ, юные пациентки предъявляли жалобы на дисменорею, боль во время дефекации и мочеиспускания, диспареунию у сексуально активных девочек-подростков. Во время проведения диагностической лапароскопии было отмечено, что очаги эндометриоза у подростков прозрачные, красные, белые и/или желто-коричневые, в отличие от взрослых пациенток с тем же диагнозом (более темные, черные очаги) [6]. Эндометриоз у подростков является еще более сложной проблемой, так как он может иметь ряд клинических и патологических различий, которые не наблюдаются у взрослых женщин [4].

По результатам исследования С.Д. Роре и соавт., в 2015 г. отмечена ассоциация эндометриоза с широким спектром психических симптомов, таких как депрессия, тревога, психосоциальный стресс и низкое качество жизни [7]. Подобные данные были получены и в другом исследовании W.Y. Low и соавт. в 1993 г. на основании анализа данных 80 женщин с ХТБ, 40 из них страдали эндометриозом, а остальные другими гинекологическими заболеваниями [8].

По результатам стандартизированных психометрических тестов, пациентки с эндометриозом имели более высокие показатели психотизма, интроверсии и тревожности. В исследовании A.S. Lagana и соавт. 2015 г. получены схожие данные. В исследовании Sepulcri Rde и do Amaral 2009 г. при оценке симптомов депрессии и тревожных расстройств у 104 пациенток с эндометриозом с помощью шкалы оценки депрессии и тревожности по Гамильтону было обнаружено, что 86,5% пациенток имели симптомы депрессии, 87,5% симптомы тревоги, но также очень важно отметить, что выраженность вышеуказанных симптомов не была связана со степенью тяжести эндометриоза [9, 10]. По результатам работы С. Lorencatto и соавт. 2006 г. было отмечено, что депрессивные и тревожные состояния у женщин могут быть вызваны не столько эндометриозом, сколько выраженностью и длительностью ХТБ [11]. К такому же выводу пришли R.S. Roth и соавт. в 2011 г. при сравнении групп женщин, страдающих ХТБ по причине эндометриоза и на фоне других гинекологических патологий [12]. При этом авторы не выявили каких-либо значимых различий в частоте встречаемости депрессии и тревоги среди 2 групп. Таким образом, следствием генитального эндометриоза считаются социальные и психологические проблемы у пациенток, а ХТБ как ведущий симптом усугубляет привычную жизнедеятельность, поэтому крайне важно понять причину этих симптомов и назначить лечение [13].

Другие клинические проявления эндометриоза: боли спастического характера во время менструаций, которые со временем могут усиливаться; боль во время или после полового акта; боли в нижней части живота; боль при дефекации и/или мочеиспускании, чаще во время менструаций; обильные менструации; кровяные выделения или аномальные кровотечения между менструациями; симптомы со стороны ЖКТ – синдром раздраженного кишечника (СРК), дисхезия [14, 15].

В настоящее время нет однозначного понимания патогенеза возникновения эндометриоза. Теория ретроградной менструации считается наиболее вероятной. Sampson и соавт. в 1927 г. предположили, что фрагменты менструального эндометрия ретроградно проходят через маточные трубы, затем имплантируются и сохраняются на поверхности брюшины [2]. Сторонники метастатической теории полагают, что менструальная ткань достигает полости малого таза или других удаленных участков организма через вены или лимфатические сосуды [16]. Неонатальное маточное кровотечение может быть причиной развития эндометриоза у девочек. Это редкий подростков в отдаленном будущем. Редкий симптом, который ведет к ретроградному забросу крови через маточные трубы в брюшную полость, а затем с течением времени к появлению клинических симптомов эндометриоза [17].

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные проблеме эндометриоза, нет единого понимания причины возникновения болевого синдрома при данном заболевании. Стоит обратить внимание на следующие феномены центральной и периферической сенситизации, которые могут дать нам определенное понимание формирования ХТБ. Центральная сенситизация впервые была описана более 30 лет назад как центральный компонент гиперчувствительности к боли, вызванной каким-либо повреждением [18]. Отмечается повышенная активность тех участков головного мозга, которые отвечают за обработку боли, – медиальной префронтальной коры, передней островковой части, поясной извилины, таламуса и скорлупы [4]. Предположение о ведущей роли центральной сенситизации позволяет более четко объяснить существующую нередко диссоциацию между степенью повреждения тканей и структур центральной нервной системы (ЦНС) и интенсивностью боли и зоной ее распространения [18]. Чем выше синтез медиаторов воспаления

в очаге эндометриоза, тем активнее передача сигналов с ноцицепторов нейронам дорсального рога спинного мозга, затем в таламус, ствол и кору больших полушарий. Постоянная активность очагов поражения ведет к усилению восприятия боли и стимуляции роста нервного волокна. S. As-Sanie и соавт. пришли к выводу: чем выше плотность нервного волокна, тем сильнее интерпретация боли. Результатом длительного болевого синдрома являются структурные изменения в таламусе, островке Рейля и скорлупе [19]. Периферическая сенситизация – это формирование повышенной чувствительности ноцицепторов в месте повреждения. Данный процесс в комбинации с нейрогенным воспалением ведет к усилению потока импульсов в ЦНС, что неизбежно ведет к функциональным изменениям в спинном и головном мозге и предрасполагает к центральной сенситизации [20]. Выраженность болевого синдрома не всегда зависит от распространенности патологического процесса. По данным исследований Vercellini и соавт. (2007), у некоторых пациенток с меньшей распространенностью эндометриоза была более характерна выраженная болевая симптоматика, чем у пациенток с распространенными и инфильтративными формами заболевания, что предполагает участие иных механизмов развития подобной клинической картины [15, 21].

По результатам исследования Asante и Taylor в 2011 г. был сделан вывод, что по мере прогрессирования эндометриоза запускается процесс нейроангиогенеза [15]. Иннервация эндометриоидных очагов происходит за счет прорастания сенсорных и симпатических волокон, которые иннервируют близлежащие кровеносные сосуды. J.V. Arede, K.J. Heurana в 2017 г. выявили высокий уровень NGF (фактор роста нервов) в очагах глубокого аденомиоза и эндометриоза яичников. Увеличение плотности нервных окончаний по всему очагу поражения и повышенная возбудимость нервов обеспечивают основу для

повышенной ноцицепции в местах поражения [15]. Разрастание нервной ткани ведет к изменению восприятия болевого импульса в ЦНС [22]. Это было подтверждено на животных моделях эндометриоза на крысах (K.J. Berkley и соавт. в 2004 г., США). Была обнаружена нервная ткань в участках эндометриоза, сенсорные нервные волокна шли параллельно кровеносным сосудам, что и было подтверждено методом иммунного окрашивания с использованием антител к паннейрональному маркеру PGP9.5 (маркер симпатических эфферентных волокон). Авторы сделали вывод, что синдром тазовой боли, скорее всего, является следствием иннервации очагов [23].

Кроме того, известно, что ХТБ и системное воспаление взаимосвязаны и ведут к повышенной импульсации и снижению порогу возбуждения нервного волокна при эндометриозе. Активация клеток моноцитарно-макрофагальной системы, а именно нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, NK-клеток, тучных клеток, приводит к повышению синтеза медиаторов воспаления в перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом [15, 24] (см. рисунок).

На фоне хронического воспаления многие ноцицепторы активируются [22]. Повышается синтез нейропептидов, таких как субстанция P и CGRP (calcitonin gene related peptide), которые взаимодействуют с соответствующими регуляторами на постсинаптической мембране и открывают Na^+ - и Ca^{2+} -каналы, происходят деполяризация нейронов второго порядка и передача импульса с ноцицепторов [25]. Субстанция P способствует накоплению и дегрануляции тучных клеток в очагах эндометриоза с высвобождением серотонина и гистамина, а также плазменных аллогенов: кининов, окиси азота и др., что ведет к прогрессированию нейрогенного воспаления и замыканию петли положительной обратной связи [15, 20, 26].

Изменение структуры и пластичности нервных волокон ведет к прогрессирова-

нию ХТБ [15, 26]. В нормальных условиях периферическая сенситизация обусловлена снижением порога активации нейронов, развитием возбуждения от стимула, который обычно не вызывал боли (аллодиния) или усилением существующей боли (гипералгезия). Этот механизм обеспечивает защиту от дальнейшего повреждения после развития воспаления из-за существующей травмы [15].

В ряде исследований предположено наличие дефекта нервного волокна, иннервирующего участок эндометриоза [27, 28]. Происходит нарушение обработки болевого импульса, что влечет за собой патологический ответ со стороны ЦНС. Для выявления наличия дефекта нервного волокна и других нейронных взаимодействий был предложен метод *offset analgesia*, во время которого оценивается обработка информации от ноцицепторов определенной области. Отмечается повышенная чувствительность к болевым импульсам, поступающим с органов малого таза. В литературе, где описывается метод *offset analgesia*, есть убедительные доказательства того, что ослабленные ответы этого метода постоянно обнаруживаются у пациентов с хронической болью, и это указывает на отсутствие способности модулировать изменения в восприятии боли. *Offset analgesia* можно считать прогностически важным методом для понимания патогенетических механизмов формирования эндометриоза с подросткового возраста [4].

При оценке степени выраженности ХТБ у женщин с генитальным эндометриозом следует учитывать также влияние психогенного стресса, психическое состояние ближайших родственников, когнитивные и поведенческие особенности самой пациентки [29].

Несмотря на проводимое консервативное и хирургическое лечение, 30% пациенток отмечают рецидивы болевого синдрома без рецидива самого заболевания в течение 12 мес, что продемонстрировано клиническими исследованиями и зачастую

Влияние клеток моноцитарно-макрофагальной системы на очаг эндометриоза

неэффективностью какой-либо проводимой терапии [4, 15]. Предположено, что эндометриоз влечет за собой нарушение нейропластичности периферических сенсорных нервов в результате длительного провоспалительного микроокружения, в связи с чем даже после проведенного хирургического лечения и удаления активных эндометриоидных очагов боль может сохраняться [15].

Исследования Eber и соавт. 2017 г. отметили положительную динамику в отношении снижения выраженности тазовой боли у девочек-подростков после применения препарата прогестерона Диеногест в течение 52 нед. Также применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) можно рассматривать как метод лечения и среди взрослых, и среди подростков. У 70% пациенток отмечена положительная динамика, но такие побочные эффекты, как межменструальные кровотечения, кровотечения прорыва, риск тромбозов и осложнений, а также высокий риск увеличения плотности костной ткани на фоне приема КОК у подростков могут ограничивать их использование [6]. В исследовании A. Bergqvist, T. Theorell, L. Zhao и соавт. в 2001 г. была проведена оценка качества жизни и психоэмоционального со-

стояния пациенток с эндометриозом на фоне лечения агонистами гонадолиберина, медроксипрогестероном ацетата, прогрессивной мышечной релаксации [30, 31]. Важно оценить эффективность оперативного метода лечения эндометриоза – в работах U. Van den Broeck и соавт. в 2013 г. было проведено сравнение 208 женщин с эндометриозом, уровня качества жизни после лапароскопии, выраженности депрессии и особенностей личных взаимоотношений за 1 мес до операции и через 6, 12, 18, 24 мес после нее [32]. Было выявлено, что радикальное хирургическое вмешательство снизило выраженность депрессии, повысило качество жизни и улучшило показатели личных взаимоотношений пациенток на фоне постепенного угасания выраженности болевого синдрома [13]. Если предполагаются расстройства настроения, тревожные состояния, депрессивные расстройства, то рекомендуется терапия антидепрессантами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Должны учитываться индивидуальные особенности пациенток и наличие сопутствующих заболеваний, также дополнительно могут быть назначены трициклические антидепрессанты (ТЦА) – прегабалин,

габапентин или СИОЗС, такие как венлафаксин или дулоксетин. Стоит отметить положительное влияние когнитивно-поведенческой терапии [33]. Было доказано, что на ее фоне снижаются выраженность болевых ощущений, эмоциональная окраска боли и стресс [34, 33].

Таким образом, можно сделать вывод, что лечение и причина ХТБ при генитальном эндометриозе – это глобальная проблема, которая нарушает привычный образ жизни пациенток. Симптомы аффективных расстройств ведут к проблемам не только на работе, но и в семье, могут обуславливать развитие депрессивных расстройств и, что крайне опасно,

суицидальных мыслей и их реализации. Крайне важно вовремя обратить внимание на таких женщин и девочек-подростков, так как не всегда степень выраженности поражения и вовлеченность органов и тканей малого таза в патологический процесс коррелируют с клиническими проявлениями [20]. Данная проблема нуждается в дальнейших исследованиях и наблюдениях, не всегда проводимое лечение дает положительную динамику, длительный безболевой период и отсутствие прогрессирования заболевания невозможны без междисциплинарного подхода и профилактики на всех этапах ведения.

Сведения об авторах

Мягченкова Ксения Игоревна (Kseniya I. Myagchenkova) – студентка VI курса Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: ksushamya@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6444-6800>

Хащенко Елена Петровна (Elena P. Khaschenko) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник 2-го гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: khashchenko_elena@mail.ru

<http://orsid.org/0000-0002-3195-307X>

Уварова Елена Витальевна (Elena V. Uvarova) – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 2-м гинекологическим отделением ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, президент Межрегиональной общественной организации «Объединение детских и подростковых гинекологов», профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: elena-uvarova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>

Литература

1. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Юрасов И.В. Возможности и перспективы консервативной терапии эндометриоза как хронического прогрессирующего заболевания (обзор литературы) // Гинекология. 2020. Т. 22, № 1. С. 14–18.
2. Rogers P.A., D'Hooghe T.M., Fazleabas A., Gargett C.E., Giudice L.C., Montgomery G.W. et al. Priorities for endometriosis research: recommendations from an international consensus workshop // Reprod. Sci. 2009. Vol. 16, N 4. P. 335–346.
3. Elham Kor, Seyed Reza Saadat Mostafavi, Zahra Ahmadian Mazhin, Adeleh Dadkhah, Anis Kor, Shirin Habibi Arvanagh et al. Relationship between the severity of endometriosis symptoms (dyspareunia, dysmenorrhea and chronic pelvic pain) and the spread of the disease on ultrasound // BMC Res. Notes. 2020. Vol. 13. Article ID 546.

4. Lunde C.E., Szabo E., Holmes S.A., Borsook D., Sieberg C.B. Commentary: novel use of offset analgesia to assess adolescents and adults with treatment resistant endometriosis-associated pain // *J. Pain Res.* 2020. Vol. 13. P. 2775–2782. DOI: <https://doi.org/10.2147/JPR.S276135>
5. Brown J., Crawford T.J., Allen C., Hopewell S., Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for management of pain in women with endometriosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 1. CD004753. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004753.pub4>
6. Smorgick N., As-Sanie S. Pelvic pain in adolescents // *Semin. Reprod. Med.* 2018. Vol. 36, N 2. P. 116–122. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676088>
7. Pope C.J., Sharma V., Sharma S., Mazmanian D. A systematic review of the association between psychiatric disturbances and endometriosis // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2015. Vol. 37, N 11. P. 1006–1015.
8. Low W.Y., Edelmann R.J., Sutton C. A psychological profile of endometriosis patients in comparison to patients with pelvic pain of other origins // *J. Psychosom. Res.* 1993. Vol. 37, N 2. P. 111–116.
9. Laganà A.S., Condemi I., Retto G. et al. Analysis of psychopathological comorbidity behind the common symptoms and signs of endometriosis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015. Vol. 194. P. 30–33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.08.015>
10. Sepulcri R. de P., do Amaral V.F. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009. Vol. 142, N 1. P. 53–56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.09.003>
11. Lorençatto C., Petta C.A., Navarro M.J., Bahamondes L., Matos A. Depression in women with endometriosis with and without chronic pelvic pain // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2006. Vol. 85, N 1. P. 88–92. DOI: <https://doi.org/10.1080/00016340500456118>
12. Roth R.S., Punch M., Bachman J.E. Psychological factors in chronic pelvic pain due to endometriosis: a comparative study // *Gynecol. Obstet. Invest.* 2011. Vol. 72, N 1. P. 15–19. DOI: <https://doi.org/10.1159/000321392>
13. Laganà A.S., La Rosa V.L., Rapisarda A.M.C., Valenti G., Sapia F., Chiofalo B. et al. Anxiety and depression in patients with endometriosis: impact and management challenges // *Int. J. Womens Health.* 2017. Vol. 9. P. 323–330. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S119729>
14. Endometriosis. URL: <https://medlineplus.gov/endometriosis.html> (date of access January 12, 2021)
15. Maddern J., Grundy L., Castro J., Brierley S.M. Pain in endometriosis // *Front. Cell. Neurosci.* 2020. Vol. 14. Article ID 590823. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.590823>
16. Bulun S.E., Yilmaz B.D., Sison C., Miyazaki K., Bernardi L., Liu S. et al. Endometriosis // *Endocr. Rev.* 2019. Vol. 40, N 4. P. 1048–1079. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>
17. Puttemans P., Benagiano G., Gargett C., Romero R., Guo S.-W., Brosens I. Neonatal uterine bleeding as a biomarker for reproductive disorders during adolescence: a worldwide call for systematic registration by nurse midwife // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2017. Vol. 30, N 12. P. 1434–1436. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1216540>
18. Давыдов О.С. Хронизация боли: факторы риска, механизмы и возможности предупреждения // *Лечащий врач.* 2017. № 5. С. 6.
19. Zheng P., Zhang W., Leng J., Lang J. Research on central sensitization of endometriosis-associated pain: a systematic review of the literature // *J. Pain Res.* 2019. Vol. 12. P. 1447–1456. DOI: <https://doi.org/10.2147/JPR.S197667>
20. Патологические механизмы болевого синдрома при дисменорее. URL: http://vmede.org/sait/?page=113&id=msprav_Vertebrologija&menu=msprav_Vertebrologija (дата обращения: 29.12.2020)
21. What are the symptoms of endometriosis? URL: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/endometri/condition-info/symptoms> (date of access December 29, 2020)
22. Aredo J.V., Heyrana K.J., Karp B.I., Shah J.P., Stratton P. Relating chronic pelvic pain and endometriosis to signs of sensitization and myofascial pain and dysfunction // *Semin. Reprod. Med.* 2017. Vol. 35, N 1. P. 88–97. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597123>
23. Berkley K.J., Dmitrieva N., Curtis K.S., Papka R.E. Innervation of ectopic endometrium in a rat model of endometriosis // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2004. Vol. 101, N 30. P. 11 094–11 098. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0403663101>
24. Wei Y., Liang Y., Lin H., Dai Y., Yao S. Autonomic nervous system and inflammation interaction in endometriosis-associated pain // *J. Neuroinflamm.* 2020. Vol. 17, N 1. P. 80. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01752-1>
25. Физиология боли. URL: <https://do2.vsmu.by/mod/page/view.php?id=32831> (дата обращения: 29.12.2020)
26. Арефьева А.В. Нейрофизиология : учебное пособие для вузов. Москва : Юрайт, 2019. 189 с.
27. As-Sanie S., Kim J., Schmidt-Wilcke T. et al. Functional connectivity is associated with altered brain chemistry

- in women with endometriosis-associated chronic pelvic pain // *J. Pain*. 2016. Vol. 17, N 1. P. 1–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.09.008>
28. As-Sanie S., Harris R.E., Napadow V. et al. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: a voxel-based morphometry study // *Pain*. 2012. Vol. 153, N 5. P. 1006–1014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.01.032>
 29. Rosa-e-Silva J.C., Herren H., Meola J., Poli-Neto O.B., Rosa-e-Silva A.C. Functional magnetic resonance imaging evaluation of central sensitization in an experimental model of pain in rats with induced endometriosis // *Ann. Transl. Med.* 2020. Vol. 8, N 20. P. 1286. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm-2020-118>
 30. Bergqvist A., Theorell T. Changes in quality of life after hormonal treatment of endometriosis // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2001. Vol. 80, N 7. P. 628–637.
 31. Zhao L., Wu H., Zhou X., Wang Q., Zhu W., Chen J. Effects of progressive muscular relaxation training on anxiety, depression and quality of life of endometriosis patients under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012. Vol. 162, N 2. P. 211–215.
 32. Van den Broeck U., Meuleman C., Tomassetti C. et al. Effect of laparoscopic surgery for moderate and severe endometriosis on depression, relationship satisfaction and sexual functioning: comparison of patients with and without bowel resection // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28, N 9. P. 2389–2397. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/det260>
 33. Dydyk A.M., Gupta N. Chronic pelvic pain // StatPearls. Treasure Island, FL : StatPearls Publishing, 2020.
 34. Haugstad G.K., Haugstad T.S., Kirste U.M., Leganger S., Wojniusz S., Klemmetsen I. et al. Continuing improvement of chronic pelvic pain in women after short-term Mensendieck somatocognitive therapy: results of a 1-year follow-up study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 199, N 6. P. 615.e1–e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jajog.2008.06.019>

References

1. Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Yurasov I.V. Possibilities and prospects of conservative therapy of endometriosis as a chronic disease (literature review). *Gynekologiya [Gynecology]*. 2020; 22 (1): 14–8. (in Russian)
2. Rogers P.A., D'Hooghe T.M., Fazleabas A., Gargett C.E., Giudice L.C., Montgomery G.W., et al. Priorities for endometriosis research: recommendations from an international consensus workshop. *Reprod Sci.* 2009; 16 (4): 335–46.
3. Elham Kor, Seyed Reza Saadat Mostafavi, Zahra Ahmadian Mazhin, Adeleh Dadkhah, Anis Kor, Shirin Habibi Arvanagh, et al. Relationship between the severity of endometriosis symptoms (dyspareunia, dysmenorrhea and chronic pelvic pain) and the spread of the disease on ultrasound. *BMC Res Notes*. 2020; 13: 546.
4. Lunde C.E., Szabo E., Holmes S.A., Borsook D., Sieberg C.B. Commentary: novel use of offset analgesia to assess adolescents and adults with treatment resistant endometriosis-associated pain. *J Pain Res.* 2020; 13: 2775–82. DOI: <https://doi.org/10.2147/JPR.S276135>
5. Brown J., Crawford T.J., Allen C., Hopewell S., Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for management of pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1: CD004753. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004753.pub4>
6. Smorgick N., As-Sanie S. Pelvic pain in adolescents. *Semin Reprod Med.* 2018; 36 (2): 116–22. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676088>
7. Pope C.J., Sharma V., Sharma S., Mazmanian D. A systematic review of the association between psychiatric disturbances and endometriosis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015; 37 (11): 1006–15.
8. Low W.Y., Edelmann R.J., Sutton C. A psychological profile of endometriosis patients in comparison to patients with pelvic pain of other origins. *J Psychosom Res.* 1993; 37 (2): 111–6.
9. Laganà A.S., Condemi I., Retto G., et al. Analysis of psychopathological comorbidity behind the common symptoms and signs of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 194: 30–3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.08.015>
10. Sepulcri R. de P., do Amaral V.F. Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 142 (1): 53–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2008.09.003>
11. Lorençatto C., Petta C.A., Navarro M.J., Bahamondes L., Matos A. Depression in women with endometriosis with and without chronic pelvic pain. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006; 85 (1): 88–92. DOI: <https://doi.org/10.1080/00016340500456118>

12. Roth R.S., Punch M., Bachman J.E. Psychological factors in chronic pelvic pain due to endometriosis: a comparative study. *Gynecol Obstet Invest.* 2011; 72 (1): 15–9. DOI: <https://doi.org/10.1159/000321392>
13. Laganà A.S., La Rosa V.L., Rapisarda A.M.C., Valenti G., Sapia F., Chiofalo B., et al. Anxiety and depression in patients with endometriosis: impact and management challenges. *Int J Womens Health.* 2017; 9: 323–30. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S119729>
14. Endometriosis. URL: <https://medlineplus.gov/endometriosis.html> (date of access January 12, 2021)
15. Maddern J., Grundy L., Castro J., Brierley S.M. Pain in endometriosis. *Front Cell Neurosci.* 2020; 14: 590823. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.590823>
16. Bulun S.E., Yilmaz B.D., Sison C., Miyazaki K., Bernardi L., Liu S., et al. Endometriosis. *Endocr Rev.* 2019; 40 (4): 1048–79. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>
17. Puttemans P., Benagiano G., Gargett C., Romero R., Guo S.-W., Brosens I. Neonatal uterine bleeding as a biomarker for reproductive disorders during adolescence: a worldwide call for systematic registration by nurse midwife. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 30 (12): 1434–6. DOI: <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1216540>
18. Davydov O.S. Chronization of pain: risk factors, mechanisms and possibilities of prevention. *Lechashchii vrach [Attending Physician]*. 2017; (5): 6. (in Russian)
19. Zheng P., Zhang W., Leng J., Lang J. Research on central sensitization of endometriosis-associated pain: a systematic review of the literature. *J Pain Res.* 2019; 12: 1447–56. DOI: <https://doi.org/10.2147/JPR.S197667>
20. Pathophysiological mechanisms of pain in dorsopathy. URL: http://vmede.org/sait/?page=113&id=msprav_Vertebrologija&menu=msprav_Vertebrologija (date of access December 29, 2020) (in Russian)
21. What are the symptoms of endometriosis? URL: <https://www.nichd.nih.gov/health/topics/endometri/conditioninfo/symptoms> (date of access December 29, 2020)
22. Aredo J.V., Heyrana K.J., Karp B.I., Shah J.P., Stratton P. Relating chronic pelvic pain and endometriosis to signs of sensitization and myofascial pain and dysfunction. *Semin Reprod Med.* 2017; 35 (1): 88–97. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597123>
23. Berkley K.J., Dmitrieva N., Curtis K.S., Papka R.E. Innervation of ectopic endometrium in a rat model of endometriosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101 (30): 11 094–8. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0403663101>
24. Wei Y., Liang Y., Lin H., Dai Y., Yao S. Autonomic nervous system and inflammation interaction in endometriosis-associated pain. *J Neuroinflamm.* 2020; 17 (1): 80. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01752-1>
25. Physiology of pain. URL: <https://do2.vsmu.by/mod/page/view.php?id=32831> (date of access December 12, 2020) (in Russian)
26. Aref'eva A.V. *Neurophysiology. Textbook.* Moscow: Yurayt, 2019: 189 p. (in Russian)
27. As-Sanie S., Kim J., Schmidt-Wilcke T., et al. Functional connectivity is associated with altered brain chemistry in women with endometriosis-associated chronic pelvic pain. *J Pain.* 2016; 17 (1): 1–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.09.008>
28. As-Sanie S., Harris R.E., Napadow V., et al. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: a voxel-based morphometry study. *Pain.* 2012; 153 (5): 1006–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.01.032>
29. Rosa-e-Silva J.C., Herren H., Meola J., Poli-Neto O.B., Rosa-e-Silva A.C. Functional magnetic resonance imaging evaluation of central sensitization in an experimental model of pain in rats with induced endometriosis. *Ann Transl Med.* 2020; 8 (20): 1286. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm-2020-118>
30. Bergqvist A., Theorell T. Changes in quality of life after hormonal treatment of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80 (7): 628–37.
31. Zhao L., Wu H., Zhou X., Wang Q., Zhu W., Chen J. Effects of progressive muscular relaxation training on anxiety, depression and quality of life of endometriosis patients under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012; 162 (2): 211–5.
32. Van den Broeck U., Meuleman C., Tomassetti C., et al. Effect of laparoscopic surgery for moderate and severe endometriosis on depression, relationship satisfaction and sexual functioning: comparison of patients with and without bowel resection. *Hum Reprod.* 2013; 28 (9): 2389–97. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/det260>
33. Dydyk A.M., Gupta N. Chronic pelvic pain. In: StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2020.
34. Haugstad G.K., Haugstad T.S., Kirste U.M., Leganger S., Wojniusz S., Klemmetsen I., et al. Continuing improvement of chronic pelvic pain in women after short-term Mensendieck somatocognitive therapy: results of a 1-year follow-up study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199 (6): 615.e1–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.06.019>