# Порушення рецепторної відповіді на прогестерон при ендометріозі

**В. Е. Абдуллаєв**

*Медичний центр «Інномед — центр ендохірургії», м. Вінниця*

**Резюме**

Резистентність до прогестерону при ендометріозі є складним патофізіологічним явищем, що зумовлює зниження ефективності гормонального лікування, зокрема прогестинами. Основними механізмами резистентності вважають зниження експресії прогестеронових рецепторів (PR), переважно PR-B, під впливом епігенетичних змін (гіперметилювання промоторів), порушення естроген-прогестеронового балансу, підвищення рівня естрогенових рецептора β, а також активацію прозапальних шляхів. Крім того, вогнища ендометріозу демонструють тканинно-специфічну варіабельність щодо рецептивності до прогестерону, що ще більше ускладнює клінічну інтерпретацію ефективності терапії. У клінічній практиці резистентність часто помилково визначають лише за наявністю персистуючого больового синдрому на тлі терапії, проте це не є достатньою умовою. Біль при ендометріозі має мультифакторну природу. Таким чином, підхід до лікування повинен бути багатокомпонентним, включаючи не лише гормональні препарати, а й нейромодулятори, нестероїдні протизапальні засоби, психоемоційну підтримку. В статті підкреслюється важливість диференційованого підходу до оцінки терапевтичної відповіді та уникнення надмірної ротації гормональних схем без урахування реальних патогенетичних механізмів.

**Ключові слова:** *ендометріоз, прогестерон, PR-B, резистентність, епігенетика, гіперметилювання, дієногест, Савіс, прогестини, гормональна терапія, біль, центральна сенситизація.*

## IMPAIRED PROGESTERONE RECEPTOR RESPONSE IN ENDOMETRIOSIS

**V. E. Abdullaev**

*Medical Center "Innomed — Endosurgery Center", Vinnytsia*

**Summary**

Progesterone resistance in endometriosis is a complex pathophysiological phenomenon leading to reduced effectiveness of hormonal treatments, particularly progestins. The main mechanisms include downregulation of progesterone receptors — especially PR-B — due to epigenetic changes (promoter hypermethylation), disruption of estrogen-progesterone balance, upregulation of estrogen receptor β (ERβ), and activation of pro-inflammatory pathways. Additionally, endometriotic lesions exhibit tissue-specific variability in progesterone responsiveness, further complicating the clinical interpretation of treatment efficacy. In practice, resistance is often mistakenly diagnosed based solely on persistent pain despite therapy; however, this is not a sufficient criterion, as endometriosis-related pain has a multifactorial origin. Therefore, treatment should be multimodal, incorporating not only hormonal therapy but also neuromodulators, NSAIDs, and psychosocial support. This article highlights the importance of a nuanced evaluation of therapeutic response and the need to avoid excessive rotation of hormonal regimens without addressing the underlying pathophysiological mechanisms.

**Key words:** *endometriosis, progesterone, PR-B receptor, resistance, epigenetics, hypermethylation, dienogest, Savis, progestins, hormonal therapy, pain, central sensitization.*

**Ендометріоз** — це поширене естроген-залежне захворювання з надзвичайно гетерогенними патогентичними механізмами, що характеризується індивідуальною відповіддю на стандартну гормональну терапію, зокрема прогестинами [Zondervan et al., 2020]. У клінічній практиці ми все частіше стикаємося з пацієнтками, які мають: рецидивуючий або персистуючий біль незважаючи на тривале лікування прогестинами, повторні оперативні втручання після невдалих спроб медикаментозного контролю, збережену або наростаючу активність ендометріоїдних вогнищ за даними магнітно-резонансної терапії чи ультразвукового дослідження, виражені побічні ефекти або непереносимість терапії, що не супроводжуються клінічним покращенням. Це змушує поставити ключове запитання — чи завжди тканина ендометріоїдних гетеротопій залишається чутливою до прогестерону? Згідно з сучасними уявленнями, одна з головних причин терапевтичної неефективності — це прогестеронова резистентність, тобто зниження або втрата біологічної відповіді ендометріоїдних клітин на дію прогестинів [Bulun et al., 2010; Patel et al., 2017].

Ендометріоз є гетерогенною патологією з широким спектром клінічних проявів та варіабельною відповіддю на лікування. Сучасна концепція

розглядає ендометріоз як мультифакторне захворювання, що має різні морфологічні та біологічні форми, які відображають його фенотипічну та молекулярну неоднорідність [Zondervan et al., 2020].

Згідно з поточними класифікаційними підходами, виділяють такі **основні підтипи ендометріозу:**

- перитонеальний (поверхневий) ендометріоз — найбільш поширена форма, представлена поверхневими ендометріоїдними імплантатами на очеревині. Вважається початковою формою захворювання з менш агресивним клінічним перебігом [Vercellini et al., 2014];
- яєчникові ендометріоми (шоколадні кісти) — кісти, заповнені деградованою кров'ю, що виникають на фоні повторних кровотеч усередині ендометріоїдної тканини в корі яєчника. Цей тип асоціюється з більш вираженим запальним мікросередовищем та підвищеним ризиком безпліддя [Donnez & Roman, 2017];
- глибокий інфільтративний ендометріоз — найбільш агресивний варіант, визначається як проникнення ендометріоїдних уражень на глибину більше 5 мм під очеревину. Часто уражає структури поза тазом (сечовий міхур, пряму кишку, сечоводи), супроводжується вираженим больовим синдромом, значним запаленням та фіброзом [Chapron et al., 2019];
- аденоміоз;
- екстрагенітальний ендометріоз.

Існування таких морфологічно та біологічно різних форм дало підстави для гіпотези про те, що ендометріоз — це не єдине захворювання, а синдром із різними варіантами перебігу, етіологією, патогенезом і, що важливо, з різною чутливістю до гормонального лікування та ризиком рецидивів [Guo, 2006; Nisolle & Donnez, 1997]. Клінічно це підтверджується тим, що глибокий інфільтративний ендометріоз значно частіше демонструє резистентність до стандартної терапії прогестинами, має вищу частоту оперативних втручань, а також більший ризик рецидивів навіть після радикального хірургічного лікування [Vannuccini et al., 2020]. Натомість поверхневий ендометріоз у більшості випадків добре піддається медикаментозному лікуванню, особливо за умови ранньої діагностики [Bedaiwy et al., 2017]. Що стосується глибокого інфільтративного ендометріозу, було висунуто гіпотезу, що його розвиток пов'язаний із залишками мезодермальних мюллерових клітин, а самі вогнища характеризуються низьким ступенем диференціації та гормональною незалежністю, на що вказують результати імуноцитохімічних досліджень [Zondervan et al., 2020]. Ці спостереження формують нову концептуальну основу, відповідно до якої поверхневий ендометріоз, яєчникові ендометріоми та глибокий інфільтративний ендометріоз слід розглядати не як стадії одного процесу, а як окремі нозологічні форми із різними патогенетичними механізмами та різною рецепторною чутливістю, різними підходами в лікуванні та прогнозах [Donnez J., Nisolle M., Gillet N. et al., 1996; Donnez J., Nisolle M., Smoes P. et al., 1996].

## Резистентність до прогестерону при ендометріозі: сучасне бачення клінічної проблеми

Резистентність до прогестерону визначається як знижена або відсутня відповідь клітин на дію прогестерону, навіть за його наявності в адекватних концентраціях. Існує гіпотеза, яка має підтвердження, що знижена реакція на прогестерон є внутрішньою властивістю ендометріозу, а не результатом нижчого рівня циркулюючого або локального біодоступного прогестерону (тобто резистентність може спостерігатися при адекваному рівні прогестрону в крові) [Bruner-Tran K. L. et al., 2002].

У контексті ендометріозу це явище має критичне значення, оскільки саме прогестерон (або його синтетичні аналоги — прогестини) є основою більшості сучасних гормональних підходів до лікування. Відомо, що прогестерон чинить антипроліферативний, протизапальний і протиангіогенний ефекти на ендометріоїдні гетеротопії. Однак при ектопічній локалізації ендометріоїдних клітин ці ефекти суттєво знижуються або втрачаються, що сприяє їх виживанню, проліферації та прогресуванню хвороби в несприятливому мікрооточенні [Attia et al., 2000; Bulun et al., 2012].

Ще у 1980-х роках Vierikko et al. звернули увагу на недостатню клінічну ефективність прогестерону та прогестинів у частини пацієнток з ендометріозом, що стало першим припущенням щодо можливої резистентності до прогестерону як частини патоґенезу захворювання [Vierikko et al., 1985]. Згодом концепцію прогестеронової резистентності було чітко сформульовано та підтверджено даними молекулярних досліджень Attia et al., які продемонстрували зниження експресії прогестеронових рецепторів (особливо ізоформи PR-B) в ендометріоїдних ураженнях порівняно з еутопічним ендометрієм [Attia et al., 2000].

Згідно з сучасними клінічними спостереженнями, гормональна терапія є ефективною лише приблизно у 2/3 жінок із больовим синдромом, який пов'язаний з ендометріозом, та залежить від виду прогестину та інших факторів [Zondervan et al., 2020]. Це означає, що майже кожна третя пацієнтка не відповідає на стандартне гормональне лікування, зокрема на прогестини. Дослідження свідчать, що довготривала ефективність терапії прогестинами є обмеженою, а відновлення симптомів, таких як дисменорея або глибока диспареунія, можливе вже через 6 місяців після лікування, як, наприклад, при застосуванні норетистерону ацетату [Ferrero et al., 2010].

**Механізми резистентності до прогестерону при ендометріозі** включають:

- зниження експресії рецепторів прогестерону, особливо ізоформи PR-B [Bulun et al., 2012], що призводить до «прогестеронової резистентності», зміщення балансу між ізоформами (менше PR-B, більше PR-A) [Zhang P., Wang G., 2023];
- хронічне запалення, яке «блокує» дію прогестерону. У тканинах, уражених ендометріозом, часто присутній стан постійного запалення. Це призводить до активації певних внутрішньоклітинних механізмів (наприклад, сигнального шляху NF-κB), які перешкоджають нормальній дії прогестерону, навіть, якщо сам гормон присутній у достатній кількості [Yilmaz et al., 2023; Burney & Giudice, 2012];
- епігенетичні зміни, які «вимикають» гени, відповідальні за сприйняття прогестерону. У деяких випадках на рівні ДНК відбуваються хімічні зміни (зокрема, гіперметилювання), які «глушать» активність генів, відпові-

дальних за утворення прогестеронових рецепторів. Це призводить до того, що клітини втрачають здатність відповідати на дію прогестерону [Zhao et al., 2020; Wu et al., 2006];

- надлишкова експресія естрогенових рецепторів (ER), особливо ERβ (домінують у вогнищах ендометріозу, пригнічуючи експресію PR через епігенетичні механізми і тим самим посилюють локальну резистентність до прогестерону) [Han et al., 2015; Xue et al., 2007];
- порушення індукції 17β-гідроксистероїддегідрогенази типу 2 (17β-HSD-2). Один із ключових ефектів прогестерону — це індукція ферменту 17β-HSD-2, який перетворює активний естрадіол у слабший естрон. У ендометріоїдних гетеротопіях цей шлях порушений, що сприяє накопиченню естрадіолу, незалежно від дії прогестинів [Zeitoun et al., 1998];
- дисбаланс між ERα та ERβ. Естрогени беруть участь у формуванні чутливості тканин до прогестерону, стимулюючи вироблення рецепторів до нього, зокрема, PRα та PRβ. Цей процес відбувається через специфічні ділянки ДНК (так звані промотори), які «зчитуються» тільки у відповідь на дію естрогенів. У нормі ERα активують ці промотори, що запускає синтез PR-B. Проте при ендометріозі відбувається порушення цього механізму. В осередках ендометріозу спостерігається підвищений рівень іншого типу естрогенового рецептора — ERβ. Він діє як природне «гальмо», пригнічуючи дію ERα. Через це знижується вироблення рецепторів до прогестерону, тканини стають менш чутливими до нього, тобто виникає прогестеронова резистентність. Цей дисбаланс між ERα та ERβ є характерною рисою ендометріозу та пояснює, чому у частини пацієнток гормональна терапія неефективна, незважаючи на адекватні дози препаратів [Petz L. N. et al., 2004; Malentacchi F. et al., 2020; Trukhacheva E. et al., 2009].

Таким чином, наразі відомо про молекулярні механізми резистентності до прогестерону, що відкриває додаткові нові терапевтичні цілі. Нині більшість досліджень показують, що зниження експресії PR, особливо функціонального PR-B, є ключовим компонентом розвитку резистентності до прогестерону, отже, розуміння механізмів, відповідальних за зниження експресії PR-B в ендометріоїдних вогнищах, є ключем до подолання цієї перешкоди. Окрім впливу епігенетичної регуляції та токсинів навколишнього середовища, порушення регуляції клітинної сигналізації при ендометріозі також відіграє важливу роль у розвитку резистентності до прогестерону (табл.).

*Таблиця.* **Роль епігенетичної регуляції, токсинів навколишнього середовища, порушення регуляції клітинної сигналізації у розвитку резистентності до прогестерону при ендометріозі**

| Поняття | Суть | Взаємозв'язок |
|---|---|---|
| **Епігенетична регуляція** | Зміна експресії генів через метилювання, модифікацію гістонів | Порушена епігенетика змінює активність генів сигналінгу та запалення |
| **Токсини довкілля** | Хімічні речовини, які змінюють гормональний баланс | Можуть ініціювати або підтримувати епігенетичні зміни та впливати на сигнальні каскади |
| **Клітинна сигналізація** | Каскади, що контролюють проліферацію, поділ клітин, апоптоз, імунну відповідь | Порушується через епігенетику або токсини, веде до патологічної імплантації клітин |

Порушення регуляції генів-мішеней прогестерону також спостерігалося в стромальних клітинах ендометрію, культивованих *in vitro* у жінок з ендометріозом, навіть коли рівні прогестерону в культуральному середовищі були добре контрольовані, що значною мірою підтверджує гіпотезу про те, що знижена реакція на прогестерон є внутрішньою властивістю ендометріозу, а не результатом нижчого рівня циркулюючого або локального біодоступного прогестерону.

## Зниження чутливості до прогестерону через зміну рецепторного профілю

У здоровому ендометрії прогестерон діє через два типи рецепторів — PR-A та PR-B. Обидві ізоформи PR кодуються одним і тим самим геном (PGR), але утворюються внаслідок альтернативного старту транскрипції. Вони мають спільні ділянки зв'язування з лігандом (прогестероном) і ДНК, але PR-B має додаткову амінокислотну послідовність (~ 164 амінокислоти) на N-кінці, що суттєво впливає на його функціональні властивості. PR-B – це «активна форма» рецептора, що визначає основні ефекти прогестерону, а саме, антипроліферативний ефект в ендометрії, що сприяє диференціюванню епітелію і підготовці ендометрію до імплантації, гальмування естроген-залежної проліферації через взаємодію з білками-коінгібіторами (наприклад, NCoR, SMRT), зменшення експресії запальних цитокінів, таким чином знижується локальне запалення [Graham et al., 2009; Patel et al., 2017]. PR-A — це регуляторна форма рецептора прогестерону, «вкорочена версія рецептора», що не має додаткової активаційної функції, як у PR-B. У деяких тканинах PR-A діє як транскрипційний репресор для PR-B або навіть для інших ядерних рецепторів (наприклад, ER), тому через нього відбувається гальмування ефектів від PR-B (особливо при високому співвідношенні PR-A до PR-B). У фізіологічних умовах PR-A функціонує як частина тонкої регуляції чутливості тканин до прогестерону, але при патологічному домінуванні (наприклад, при ендометріозі) блокує типову відповідь на гормональну терапію [Chung & Bulun, 2008]. Тому саме баланс між PR-A та PR-B — це ключ, як до чутливості так і до «резистетності» прогестерону. У нормальному ендометрії перед менструацією PR-A і PR-B експресуються в збалансованому співвідношенні, що забезпечує адекватну відповідь на прогестерон — пригнічення проліферації, стимуляція секреції, імуномодуляція [Zhang P. et al., 2023].

Враховуючи, що ендометріоз — захворювання зі значною молекулярною, гістологічною та клінічною різноманітністю, у жінки можуть мати місце осередки з нормальною експресією прогестеронових рецепторів і адекватною реакцією на гормони, й поряд з цим вогнища, де активність рецепторів знижена і прогестерон не працює в повному обсязі. Наприклад, один осередок може зберігати адекватну реакцію на прогести-

ни завдяки нормальній експресії PR-B, тоді як інший — бути резистентним через дисбаланс рецепторів PR-A/PR-B, ERβ/ERα тощо [Reis F. M. et al., 2020]. Оскільки резистентність часто локальна (фокусна), загалом терапія прогестинами працює. Прогестини пригнічують овуляцію та системні механізми, такі як естроген-залежна проліферація в чутливих осередках, апоптоз. Резистентність — це не повне «вимкнення» дії прогестерону, а скоріше регулювання потужності за принципом як працює реостат. Тому на даний час, рутинне визначення різними методами співвідношення PR-A/PR-B (імуногістохімія, qPCR, аналіз метилювання) активно застосовують тільки у наукових дослідженнях, вони не включені до клінічних настанов (ESGE, ESHRE, ACOG) для рутинного визначення з таких причин: бракує великих клінічних даних, що результати таких тестів змінюють лікувальну тактику; немає уніфікації методик — результати можуть відрізнятися залежно від лабораторії; біоптат з одного осередку не відображає усю захворюваність «мозаїчність» ендометріозу [Attia G. R. et al., 2000]. У ретроспективному дослідженні резистентності рецепторів до прогестрону [Flores V. A. et al., 2018] було показано: якщо H-score PR > 80, усі (100 %) пацієнтки відповіли на терапію дієногестом; якщо H-score PR ≤ 5, тоді 94 % пацієнток не відповіли на лікування; пацієнтки з H-score у межах 5–80 мали варіабельну клінічну відповідь, яку наразі складно передбачити. Тобто у пацієнток із крайніми значеннями PR H-score (дуже високими або дуже низькими) можна орієнтовно прогнозувати ефективність прогестинової терапії, а в «сірій зоні» — не можливо, це підтверджує попередні висновки про гетерогенність ендометріозу. Проте більшість пацієнток мають проміжні значення PR, тому H-score наразі не є надійним інструментом для рутинного підбору лікування. Таким чином, резистентність до прогестерону є не лише лабораторно підтвердженим феноменом, але й реальною клінічною проблемою (до 30 % пацієнток не реагують на терапію прогестинами, що також клінічно свідчить про резистентність до прогестерону [Bulun S. E. et al., 2010]), яка обмежує ефективність доступних терапевтичних стратегій та спонукає до пошуку нових мішеней для лікування.

Вибір гормональної терапії є емпіричним через рецепторну неоднорідність та відсутність сучасних біомаркерів, стандартизованих методів діагностики. При призначенні лікування орієнтуються на симптоми: якщо бачимо ефект — продовжуємо терапію, якщо ні — змінюємо. Завдяки фокусності резистентних осередків, прогестини діють і виявляють ефект у більшості пацієнток.

Для лікування ендометріозу застосовуються різноманітні прогестини, такі як дієногест, норетиндрону ацетат, медроксипрогестерону ацетат, ципротерону ацетат, імпланон, дидрогестерон та внутрішньоматкова система, що вивільняє левоноргестрел, які вводяться перорально, внутрішньом'язово, підшкірно, вагінально або внутрішньоматково.

Існують певні дослідження ефективності дидрогестерону при ендометріозі. Отримано дані про зменшення болю і поліпшення фертильності. Втім відсутні порівняння з дієногестом чи сучасними препаратами при резистентності саме до прогестерону. Кількість та якість доказів дії дидрогестерону при ендометріозі загалом дуже низькі. Обмежені дані свідчать про те, що дидрогестерон може мати деякі переваги над гестриноном, агоністами гонадотропін-рилізинг гормону (ГнРГ) та іншими терапевтичними методами лікування ендометріозу. Однак цей висновок слід інтерпретувати з обережністю, адже в одному з опублікованих мета-аналізів зі 377 перевірених посилань, 19 досліджень були включені до синтезу даних за участю 1709 жінок, майже три чверті були або рандомізованими контрольованими дослідженнями, або клінічними контрольованими дослідженнями [Peng C. et al., 2021].

Доведено, що дієногест, на відміну від інших прогестинів, покращує чутливість до прогестерону. Препарат Савіс компанії Gedeon Richter містить дієногест у дозуванні 2 мг. Була проведена і підтверджена його порівняння біоеквівалентність (за швидкістю, ступенем всмоктування, переносністю й іншими параметрами) з еталонним препаратом (дієногест 2 мг). За даними порівняльного дослідження, обидва препарати добре переносилися без серйозних побічних ефектів [Randomized, open-label, 2-way crossover bioequivalence study of dienogest 2 mg film-coated tablet and visanne (reference) following a 2 mg dose in healthy subjects under fasting conditions. Final Integrated Clinical and Statistical Report, 2015].

У пацієнтів з ендометріозом дієногест у дозі 2 мг (Савіс) зменшує прояви прогестеронової резистентності за рахунок відновлення та збільшення співвідношення PR-B/PR-A та зменшення ERβ/ERα, тоді як гонадотропін-рилізинг аналоги не продемонстрували такого ефекту [Hayashi A. et al., 2012]. Також дієногест у дозі 2 мг (Савіс), знижує запальні процеси, пригнічує експресію ароматази (CYP19A1), COX-2, зменшує активність протизапальних цитокінів (IL-6, IL-8, MCP-1) та факторів ангіо-/нейрогенезу (VEGF, NGF) [Ichioka M. et al., 2015].

Савіс (дієногест 2 мг) демонструє значне та стійке зменшення болю, підтверджене рандомізованими дослідженнями та відкритими когортами [Strowitzki T. et al., 2010; Sun J. F. et al., 2024] і приводить до істотного зменшення вогнищ ендометріозу, особливо при ендометріомах [Muzii L. et al., 2020; Schindler A. E., 2011; Ferrari F. et al., 2024] та в постопераційному періоді, зменшуючи ризик рецидиву та необхідність повторної операції.

Дієногест (2 мг, Савіс) характеризується унікальною молекулярною специфічністю, яка забезпечує сильну ендометріальну активність і високий терапевтичний індекс. Дієногест має сильні докази ефективності, зниження болю та зменшення розмірів ендометріом, рекомендований як перший вибір у багатьох європейських настановах [Kalaitzopoulos D. R. et al., 2021].

Савіс (дієногест, 2 мг) варто розглядати не лише як симптоматичний, а й як терапевтичний засіб, потенційно коригуючий молекулярну резистентність. Хоча терапія дієногестом є добре вивченою та продемонструвала ефективність, існують винятки. Відкрите багатоцентрове дослідження показало, що близько 30 % пацієнток з ендометріозом після 28 тижнів лікування дієногестом не продемонстрували покращення ендометріоз-асоційованого тазового болю [Yoshino et al., 2020]. У великому проспективному когортному дослідженні, яке включало 3113 жінок з ендометріозом, 23 % не відчули жодного очевидного клінічного ефекту від застосування дієногесту [Harada

et al., 2019]. У дослідженні реальної клінічної практики 2022 року, яке охоплювало пацієнток із 6 азійських країн, було встановлено, що після 24 місяців лікування дієногестом у дозі 2 мг/добу у 16,3 % жінок біль не зменшився, а у 5,1 % стан навіть погіршився. При цьому у частини пацієнток початкове покращення протягом перших 6 місяців згодом змінилося рецидивом болю до 24 місяця [Lee et al., 2022]. На підставі цих клінічних даних висловлено припущення, що у частини пацієнток під час довготривалого прийому дієногесту може розвиватися функціональна резистентність до препарату.

Але чи так це насправді? На відміну від агоністів ГнРГ, дієногест не спричиняє «виснаження» рецепторів, його ефективність зберігається у довгостроковій перспективі і це базується на фармакологічних, імуномодуляторних і антипроліферативних властивостях препарату. Однак, ці ефекти не гарантують універсальну відповідь у всіх пацієнток. Хоча низка досліджень вказує на те, що у 16–30 % пацієнток із ендометріозом не спостерігається клінічного покращення після тривалого прийому дієногесту [Yoshino et al., 2022; Seitz et al., 2020; Harada et al., 2016], передчасно трактувати ці результати як доказ розвитку істинної гормонорезистентності є методологічно спірним. Основною причиною такої інтерпретації може бути обмежений підхід до оцінки ефективності лікування, що ґрунтується виключно на зміні інтенсивності больового синдрому та включення в дослідження пацієнтів з різними формами ендометріозу, які відповідно мають різну рецепторну особливість. Важливо відокремлювати резистентність до прогестерону від неправильного розуміння механізмів формування больового синдрому та резистентості до гормонального лікування.

Біль при ендометріозі має комплексну природу, яка включає:

- периферичну та центральну сенситизацію;
- невропатичні компоненти;
- запальні процеси.

Центральна сенситизація — це підвищена збудливість нейронів спинного та головного мозку, що посилює сприйняття болю навіть при відсутності значної периферичної патології [Woolf C. J., 2011].

У більшості клінічних досліджень ефективність лікування оцінюється за динамікою больового синдрому, проте призначення лише гормональних препаратів не враховує неврологічні та запальні механізми болю. Тому симптоматична резистентність до лікування часто є наслідком неадекватної діагностики та відсутності комплексної терапії [Missmer S. A. et al., 2021].

Крім того, рецептивність ендометріоїдних вогнищ до прогестерону є гетерогенною. Знижена експресія PR-B, епігенетичні зміни, а також надмірна активація запальних шляхів призводять до локальної резистентності [Hirota Y. et al., 2020]. Отже, якщо провести критичний аналіз досліджень, про які згадувалось раніше, то у випробуванні Yoshino et al. (2022) автори не проводили диференційовану оцінку різних форм ендометріозу та типів болю, таких як нейропатичний, вісцеральний чи соматичний, не залучали шкали DN4 чи PainDETECT, що є критично важливим для верифікації типу болю. У дослідженні Seitz et al. (2020) також відсутня стратифікація за типами болю, коморбідністю з фіброміалгією, тазовою дисфункцією чи порушенням перцепції болю, тому зробити висновок про резистентність, як єдине пояснення, неможливо. У дослідженні Harada et al. (2016) оцінка ефекту була обмежена суб'єктивною візуально-аналоговою шкалою болю (VAS) без застосування підтверджених (науково перевірених) шкал класифікації болю.

Отже, неефективність гормональної терапії набуває клінічного значення лише тоді, коли було проведено комплексне лікування больового синдрому з урахуванням центральної сенситизації та запалення. Без цього заміна гормональних препаратів на інші часто призводить до «гормональних гойдалок» — хаотичної зміни лікування без зменшення чи усунення симптомів.

## Висновки

Ендометріоз — мозаїчне, гетерогенне захворювання з варіабельною експресією прогестеронових рецепторів у різних вогнищах. Прогестеронова резистентність — часткова, а не абсолютна. Саме тому Савіс залишається ключовим елементом терапії, забезпечуючи клінічне покращення в більшості випадків. І хоча типування на прогестронові рецетори не застосовується рутинно при ендометріозі, як недоцільне з багатьох причин, воно залишається перспективним напрямом у дослідженнях, як і біомаркери. Наразі на фоні знань та досліджень про резистентість до прогестрону в лікуванні ендометріозу залишається емпіричний, симптом-орієнтований підхід:

- якщо пацієнтку турбує біль — призначається стандартна гормональна терапія, наприклад, Савіс;
- якщо спостерігається відповідь — лікування продовжують;
- якщо відсутній достаній ефект — терапію змінюють;
- завжди має бути комплексна терапія відповідно до стандартів лікування в неврології хронічного больового синдрому негормонаальними препаратами.

Така тактика підтверджує необхідність індивідуалізованого підходу та своєчасну зміну терапевтичної стратегії (комбінація з іншими препаратами для лікування міофасціального та невропатичнго болю, перехід на інші препарати, зокрема антагоністи ГнРГ — Рієко, хірургічні методи, склеротерапія та інші). Втім у світлі сучасних уявлень про патогенез хронічного тазового болю висновки про резистентність до дієногесту (Савісу) слід інтерпретувати з обережністю. Частина таких випадків, ймовірно, є результатом неврахування типу болю, а не справжньої гормонорезистентності. Впровадження мультидисциплінарної діагностики та лікування є критично важливим компонентом ведення пацієнток з «нечутливим» до дієногесту ендометріозом.

*Надійшла 16.06.2025*

## Відомості про автора

**Вагіф Етібарович Абдуллаєв** — лікар акушер-гінеколог медичного центру «Інномед — центр ендохірургії», м. Вінниця

**E-mail:** vahif.abdullaiev@gmail.com