

На правах рукописи

Читанава Юрий Сергеевич

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТАЗОВОЙ БОЛИ,
ОБУСЛОВЛЕННОЙ АДЕНОМИОЗОМ**

14.01.01 — акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии.

Научный руководитель:

профессор кафедры акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии Медицинского института РУДН,
доктор медицинских наук

**Оразов
Мекан Рахимбердыевич**

Официальные оппоненты:

профессор кафедры акушерства и гинекологии №1
института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского
ГБОУ ВПО «Первый Московский
государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ
доктор медицинских наук, профессор

**Унанян
Ара Леонидович**

профессор кафедры акушерства и гинекологии
лечебного факультета ГБОУ ВПО «Новосибирский
государственный медицинский университет»
Минздрава РФ, доктор медицинских наук, профессор

**Кулешов
Виталий Михайлович**

Ведущая организация: государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии" (101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а).

Защита диссертации состоится 21 декабря 2021 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ПДС 0300.017 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации – <https://www.rudn.ru/>.

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ПДС 0300.017
кандидат медицинских наук, доцент

**Лебедева
Марина Георгиевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Тазовая боль (ТБ) — одна из актуальных и нерешенных клинических проблем современной гинекологии (Оразов М.Р. и соавт., 2017; Яроцкая Е.Л., 2017; Радзинский В.Е. и соавт., 2019; Brigid D. et al., 2021). Ее встречаемость в мировой популяции, по данным зарубежных авторов, составляет 5,7–26,6% (Wozniak S., 2016). В Российской Федерации популяционные исследования не проводились, поэтому данные о распространенности ТБ противоречивы. В то же время около 4% женщин, обратившихся за медицинской помощью, жалуются на ТБ, а в оперативной гинекологии она служит показанием для 12% всех гистерэктомий и 40% диагностических лапароскопий (Кузнецова И.В., 2017).

ТБ крайне негативно влияет на качество жизни женщины - дезорганизует различные функции организма вследствие нарушения центральных механизмов их регуляции, негативно влияет на психосоматический статус, трудоспособность, социальное функционирование и семейные отношения (Оразов М.Р. и соавт., 2017; Yakovenko K. et al., 2018; Brigid D. et al., 2021). Ведение пациенток с ТБ лежит в сфере ответственности не только акушеров-гинекологов, но и врачей смежных специальностей: урологов, хирургов, остеопатов и др.

Причины ТБ у женщин разнообразны, она может быть обусловлена гинекологическими и урологическими заболеваниями, болезнями желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательной системы (Grigorescu B. et al., 2016; Righarts A. et al., 2018; Brigid D. et al., 2021), однако точные механизмы формирования и методы абсолютного устранения болевого синдрома остаются контраверсионными. Наиболее часто среди гинекологических причин ТБ фигурирует эндометриоз, при этом зависимость выраженности боли от степени распространенности процесса неоднозначна (Оразов М.Р. и соавт., 2016; Ahangari A., 2014).

Как известно, аденомиоз - один из клинических фенотипов эндометриоза, при котором эндометриоподобная ткань (железы и строма) локализуется в миометрии, а миоциты реактивно гипертрофируются и гиперплазируются (Оразов М.Р. и соавт., 2014). Его распространенность в популяции колеблется от 38 до 64%, а доля в общей структуре эндометриоза варьирует от 53 до 80% (Адамян Л.В. и соавт., 2015; Оразов М.Р., 2016; Stratton P. et al., 2015). Сложно выделить какой-либо патогномоничный симптом аденомиоза, который клинически может манифестировать в виде ТБ, аномальных маточных кровотечений (АМК) и нарушений репродуктивной функции. При этом примерно у 30% пациенток симптомы заболевания вообще отсутствуют (Lee C.S. et al., 2018; Lacheta J., 2019; Tskhay V.B., 2019). Вместе с тем, сопутствующие заболевания могут иметь схожие проявления, маскируя аденомиоз и тем самым задерживая постановку диагноза (Grigorescu B. et al., 2016; Brigid D. et al., 2021).

Консенсус в отношении взаимосвязи аденомиоза и дисменореи к настоящему времени еще не достигнут, поскольку частота последней варьирует в широких пределах (от 50 до 93,4%). Само возникновение дисменореи как одной из форм ТБ, связанной с аденомиозом, до конца не понятно (Pinzauti S. et al., 2015; Ferrero S. et al., 2018). Ряд авторов в качестве объяснения рассматривают выраженный рост нервов в очагах аденомиоза, однако факт неоангиогенеза при этом остается предметом дискуссий (Бурлев В.А. и соавт., 2017; Szubert M. et al., 2020).

В качестве другого возможного фактора, способствующего формированию ТБ на фоне аденомиоза рассматривают окситоцин, который определяет перистальтику матки не только при беременности, но и вне гестации (Guo S.-W. et al., 2013). Имеются сведения, что экспрессия рецепторов окситоцина повышена как в эпителиальных клетках и гладкомышечных волокнах матки, так и в перитонеальных очагах эндометриоза и эндометриоидных кистах яичников (Ярмолинская М.И. и соавт., 2019). Вне беременности сократительная способность матки зависит от окситоцина и в норме ограничена эндометрием и переходной зоной матки. Однако на фоне аденомиоза выявляются выраженные гипералгезия и нарушения перистальтики миометрия (Richter O.N. et al., 2006). Имеются сведения, что для пациенток с эндометриозом характерны более высокая концентрация окситоцина в сыворотке крови и более частые аномальные сокращения матки по сравнению со здоровыми женщинами (He Y. et al., 2016). Aguilar H.N. et al. (2010) показали, что аномальная перистальтическая активность матки может лежать в основе клинических проявлений эндометриоза, в том числе аденомиоза, и коррелирует с его прогрессированием.

Патофизиологические механизмы, регулирующие эксцентрическую сократительную активность матки у женщин с ТБ на фоне аденомиоза, в настоящее время до конца не раскрыты, что в значительной степени влияет на эффективность лечения и качество жизни пациенток.

Степень разработанности темы. Этиология и патогенез ТБ, обусловленной аденомиозом, в последние годы продолжают привлекать внимание клиницистов и исследователей (Lacheta J., 2019). Согласно современным представлениям, болевой синдром при этом заболевании имеет многофакторную природу, в основе которой лежит повреждение нескольких компонентов ноцицептивной и антиноцицептивной систем. Возникающая в результате болевая афферентация оказывает дизрегулирующее действие почти на все системы организма.

Фактор роста нервов (ФРН) в последнее время рассматривают как маркер, изменение экспрессии которого указывает на появление аномального нейрогенеза. ФРН представляет собой одну из ключевых нейротрофических субстанций, участвующих в регуляции роста и гомеостаза нервной ткани путем активации пролиферации глиальных клеток, образования нервных волокон, а также поддержания активности ряда нейронов. На уровне периферической

сенсорной чувствительности доказано его участие в формировании локальной гиперчувствительности с увеличением плотности нервных волокон и повышением секреции провоспалительных факторов на фоне агрегации лимфоцитов и макрофагов (Оразов М.Р., 2016; Neziri A.Y. et al., 2014).

Основным субстратом формирования ТБ на фоне аденомиоза служат спастические сокращения миометрия, возникающие на фоне уже развившейся и/или прогрессирующей локальной гипералгезии, сопряженной с очагами гетеротопий эндометрия. Именно в этой связи выделяют ряд биологически активных триггеров, которые, вероятно, обуславливают не только интенсификацию местного роста нервных волокон, но и могут способствовать прямому или опосредованному повышению спонтанной контрактильности гладких мышечных клеток (ГМК) миометрия, то есть лежать в основе болевой перцепции при аденомиозе (Jiang C. et al., 2016).

Из числа секретируемых нейрональных маркеров среди ключевых факторов, регулирующих маточную контрактильность, необходимо назвать вазопрессин и окситоцин. Следует отметить, что они напрямую стимулируют сокращение ГМК миометрия и его сосудистого русла, связываясь с одноименными рецепторами вазопрессина (vasopressin-1 α receptor, V1 α R) и окситоцина (oxytocin receptor, OTR). В исследовании S. Mechsner et al. (2010) было установлено, что повышение экспрессии V1 α R и OTR в миометрии и в переходной зоне матки положительно коррелирует с амплитудой маточных сокращений и может приводить к появлению аномальной контрактильности миометрия, сопровождающейся выраженной дисменореей и снижением фертильности у женщин репродуктивного возраста.

Непрямое стимулирование спастического сокращения миометрия обусловлено воздействием воспалительных и провоспалительных цитокинов (субстанция Р, кальцитонин ген-родственный пептид и др.), выступающих в роли нейротрансмиттеров. Они оказывают опосредованное влияние на сокращение ГМК и способны увеличивать чувствительность ноцицептивных нейронов путем изменения экспрессии ионных каналов на нервных окончаниях, что в совокупности приводит к развитию локальной гипералгезии и формированию синдрома ТБ в клинической картине (Jiang C. et al., 2016).

Широкий спектр и разнонаправленность действия биогенных аминов, цитокинов и иных биологически активных пептидов, синтезируемых в эутопическом эндометрии и в участках эндометриоидных гетеротопий, вызывает закономерные сложности в определении влияния тех или иных гуморальных факторов на развитие ТБ, ассоциированной аденомиозом. Тот факт, что хирургическое лечение может купировать такую боль, свидетельствует о том, что в ее патогенезе ключевую роль играет периферическое звено, прежде всего наличие нервных волокон и мощной сосудистой сети, формирующих аномальную гипералгезию (Huang T.-S. et al., 2014; Jiang J. et al., 2016). Однако взаимосвязь состояния маточных сосудов и нервов с

окситоцинергической регуляцией матки в приложении к ТБ при аденомиозе остается неизученной.

Кроме того, принципы выбора медикаментозного лечения ТБ на фоне аденомиоза нуждаются в дополнительных исследованиях (Vanhie A. et al., 2016; Mu L. et al., 2020), поскольку современные методы коррекции ТБ при аденомиозе не всегда приводят к стойкому купированию болевого синдрома: частота резидуальной ТБ составляет 18–45%, а рецидив заболевания может происходить у 78% пациенток (Радзинский В.Е., 2019).

Все вышесказанное свидетельствует о необходимости углубленного изучения механизмов патогенеза ТБ, обусловленной аденомиозом, поиска более эффективных методов алгологической диагностики и рационального подхода к выбору медикаментозной терапии пациенток с аденомиозом и ТБ, что и определило актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: улучшение исходов лечения и повышение качества жизни пациенток с тазовой болью, ассоциированной с аденомиозом.

Для решения этой цели были поставлены следующие **задачи исследования:**

1. Выявить факторы риска развития тазовой боли, вызванной аденомиозом;
2. Изучить плотность рецепторов к окситоцину и вазопрессину в миометрии пациенток с тазовой болью, ассоциированной с аденомиозом;
3. Сравнить состояние иннервационного аппарата миометрия у женщин с болевой и безболевой формами аденомиоза;
4. Изучить связь между сонографическими и томографическими признаками распространенности аденомиоза и интенсивностью тазовой боли у пациенток изучаемой когорты;
5. Обосновать дифференцированный выбор вариантов медикаментозной терапии тазовой боли при аденомиозе.

Научная новизна. Разработана новая научная идея, существенно дополняющая современную концепцию патогенеза тазовой боли, обусловленной с аденомиозом, и менеджмента ведения пациенток этой когорты. Дополнены имеющиеся сведения о факторах риска развития синдрома тазовой боли у пациенток с аденомиозом.

Получены приоритетные данные о роли окситоцина и вазопрессина в патогенезе тазовой боли при аденомиозе. Впервые дана оценка состояния иннервационного аппарата миометрия при болевой и безболевой формах заболевания.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Расширены и углублены современные представления о механизмах формирования тазовой боли, обусловленной аденомиозом. Показано значимое ($p < 0,05$) увеличение плотности рецепторов к окситоцину и вазопрессину в миометрии пациенток с аденомиозом, страдающих ТБ, что может

способствовать нарушению синхронности сокращения миоцитов. Показано, что при ТБ у пациенток изучаемой когорты увеличивается площадь локального иннервационного поля за счет числа нейрональных апудоцитов и увеличения экспрессии фактора роста нервов и фактора роста сосудов. Это способствует формированию болевого синдрома с невропатическим компонентом и предопределяет отсутствие зависимости выраженности боли от степени распространенности заболевания ($p > 0,05$).

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных высокоинформативных методов исследования. Обобщен практический опыт применения комбинации аГнРГ и диеногеста для медикаментозной терапии ТБ, обусловленной аденомиозом, доказаны ее эффективность - более значимое снижение интенсивности болевого синдрома по шкале ВАШ ($p < 0,05$) и частоты рецидивов в течение года ($p < 0,05$), повышение качества жизни ($p > 0,05$), а также перспективность ее применения на практике. Предложена модификация рутинного алгоритма ведения пациенток с ТБ, обусловленной аденомиозом.

Методология и методы исследования. Работа выполнена в период 2015- 2019 гг. на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (зав. кафедрой — член-корр. РАН, засл. деятель науки РФ, д.м.н., проф. В.Е. Радзинский) Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (ректор — д.ю.н., проф. О.А. Ястребов), НУЗ «Центральная клиническая больница РЖД №6» г. Москвы (гл. врач — В.В. Мазарчук).

Основу диссертационной работы составил проспективный анализ массива данных комплексного обследования и лечения 180 женщин репродуктивного возраста с аденомиозом.

Критерии включения: репродуктивный возраст, наличие ТБ (N94.8); эндометриоза матки (аденомиоза, N80.0), верифицированного на основании сонографического и томографического исследования, информированное согласие пациентки на включение в исследование.

Критериями исключения служили: беременность, ТБ, обусловленная неврологическими расстройствами, или психогенная боль, гинекологические и соматические заболевания воспалительной и невоспалительной этиологии, сопровождающиеся ТБ (варикозная болезнь, злокачественные новообразования, интерстициальный цистит, миофасциальный болевой синдром, синдром раздраженного кишечника), эндометриоз других локализаций (в том числе ретроцервикальный эндометриоз и эндометриоз шейки матки), системные заболевания, заболевания свертывающей системы крови.

На первом этапе было проведено ретроспективное исследование: изучены 60 макропрепаратов удаленных маток пациенток с диффузным аденомиозом 2–3 степени распространенности. Из них основную группу составили 30 биоптатов матки пациенток с выраженной ТБ, не получавших гормональную терапию. В группу морфологического контроля были включены биоптаты маток 30 пациенток с безболевым аденомиозом, которым была

выполнена экстирпация матки в связи с тяжелыми аномальными маточными кровотечениями (АМК), гормонального лечения эти пациентки также не получали. Дизайн ретроспективного исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 — Дизайн ретроспективного этапа исследования

Второй этап (проспективное исследование) предполагал изучение клинко-алгологического статуса 120 пациенток с аденомиозом. Дизайн представлен на Рисунке 2.

Пациенткам изучаемой когорты методом двойной слепой рандомизации назначали медикаментозное лечение: диеногест по 2 мг в сутки в течение 6 мес (монотерапия) или агонист ГнРГ (бусерелин 3,75 мг) в течение 3-х мес с последующим приемом диеногеста по 2 мг в сутки в течение 3-х мес (комбинированная терапия в течение 6 мес). В зависимости от вида получаемой терапии пациентки I, II и III групп были стратифицированы на дополнительные группы А (монотерапия) и Б (комбинированная терапия). Женщины контрольной группы терапию не получали (Рисунок 3). Этот этап исследования включал наблюдение за пациентками в течение 12 мес после окончания терапии: оценивали частоту рецидивов болевого синдрома, длительность срока до первого рецидива, показатели качества жизни в соответствии с опросником SF-36 (Рисунок 3).



Рисунок 2 — Дизайн проспективного этапа исследования



Рисунок 3 — Рандомизация (двойным слепым методом) пациенток изучаемой когорты в зависимости от вида медикаментозного лечения

Для определения соответствия критериям исследования всем пациенткам было проведено комплексное клиническое обследование, включавшее сбор анамнеза; общий и объективный осмотр, с оценкой телосложения и конституциональных особенностей, состояния

сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной, дыхательной и мочевыделительной систем, обследование молочных желез; гинекологическое исследование (осмотр вульвы и промежности, шейки матки при помощи зеркал, а также бимануальное исследование); инструментальные методы исследования (УЗИ, МРТ).

С целью оценки антропометрического статуса определяли индекс Кетле, также называемый индексом массы тела (ИМТ), по следующей формуле:

$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \frac{\text{масса тела, кг}}{(\text{рост, м})^2}$$

Трехмерное (3D) трансвагинальное УЗИ с использованием ультразвукового сканера GE Voluson S6, имеющего функцию объемной визуализации и направленного доплеровского исследования (трансвагинальный конвексный датчик частотой 5,6–8,0 МГц) производили на 5–7-й день менструального цикла. Анализировали позицию матки, форму, контур, внутреннюю структуру и размеры, рассчитывали соотношение толщины передней и задней стенок матки, соотношение максимальной толщины МСЗ и толщины в области изучаемого участка МСЗ, разницу (дельта) между максимальным и минимальным показателями толщины МСЗ; измеряли толщину и эхо-структуру эндометрия (так называемое М-эхо).

МРТ проводили на магнитно-резонансном томографе Siemens 1.5 Тл MAGNETOM Avanto (ФРГ) в аксиальной, сагиттальной и коронарной проекциях. При помощи импульсной последовательности получали T2-взвешенные изображения с толщиной среза 0,3–0,6 см. Поле зрения составляло 32–42 см. В ходе исследования формировали T1- и T2-взвешенные изображения жидкостных структур, от чего зависела интенсивность томографического сигнала: низкая — на T1- и высокая — на T2-взвешенных изображениях. Для верификации кистозных структур применяли режим томографической гидрографии. Для выявления геморрагического компонента ориентировались на FLASH-режим импульсной последовательности (от англ. Fast Low Angle SingleShot) (TR/TE=100–250/4,6 мс) с углом отклонения в пределах 70–90° и формированием T1-взвешенных изображений.

Биопсийный материал исследовали в гистохимической лаборатории Федерального государственного бюджетного учреждения "9 Лечебно-диагностический центр" Минобороны России (начальник Центра - К.Э. Кувшинов). Проводили морфологическое и ИГХ-исследование со стандартизированной компьютерной морфометрией. ИГХ-исследование, предварительно депарафинизировав и регидратировав парафиновые срезы по утвержденному стандарту, проводили в автоматическом режиме в иммуногистостейнере Bond-Max (Leica, ФРГ). В качестве первичных антител применяли моноклональные антитела мышей (Abcam, Великобритания) к сосудистому эндотелиальному фактору роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) — Anti-VEGFA antibody (Clone ab46154, 1:400), к ФРН (Anti-ФРН antibody, Clone

ab52918, 1:300), моноклональные антитела кроликов к нейрон-специфической енолазе (neuron-specific enolase, NSE) — Anti-NSE antibody, Clone ab64721, 1:500); моноклональные антитела к рецептору окситоцина OTR — Anti-Oxytocin Receptor antibody (Clone ab217212, 1:300); поликлональные антитела к рецептору вазопрессина V1 α R (Anti-AVPR1A/ V1 α R antibody, Clone ab140492, 1:200). Полуколичественный метод предусматривал оценку результатов ИГХ-реакций по 3-балльной системе с подсчетом количества иммунопозитивных клеток в 10 случайно отобранных полях зрения при увеличении $\times 400$ (%): «-» — отсутствие, «+» — слабая (5–25% клеток, 1 балл), «++» — умеренная (25–50% клеток, 2 балла), «+++» — выраженная ($\geq 51\%$ клеток, 3 балла).

Визуализацию биопсийного материала осуществляли на светооптическом микроскопе Leica DM4500 (Leica Microsystems, ФРГ), совмещенном с видеокамерой Leica (ФРГ) и штатным программным обеспечением. Для оценки результатов ИГХ-реакции производили компьютерную морфометрию. Этот же метод исследования позволял определить площадь положительно окрашенных объектов в поле зрения, рассчитать его в процентном соотношении с помощью компьютерной системы анализа изображения с открытым кодом Image J 1.51.

С целью оценки выраженности ТБ у обследуемых женщин использовали вербально-рейтинговую шкалу, оценивающую выраженность и продолжительность эпизодов боли, площадь аллогенных зон тела, сенсорные характеристики боли (алго-дескрипторы), факторы провокации болевого сигнала, признаки социальной изоляции. Для оценки интенсивности болевых ощущений использовали модифицированную шкалу ВАШ (Melzack R., Torgerson W.S., 1971), для многомерной оценки болей - опросник Мак-Гилла (McGill Pain Questionnaire, MPQ).

При оценке влияния провоцирующих факторов учитывали психическую и физическую нагрузку, менструальную функцию, половую жизнь, метеорологические условия.

Качество жизни пациенток изучаемой когорты анализировали, используя опросник SF-36. По его показателям было сформировано два параметра: психологический и физический компоненты здоровья пациенток.

Положения, выносимые на защиту:

1. Пациентки с аденомиозом, имеющие факторы риска реализации тазовой боли, подлежат обязательному алгологическому исследованию независимо от наличия активных жалоб и степени распространенности заболевания.

2. Выраженность тазовой боли при аденомиозе не зависит от степени его распространенности, оцененной с помощью визуализирующих методик (УЗИ и МРТ).

3. В основе патогенеза тазовой боли у женщин с аденомиозом лежит увеличение рецепторной чувствительности тканей миометрия к окситоцину и вазопрессину и площади локального иннервационного поля (повышение экспрессии фактора роста нервов и фактора

роста сосудов, увеличение числа нейрональных апудоцитов). Эти ультраструктурные изменения миометрия сопровождаются спонтанными асинхронными сокращениями спастического характера, что в совокупности потенцирует выраженность болевого синдрома.

4. Комбинация агонистов ГнРГ и диеногеста более эффективна в сравнении с монотерапией диеногестом в лечении тазовой боли, вызванной аденомиозом. Ее использование способствует более значимому ($p < 0,05$) снижению интенсивности болевого синдрома по шкале ВАШ (при слабой - в 3,0 раза, умеренной – в 3,5 раза, при выраженной – в 2,5 раза), а также частоты рецидивов умеренной и выраженной тазовой боли в течение года наблюдения после отмены терапии (соответственно в 6,0 и 3,5 раза).

Степень достоверности и апробация результатов работы. Статистический анализ с накоплением, систематизацией информации и визуализацией результатов выполнен с использованием типовых электронных таблиц Microsoft Office Excel 2010, а также программ StatSoft Inc. Statistica 10.0, SPSS 7.5 for Windows statistical software package (IBM Analytics, США), EpiInfo и MedCalc. Применяли методы описательной статистики, при анализе групповых различий между двумя группами использовали критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения и количественных характеристик). За критическое значение последней принимали значение $p < 0,05$. Достоверность различий средних значений между группами оценивали на основании U-критерия (Манна–Уитни) и H-критерия (Краскела–Уоллиса). При отличии распределения переменных от нормального использовали непараметрический критерий Вилкоксона. За уровень статистической значимости принимали значения $p < 0,05$.

Связь между переменными исследовали с помощью корреляционного анализа: при нормальном законе распределения рассчитывали r-коэффициент Пирсона, при отличном от нормального распределения — r-коэффициент Спирмена. При анализе относительных величин использовали критерий относительного риска (ОР). Генеральную совокупность рассчитывали с границей 95% доверительного интервала (95% ДИ). Значимость взаимосвязи исхода и фактора считали доказанной, если доверительный интервал находился за пределами границы отсутствия эффекта, которую принимали за 1.

Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на V Всероссийском конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь — в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2019); XIII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2019); V Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2019); Всероссийском международном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2019); IV Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. Весенние чтения» (Москва, 2019). Апробация работы проведена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом

перинатологии Медицинского института ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов» 24 марта 2021 г., протокол №13.

Цель, задачи и дизайн научного исследования определены и разработаны совместно с научным руководителем. Автором лично проведены все этапы исследования, выполнены анализ и обобщение полученных результатов, сформулированы научные положения диссертации, выводы и практические рекомендации. Участие автора в сборе первичного материала — более 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы — 90%.

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 9 — в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, из них 3 — в изданиях, цитируемых в международной научной базе Scopus, 1 — в Web of Science.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты работы и их обсуждение. В ходе исследования установлено, что средний возраст пациенток изучаемой когорты составил $33,8 \pm 2,4$ года. По возрасту женщины с ТБ и контрольной группы статистически не различались ($p > 0,05$), следовательно, возраст нельзя считать фактором риска развития ТБ при аденомиозе, что согласуется с результатами других исследователей (Овакимян А.С., 2016).

Не было выявлено достоверных различий ($p > 0,05$) и в социальном статусе пациенток с болевой и безболевой формами аденомиоза.

Полученные в ходе исследования данные о связи курения с болевым синдромом, обусловленным аденомиозом, оказались неоднозначны. Возможно, курение способствует усилению интенсивности ТБ: курящих пациенток в группах с ТБ было значимо больше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе (соответственно 53,3%, 60,0% и 70,0% против 23,3%).

Масса тела и ИМТ пациенток с ТБ при аденомиозе были достоверно ниже, чем таковые в контрольной группе ($p < 0,05$). Минимальная средняя масса тела ($57,7 \pm 0,6$ кг) была отмечена у пациенток с ТБ умеренной интенсивности. Минимальный средний ИМТ ($20,73 \pm 0,2$ кг/м²) зарегистрирован у пациенток с ТБ слабой интенсивности. По показателю роста сравниваемые группы не имели достоверных различий ($p > 0,05$). Закономерно, что у пациенток I–III групп более, чем в 10 раз чаще, чем у женщин группы контроля, выявлялся астенический конституциональный морфотип ($p < 0,05$) — соответственно 76,6%, 70,0% и 76,7% против 6,6%, что позволяет расценить этот признак не только как признанный фактор риска аденомиоза, но и как фактор риска ТБ, с ним ассоциированной (Szubert M. et al., 2020). Гиперстенический конституциональный морфотип встречался в группах с одинаковой частотой ($p > 0,05$).

В ходе исследования не было обнаружено различий между пациентками с ТБ, обусловленной аденомиозом и женщинами группы контроля по таким параметрам оценки менструальной функции, как возраст менархе и средняя продолжительность менструального цикла ($p>0,05$). В то же время подавляющее большинство женщин, предъявлявших жалобы на ТБ разной интенсивности, отмечали нерегулярные менструации (соответственно 77,4% против 16,6% в контроле, $p<0,001$), 46,1% этих пациенток указывали на обильные менструации (в контроле - 3,3%, $p=0,001$), 49,3% - на перименструальные кровотечения ($p<0,001$), 10,0% - на межменструальные кровотечения, $p=0,07$). У женщин группы контроля пери- и межменструальных кровотечений отмечено не было.

Средний возраст начала сексуальной жизни у женщин сравниваемых групп не различался: у пациенток с ТБ — $19,0\pm 0,1$ лет, у пациенток без ТБ — $18,9\pm 0,5$ года ($p>0,05$). Не имели постоянного полового партнера 79,1% женщин изучаемой когорты. Регулярную половую жизнь вели только 45,6% из них, в том числе 56,7% женщин I группы, 46,7% - II группы и 33,3% пациенток III группы. Интересен тот факт, что пациентки с ТБ в сравнении с группой контроля в 1,6 раза чаще применяли гормональные контрацептивы (43,3% против 26,6%, $p=0,1$).

При оценке репродуктивной функции пациенток, страдающих ТБ, получены данные, подтверждающие общепринятую точку зрения о более высокой распространенности среди них бесплодия, которое в контроле не было отмечено (17,7%, $p=0,013$). Это сопоставимо с данными, опубликованными в современной медицинской периодике (Mu L. et al., 2020).

В группе обследованных пациенток из общего числа имевших место беременностей только 45,6% беременностей благополучно завершились срочными родами, 15,0% - завершились самопроизвольным выкидышем. Доля искусственных прерываний беременности составила 29,7%, преждевременных родов - 9,0%, внематочной беременности - 0,7%. В контрольной группе исходы беременностей распределились следующим образом: 82,6% составили роды ($p<0,01$), 16,7% - искусственные аборты ($p>0,05$).

Анализ наличия у женщин изучаемой когорты гинекологических заболеваний позволил выявить значимые межгрупповые различия. Установлено, что у пациенток с ТБ в сравнении с женщинами контрольной группы в 3,8 раза чаще имели место воспалительные заболевания органов малого таза (51,1% против 13,3%, $p<0,01$), в 3,6 раза чаще - гиперплазия и полипы эндометрия (36,6% против 10,0%, $p<0,01$), в 4,1 раза - опухолевидные доброкачественные образования яичников (27,7% против 6,6%, $p<0,05$) и в 3,0 раза - доброкачественные дисплазии молочных желез (60,0% против 20,0%), что согласуется с ранее опубликованными данными (Оразов М.Р., 2016; Кузнецова И.В., 2017). Вместе с тем достоверной взаимосвязи между интенсивностью ТБ и сопутствующими гинекологическими заболеваниями у пациенток изучаемой когорты выявлено не было ($p>0,05$).

Анализ встречаемости соматических болезней показал, что практически у половины женщин с ТБ (46,6% против 10% в контроле, $p<0,01$) были выявлены болезни системы пищеварения, из них 40,0% пациенток страдали хроническим гастритом, 6,6% — язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки. Также отмечена высокая встречаемость болезней желчевыводящих путей (соответственно 53,9% против 6,7% в контроле, $p<0,001$).

В ходе исследования установлена более высокая частота перенесенных ранее оперативных вмешательств по поводу цистэктомии (соответственно 27,7% против 6,6%, $p<0,05$) и выскабливаний слизистой полости матки (соответственно 40,0% против 20,0%, $p<0,05$) у пациенток с ТБ в сравнении с женщинами группы контроля. Из 25 пациенток с ТБ, перенёсших в анамнезе цистэктомию, у 17 (68,0%) показанием стал унилатеральный овариальный эндометриоз, у 8 (32,0%) женщин — другие доброкачественные образования яичников.

Аденомиоз часто ассоциируется с механическим повреждением архитектоники переходной зоны матки на фоне травмы внутреннего слоя миометрия (Унанян А.Л., 2012). В ходе исследования установлено, что из всех пациенток с ТБ 40,0% перенесли неоднократные *abrasio ex cavi uteri*, из них только 28,3% — под контролем гистероскопии.

Анализ данных алгологического обследования пациенток изучаемой когорты показал, что средний балл выраженности боли по ВАШ составил $5,74\pm 0,2$, по ВРБ — $0,57\pm 0,02$ балла, соответственно у пациенток со слабой ТБ — $2,77\pm 0,2$ и $0,28\pm 0,02$ балла, с умеренной — $5,74\pm 0,2$ и $0,57\pm 0,02$ балла, с выраженной — $8,73\pm 0,2$ и $0,87\pm 0,05$ балла (Таблица 1).

Таблица 1 — Оценка интенсивности боли, $M\pm SD$

Группы	Средний балл интенсивности болевых ощущений по шкале ВАШ	Средний ВРБ интенсивности болевых ощущений по шкале ВАШ
I, слабая ТБ, n=30	$2,77\pm 0,2^*$	$0,28\pm 0,02^*$
II, умеренная ТБ, n=30	$5,74\pm 0,2^*$	$0,57\pm 0,02^*$
III, выраженная ТБ, n=30	$8,73\pm 0,2^*$	$0,87\pm 0,02^*$
IV, контрольная, n=30	-	-

Примечание: статистически значимые различия между группами I–III ($p<0,05$)

Болевые ощущения локализовались преимущественно в нижних отделах живота (68,8%) и крестце (57,7%), у 16,6% женщин иррадиировали в ногу, у 14,4% распространялись по всему животу. При анализе провоцирующих факторов формирования синдрома ТБ у обследованных женщин (Таблица 2) установлено, что наиболее весомыми из них были менструальное кровотечение (82,2%), половая жизнь (50%), физическая нагрузка (43,3%). У 17,8% женщин боль усиливали психические нагрузки, у 24,4% — изменение погодных условий, что согласуется с данными других исследований (Szubert M., 2020).

Таблица 2 — Влияние провоцирующих факторов на болевые ощущения, n (%)

Группы	Физическая нагрузка		Психическая нагрузка		Половая жизнь		Метео-условия		Менструация		ВРБ, М±SD
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
I, слабая ТБ, n=30	6	20,0	4	13,3	11	36,7	3	10,0	22	73,3	0,31*±0,04
II, умеренная ТБ, n=30	15	50,0	5	16,7	15	50	13	43,3*	24	80,0	0,48±0,04
III, выраженная ТБ, n=30	18	60,0*	7	23,3*	19	53,3*	6	20,0	28	93,3*	0,52±0,04
Всего, n=90	39	43,3	16	17,8	45	50,0	22	24,4	74	82,2	0,44±0,04

Примечание — *статистически значимые различия между группами I-III ($p<0,05$)

Социальная дезадаптация женщин с ТБ, обусловленной аденомиозом, проявлялась ограничениями трудовой (52,2%), бытовой (43,3%), половой (50%) и общественной (52,2%) активности. Это согласуется с точкой зрения многих авторов, считающих, что пациентки, страдающие аденомиоз-ассоциированной ТБ, имеют более низкое качество жизни в сравнении с общей популяцией женщин (Verket N.J. et al., 2018).

В ходе настоящего исследования также выявлены значимые различия по показателю качества жизни пациенток изучаемой когорты— их средний уровень физического компонента здоровья оказался в 1,7 раза ниже в сравнении с женщинами группы контроля (соответственно $34,1\pm4,1$ против $55,2\pm3,2$, $p<0,001$). Среднее значение ментального компонента качества жизни также оказалось в 2,4 раза ниже (соответственно $26,1\pm3,3$ против $63,4\pm2,1$, $p<0,001$).

При УЗИ (Таблица 3) I степень распространенности аденомиоза была выявлена у 36,6% женщин с ТБ, II степень — у 33,3% пациенток, III степени — у 30,0%. Взаимосвязи распространенности аденомиоза и интенсивности ТБ не обнаружено ($p>0,05$).

Таблица 3 — Степень распространенности аденомиоза у обследованных пациенток

Когорта	I степень		II степень		III степень	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I, слабая ТБ, n=30	10	33,3	9	30,0	11	36,7
II, умеренная ТБ, n=30	11	36,7	10	33,3	9	30,0
III, выраженная ТБ, n=30	12	40,0	11	36,6	7	23,3
IV, контрольная группа, n=30	11	36,7	10	33,3	9	30,0

Примечание — статистически значимые различия между I-IV группами не выявлены ($p>0,05$)

Диффузная форма аденомиоза у пациенток с ТБ встречалась в 5,0 раза чаще очаговой (соответственно 83,3% и 16,7%, $p<0,05$). Следует отметить, что распространенность и диффузной, и очаговой форм аденомиоза была идентична в группах с различной степенью болевого синдрома. Вместе с тем, кистозные включения в миометрии обнаруживали в 1,2 раза чаще у тех пациенток, алгологическое тестирование которых выявило умеренную боль (30,1%

против 10% при слабой боли, $p<0,05$), и в 3,7 раза чаще — при выраженной ТБ (соответственно 36,7% против 10%, $p<0,05$). Обнаружена прямая корреляция между выраженностью ТБ и наличием узловой формы аденомиоза ($r=0,93$). Наличие аденомиозных узлов зафиксировано только у пациенток с ТБ выраженной интенсивности (13,9%), при этом диаметр узлов не превышал 30 мм.

Основными сонографическими симптомами диффузной формы аденомиоза были шарообразная матка (83,3%), её асимметричность, различие в толщине стенок, зазубренность и «полосатость» переходной зоны, преимущественно по задней стенке матки и наличие кистозных полостей в базальном и парабазальном компартментах эндометрия, что созвучно с данными европейских коллег (Van den Bosch T. et al., 2015). Сонографические признаки диффузно-узловой формы аденомиоза характеризовались неравномерной толщиной МСЗ, шаровидной формой матки, гетерогенностью и асимметрией миометрия, гетерогенностью узла и отсутствием капсулы вокруг него.

Томографические признаки аденомиоза были верифицированы на основании измерения размера МСЗ, а также разности толщины стенок матки, нечетко очерченными, неоднородными гипоинтенсивными томографическими сигналами в миометрии, мелкоочаговыми изменениями неправильной формы. Анализ данных МРТ (Таблица 4) продемонстрировал отсутствие зависимости между степенью распространенности аденомиоза и интенсивностью ТБ ($p>0,05$).

Таблица 4 — Степень распространенности аденомиоза по МРТ у обследованных пациенток

Когорты	N	Степень распространенности аденомиоза по данным МРТ					
		I		II		III	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I, слабая ТБ	30	11	36,6	10	33,3	9	30,1
II, умеренная ТБ	30	10	33,3	11	36,6	9	30,1
III, выраженная ТБ	30	11	36,6	11	36,6	8	26,8
IV, контрольная группа	30	10	33,3	11	36,6	9	30,1
Всего	120	42	35,3	43	35,6	35	29,1

Примечание — статистически значимые различия между I–IV группами не выявлены ($p>0,05$)

Сравнение сонографических, магнитно-резонансных, алгологических критериев подтвердило отсутствие зависимости выраженности ТБ от степени распространенности аденомиоза.

Патогенетические механизмы ТБ при аденомиозе до конца не изучены, что не в последнюю очередь обусловлено субъективной оценкой интенсивности болевых ощущений и тенденцией к вовлечению ноцицептивных отделов нервной системы на различных уровнях (Унанян А.Л. и соавт., 2012; Коган Е.А., 2016). В этой связи закономерно возникает важный вопрос - чем отличается состояние иннервационного аппарата миометрия у пациенток с ТБ, вызванной аденомиозом? В ходе исследования (Рисунок 4) было обнаружено усиление процессов местного нейрогенеза и роста нервных волокон за счет повышения степени

экспрессии ФРН при болевой форме в строме миометрия в 2,4 раза ($57,2 \pm 2,3\%$ против $23,1 \pm 1,5\%$, $p < 0,05$), в строме и эпителии желез очага аденомиоза - соответственно в 2,5 и 2,0 раза ($32,3 \pm 1,4\%$ против $13,7 \pm 1,1\%$ и $10,2 \pm 1,1\%$ против $5,6 \pm 1,7\%$, $p < 0,05$).

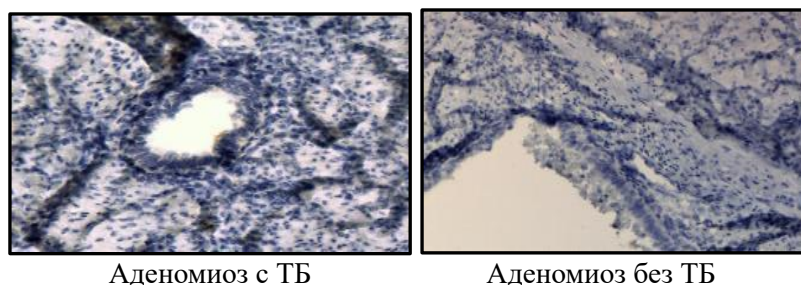


Рисунок 4 — Миометрий (метод ИГХ: антитела к ФРН, докрашивание гематоксилином, увеличение $\times 40$)

Ассоциированная с аденомиозом ТБ затрагивает и периферическую иннервацию, которая обусловлена также аномальным иммунным ответом. На это указывает развитие нейроиммунного воспаления на фоне увеличения количества нейроэндокринных клеток и роста нервных волокон (Рисунок 5) с повышением экспрессии специфического маркера NSE в сравнении с безболевым вариантом болезни в строме миометрия в 2,7 раза ($47,3 \pm 1,9\%$ против $17,5 \pm 2,7\%$, $p < 0,05$), в строме и эпителиоцитах эктопического эндометрия — соответственно в 2,0 и 3,0 раза ($39,5 \pm 2,6\%$ против $19,4 \pm 3,1\%$ и $25,3 \pm 1,4\%$ против $7,4 \pm 1,9\%$, $p < 0,05$).

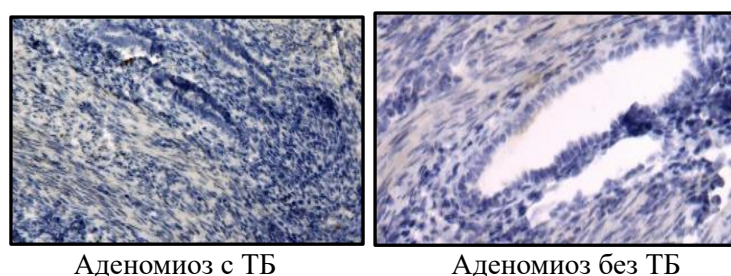


Рисунок 5 — Миометрий (метод ИГХ: антитела к NSE, докрашивание гематоксилином, увеличение $\times 20$)

Ангиогенез — фактор генерации механизмов нейрогенеза. Учитывая сопряженность части нервов с сосудами, важно было также проанализировать источники продукции ключевого стимулятора ангиогенеза — фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF). В ходе исследования при ТБ в сравнении с безболевым вариантом аденомиоза обнаружено (Рисунок 6) повышение экспрессии VEGF в сосудах миометрия в 1,4 раза ($92,2 \pm 3,1\%$ против $67,4 \pm 2,5\%$, $p < 0,05$), в ГМК и клетках стромы миометрия - соответственно в 2,6 и 1,8 раза ($29,3 \pm 1,6\%$ против $11,4 \pm 2,1\%$ и $17,1 \pm 1,2\%$ против $9,7 \pm 1,3\%$, $p < 0,05$), в клетках стромы очага аденомиоза - в 1,3 раза ($11,5 \pm 1,4\%$ против $8,3 \pm 1,4\%$, $p < 0,05$).

Анализ полученных результатов ИГХ-реакции на NSE и ФРН свидетельствует о сходном характере формирования участков избыточной иннервации в очагах эндометриоидных гетеротопий у женщин, страдающих ТБ при аденомиозе. Локальная гиперэкспрессия ФРН выступает ключевым компонентом в формировании и росте нервных волокон в строме

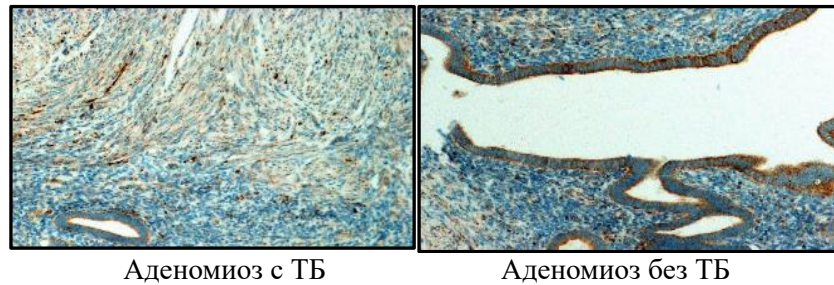


Рисунок 6 — Миометрий (метод ИГХ: антитела к VEGF, докрашивание гематоксилином, увеличение $\times 20$)

аденомиотического очага и миометрия, что в значительной степени усиливает местный ноцицептивный потенциал, приводящий к формированию стойкой гиперчувствительности. Нейрон-специфическая енолаза (NSE), в свою очередь, играет роль ведущего провоспалительного маркера, усиливая активность клеток иннервационного компартмента миометрия. Гиперэкспрессия и секреция медиаторов воспаления, различных иммуотропных хемоаттрактантов и нейротрансмиттеров на фоне местного повышения плотности нервных волокон и снижения порога ноцицептивной чувствительности становятся основой формирования локального нейроиммуногенного воспаления - морфологического и биохимического субстрата развития и прогрессирования болевого синдрома.

Вазопрессин и окситоцин напрямую стимулируют сокращение ГМК миометрия и его сосудистого русла, связываясь с одноименными рецепторами V1 α R и OTR (Hållstam A. et al., 2018). Известно, что повышение плотности рецепторов к окситоцину и вазопрессину (V1 α R и OTR) в миометрии и в переходной зоне матки положительно коррелирует с амплитудой маточных сокращений и может приводить к появлению патологических и дискоординированных спазмов миометрия, сопровождающихся выраженной дисменореей и ТБ.

В ходе исследования установлено значимое повышение экспрессии OTR при ТБ (Рисунок 7) в миометрии в 2,5 раза ($92,2 \pm 2,1\%$ против $36,3 \pm 2,4\%$, $p < 0,05$), в очагах аденомиоза - в 2,1 раза ($73,7 \pm 1,8\%$ против $35,2 \pm 1,4\%$, $p < 0,05$).

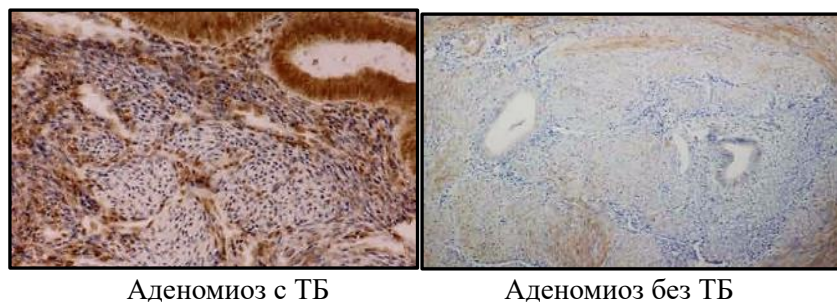
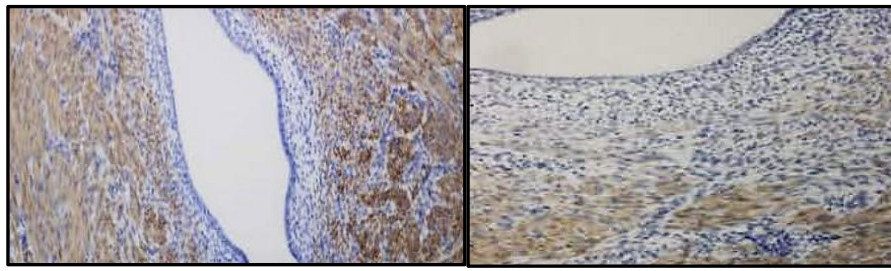


Рисунок 7 — Миометрий (метод ИГХ: антитела к OTR, докрашивание гематоксилином, увеличение $\times 40$)

В цитоплазме гладких миоцитов всех слоев миометрия и сосудов при ТБ на фоне аденомиоза обнаружена (Рисунок 8) значимо более высокая ИГХ экспрессия V1 α R (соответственно $88,4 \pm 2,3\%$ против $43,2 \pm 1,8\%$ при безболевогой форме, $p < 0,05$).



Аденомиоз с ТБ

Аденомиоз без ТБ

Рисунок 8 — Миометрий (метод ИГХ: антитела к V1aR, докрашивание гематоксилином, увеличение $\times 40$)

Полученные данные свидетельствуют о тождественной роли вазопрессина и его рецептора в регуляции контрактильности миометрия на фоне аденомиоза. Вышеизложенное, в свою очередь, представляется патогенетическим механизмом не только развития аденомиоза и поддержания метаболизма в аденомиотических очагах, но также и механизмом формирования болевого синдрома. Таким образом, для женщин с ТБ и аденомиозом характерно изменение рецепторной чувствительности тканей миометрия к воздействию окситоцина и вазопрессина, что обуславливает спонтанные дисперистальтические и асинхронные сокращения миометрия спастического характера.

Тактика ведения пациенток с ТБ, обусловленной аденомиозом, все еще вызывает разногласия. Гистерэктомия не гарантирует облегчения связанных с эндометриозом симптомов и не может быть классифицирована как метод, который излечивает эндометриоз и/или аденомиоз, а также ТБ на фоне этих заболеваний (Brigid, D. et al., 2021). В связи с этим представлял особый интерес анализ исходов лечения пациенток изучаемой когорты.

Пациенткам, страдающим ТБ и аденомиозом, проводили медикаментозное лечение диеногестом 2 мг или последовательной комбинацией агониста ГнРГ (бусерелин 3,75 мг) и диеногеста 2 мг в течение 6 мес, с последующим анализом результатов в зависимости от выраженности боли. В ходе алгологического исследования установлено (Рисунок 9), что через 6 месяцев терапии использование комбинации аГнРГ + диеногест в сравнении с монотерапией диеногестом снижало интенсивность болевого синдрома по шкале ВАШ (средний ВРБ) более значимо (соответственно при слабой тазовой боли - с $0,28 \pm 0,02$ до $0,09 \pm 0,01$ против $0,18 \pm 0,02$, $p < 0,05$). Аналогичная динамика наблюдалась в группах пациенток, страдающих умеренной (соответственно с $0,57 \pm 0,02$ до $0,16 \pm 0,01$ против до $0,38 \pm 0,03$, $p < 0,05$) и выраженной ТБ (соответственно с $0,87 \pm 0,02$ до $0,34 \pm 0,01$ против $0,72 \pm 0,01$, $p < 0,05$).

Кроме того, по данным сонографии, на фоне комбинированной терапии в сравнении с монотерапией диеногестом произошло значимое уменьшение среднего объема матки (соответственно с $184,6 \pm 13,6$ до $78,9 \pm 5,8$ против с $172,1 \pm 11,9$ до $141,4 \pm 9,9$, $p < 0,05$).

Несмотря на то, что побочные эффекты при использовании комбинированной терапии в сравнении с монотерапией диеногестом наблюдались закономерно чаще (ятрогенная псевдоменопауза), ни одна пациентка не отказалась от лечения.

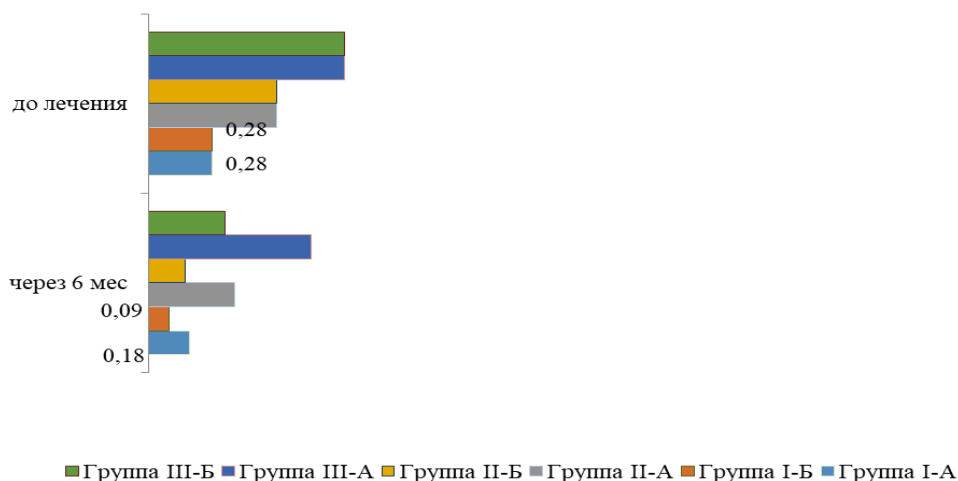


Рисунок 9 — Динамика среднего ВРБ при лечении ТБ, обусловленной аденомиозом

Кроме того, несмотря на достоверно большую частоту побочных эффектов, на фоне комбинированной терапии в сравнении с монотерапией диеногестом было зафиксировано статистически более значимая динамика улучшения качества жизни (соответственно $71,4 \pm 7,1$ балла против $54,2 \pm 9,2$ баллов и $78,1 \pm 9,3$ балла против $57,4 \pm 9,9$ баллов, $p < 0,05$).

В результате наблюдения пациенток в течение года после отмены терапии анализ частоты рецидивов ТБ (Рисунок 10) показал, что комбинированная терапия агонистом ГнРГ в сочетании с диеногестом приводит к существенно более значимому их снижению (соответственно 40,0% против 6,7% и 46,7% против 13,3%, OR = 9,33 против OR = 5,69).

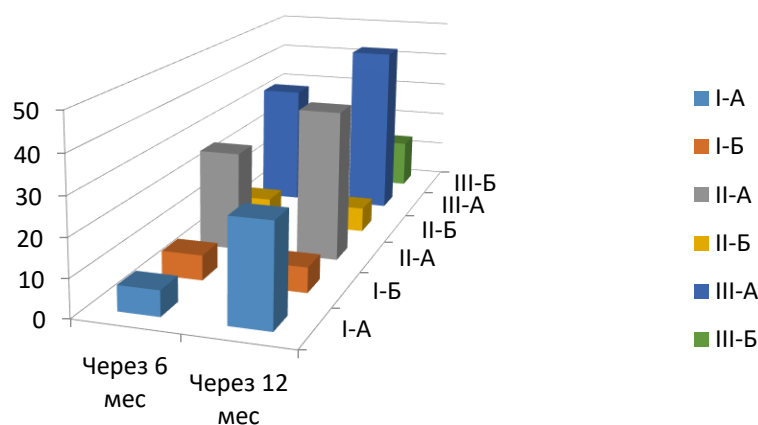


Рисунок 10 — Анализ частоты рецидивов ТБ в изучаемой когорте в течение года после отмены терапии

На основании полученных данных предложена модификация рутинного алгоритма дифференцированного выбора медикаментозной терапии в зависимости от выраженности ТБ при аденомиозе, который предусматривает обязательное алгоритмическое тестирование на основании шкал ВАШ и Мак-Гилла. При ТБ слабой интенсивности методом выбора служит монотерапия диеногестом в течение 6 мес, при ТБ – умеренной и выраженной интенсивности целесообразно отдать предпочтение комбинации агониста ГнРГ 3 и диеногеста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги проведенного исследования, можно заключить, что повышенная экспрессия ФРН и NSE на фоне высокой активности утеротонических факторов окситоцинэргической регуляции при аденомиозе выступает потенциальной причиной формирования ТБ. Менеджмент пациенток, страдающих ТБ, вызванной аденомиозом, не может и не должен формироваться эмпирически. Программу терапии следует строить с учетом не только клинической картины и данных визуализирующих методов исследования, но и результатов алгологического тестирования высоковалидными шкалами.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие **выводы**.

1. Факторами риска тазовой боли, обусловленной аденомиозом, являются астенический конституциональный морфотип (OR=11,1; 95% ДИ: 2,9–42,8), а также наличие в анамнезе заболеваний желчевыводящих путей (OR = 8,0; 95% ДИ: 2,0–30,9), других болезней органов пищеварительной системы (OR=4,6; 95% ДИ: 1,5–13,9), гиперплазии эндометрия (OR=3,6; 95% ДИ: 1,2–11,9), доброкачественной дисплазии молочных желез (OR=3,0; 95% ДИ: 1,44–6,2), выскабливаний слизистой полости матки (OR =2,0; 95% ДИ: 0,9–4,2).

2. Для пациенток с тазовой болью, ассоциированной с аденомиозом, в сравнении с женщинами с безболевым формой болезни, характерно увеличение в миометрии в 2,5 раза плотности рецепторов к окситоцину (OTR - $92,2 \pm 2,1$ против $36,3 \pm 2,4\%$, $p < 0,05$) и в 2,9 раза – плотности рецепторов к вазопрессину (V1aR - $88,4 \pm 2,3$ против $43,2 \pm 1,8\%$, $p < 0,05$).

3. Иннервационный аппарат миометрия пациенток с тазовой болью в сравнении с безболевым формой аденомиоза отличается значимо более выраженной экспрессией фактора роста нервов (ФРН - $57,2 \pm 2,3$ против $23,1 \pm 1,5$ усл.ед., $p < 0,05$) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF - $92,2 \pm 3,1$ против $67,4 \pm 2,5$ усл.ед., $p < 0,05$), а также увеличение числа нейрональных апудоцитов (NSE - $47,3 \pm 1,9$ против $17,5 \pm 2,7$ усл.ед., $p < 0,05$).

4. Выраженность тазовой боли не зависит от степени распространенности аденомиоза, оцененной при помощи сонографии и томографии ($p > 0,05$).

5. Последовательная терапия агонистом ГнРГ и диеногестом более эффективна в сравнении с монотерапией диеногестом в коррекции тазовой боли, обусловленной аденомиозом. Использование этой комбинации более значимо ($p < 0,05$) снижает интенсивность болевого синдрома по шкале ВАШ (при слабой средний ВРБ уменьшается с $0,28 \pm 0,02$ до $0,09 \pm 0,01$ против $0,18 \pm 0,02$ на монотерапии диеногестом; при умеренной – соответственно с $0,57 \pm 0,02$ до $0,16 \pm 0,01$ против $0,38 \pm 0,03$; при выраженной – с $0,87 \pm 0,02$ до $0,34 \pm 0,01$ против $0,72 \pm 0,01$) и частоту рецидивов тазовой боли в течение года наблюдения после отмены терапии (при умеренной боли - в 6,0 раз, соответственно 6,7% против 40,0%; при выраженной - в 3,5 раза, 13,3% против 46,7%).

Полученные результаты дают основание сформулировать следующие **практические рекомендации**.

1. Пациентки с аденомиозом, манифестирующим тазовой болью, подлежат обязательной медикаментозной терапии с использованием диеногеста и/или агонистов ГнРГ. Критерием

выбора терапии является не степень распространенности аденомиоза, а выраженность болевого синдрома, объективизированного алгологическими методами.

2. При слабой выраженности тазовой боли, вызванной аденомиозом, целесообразна монотерапия диеногестом.

3. При аденомиоз-ассоциированной умеренной и интенсивной тазовой боли рекомендована комбинированная терапия агонистами ГнРГ с обязательным последующим назначением диеногеста.

4. При неэффективности медикаментозной терапии в течение 6-9 месяцев пациентка нуждается в хирургическом лечении.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Существует необходимость в расширении представлений о патогенезе тазовой боли, обусловленной аденомиозом - углубленном изучении иммунологических аспектов нейро- и ангиогенеза, ответственных за рецидивы болевой симптоматики. Специальные исследования в будущем, возможно, позволят отнести курение к факторам риска развития ТБ при аденомиозе. Перспективны исследования, направленные на повышение качества жизни пациенток, получающих медикаментозную терапию ТБ, прогнозирование риска развития болевого синдрома у пациенток с начальными стадиями аденомиоза.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона в терапии тазовой боли, ассоциированной с аденомиозом / Ю.С. Читанава, М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина [и соавт.] / Московский Хирургический Журнал. – 2018. – 4(62). – С. 59 – 63 (Перечень ВАК РФ).

2. Агонисты и антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона: влияние на нейроангиогенез и апоптоз в эутопическом эндометрии при терапии рецидива тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, В.Н. Локшин [и соавт.] / Вестник Национальной академии наук Республики Казахстан. – 2018. – №6. – С. 32 – 33 (Web of Science).

3. Клинико-anamнестическая характеристика пациенток с аденомиозом, сопровождающимся синдромом тазовой боли / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, А.О. Духин [и соавт.] / Гинекология. – 2018. – Т. 20. – №6. – С. 77 – 80 (Перечень ВАК РФ).

4. К проблеме тазовой боли, обусловленной аденомиозом / Читанава Ю.С., Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. [и соавт.] / Хирургическая практика. – 2018. – Т. 35. – №3. – С. 47 – 50 (Перечень ВАК РФ).

5. Эффективность лечения бесплодия, обусловленного рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом/ М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Е.В. Кавтеладзе [и соавт.] / Гинекология. – 2019. – Т. 21. – №1. – С. 38 – 43 (Перечень ВАК РФ).

6. Роль рецепторов к окситоцину и вазопрессину в патогенезе тазовой боли,

обусловленной аденомиозом / Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Локшин В.Н., Хамошина М.Б. [и соавт.] / Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2019. – Т. 63. – №2. – С. 99 – 107 (SCOPUS).

7. Факторы риска гиперпластических процессов эндометрия у женщин в репродуктивном возрасте / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, С.Э. Аракелов, М.Б. Хамошина [и соавт.] / Трудный пациент. – 2019. – Т. 17. – № 5. – С. 20 – 22 (Перечень ВАК РФ).

8. Холекальциферол в терапии тазовой боли, ассоциированной наружным генитальным эндометриозом / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Е.Н. Носенко [и соавт.] / Трудный пациент. – 2019. – Т. 17. – № 5. – С. 24 – 27 (Перечень ВАК РФ).

9. Роль витамина D в патогенезе тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом / М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина, Е.Н. Носенко, А.О. Духин [и соавт.] / Гинекология. – 2019. – Т. 162. – № 7. – С. 23 – 26 (Перечень ВАК РФ).

10. Эффективность комплексной терапии тазовой боли, ассоциированной с аденомиозом / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, А.О. Духин [и соавт.] // Трудный пациент. — 2020. — Т. 18. — №4. — С. 34-40 (Перечень ВАК).

11. The efficacy of combined management of endometriosis-associated infertility / M.R. Orazov, V.Y. Radzinskiy, M.B. Khamoshina, I.N. Kostin [et al.] // International Journal of Pharmaceutical Research. — 2019. — Vol. 11. — Iss. 3. — P. 1001–1006 (SCOPUS).

12. Oxytocinergic regulation in pathogenesis of pelvic pain caused by adenomyosis / M.R. Orazov, V.Y. Radzinskiy, M.B. Khamoshina, Yu. S. Chitanava //Gynecological Endocrinology. — 2020. — Vol. 11. — Iss. 3. — P. 1001–1006 (SCOPUS).

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТАЗОВОЙ БОЛИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ АДЕНОМИОЗОМ

**Читанава Юрий Сергеевич
(РОССИЯ)**

В диссертационной работе расширены представления о патогенезе тазовой боли, обусловленной аденомиозом. Выявлены различия в состоянии иннервационного аппарата миометрия при болевой и безболевой формах заболевания. Установлено, что болевой форме аденомиоза увеличивается число нейрональных апудоцитов, возрастает плотность нервных волокон вокруг эндометриоидных очагов, что способствует формированию болевого синдрома с невропатическим компонентом. Показана роль окситоцина и вазопрессина в патогенезе тяжелой дисменореи, обусловленной аденомиозом. Предложена модификация рутинного алгоритма ведения пациенток с тазовой болью и аденомиозом, на основании их стратификации по результатам алгологического обследования. Использование предложенного алгоритма позволяет в течение года после отмены терапии значительно снизить интенсивность боли по шкале ВАШ (при исходно слабой - в 3,0 раза, умеренной – в 3,5 раза, при выраженной – в 2,5 раза), а также соответственно в 6,0 и 3,5 раз уменьшить частоту рецидивов умеренной и выраженной тазовой боли, обусловленной аденомиозом.

EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF PELVIC PAIN CAUSED BY ADENOMYOSIS

**Chitanava Yuri Sergeevich
(RUSSIA)**

The dissertation work broadens understanding of the pathogenesis of the pelvic pain associated with adenomyosis. Differences in the myometrium innervation state in painful and painless forms of the disease were identified. It has been established that the painful form of adenomyosis increases the number of neuronal APUD cells and the density of nerve fibers around the endometrioid foci, which contributes to the formation of pain syndrome with a neuropathic component. The role of oxytocin and vasopressin in the pathogenesis of severe dysmenorrhea caused by adenomyosis has been demonstrated. A modification of the routine algorithm for managing patients with pelvic pain and adenomyosis based on the algological stratification approach was proposed. The proposed modified algorithm allows to reduce significantly intensity of pain on the VAS scale (with initially mild - by 3.0 times, moderate - by 3.5 times, with severe - by 2.5 times), and to reduce the frequency of relapses of moderate and severe pelvic pain (by 6.0 and 3.5 times respectively) caused by adenomyosis within a year after the cancellation of therapy.