

*На правах рукописи*

ОРАЗОВ МЕКАН РАХИМБЕРДЫЕВИЧ

**ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ  
ТАЗОВОЙ БОЛИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ АДЕНОМИОЗОМ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва — 2016

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации.

**Научные консультанты:**

профессор кафедры акушерства и гинекологии  
с курсом перинатологии

медицинского факультета МИ РУДН  
доктор медицинских наук, профессор

**Духин  
Армен Олегович**

профессор кафедры акушерства и гинекологии №1  
Одесского национального медицинского университета МЗ  
Украины,  
доктор медицинских наук, профессор

**Носенко  
Елена Николаевна**

**Официальные оппоненты:**

профессор кафедры акушерства и гинекологии №1  
лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский  
государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ  
доктор медицинских наук, профессор

**Унаниян  
Ара Леонидович**

профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии  
факультета последипломного образования ГБОУ ВПО  
"Московский государственный медико-стоматологический  
университет имени А.И. Евдокимова" Минздрава РФ,  
доктор медицинских наук, профессор

**Сонова  
Марина Мусабиевна**

профессор кафедры акушерства и гинекологии,  
медицинской генетики ГБОУ ВПО «Ивановская  
государственная медицинская академия» Минздрава РФ,  
доктор медицинских наук

**Герасимов  
Алексей Михайлович**

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

Защита диссертации состоится 27.09.2016 года в 10.00 часов по адресу: 117333, г. Москва, ул. Фотиевой, д.6 на заседании диссертационного совета Д.212.203.01 при Российском университете дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6) и на сайте <http://dissovet.rudn.ru>.

Автореферат размещен на сайте <http://dissovet.rudn.ru> 22.06.2016.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д.212.203.01  
кандидат медицинских наук

**Лебедева  
Марина Георгиевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Одной из актуальных проблем современной гинекологии является тазовая боль (ТБ), которая негативно отражается на качестве жизни женщины посредством дезорганизации центральных механизмов регуляции важнейших функций организма, неблагоприятно воздействуя на психологическое состояние пациенток, их трудоспособность, социальное функционирование и семейные отношения (Ясенкова С.А., 2005; Адамян Л.В., 2015; Stratton P. et al., 2015; Caruso S. et al., 2015; Ayorinde A.A. et al., 2015; Champaneria R. et al., 2016).

ТБ распространена достаточно широко и встречается примерно у 15% женщин репродуктивного возраста (Чернуха Г.Е., 2011; Адамян Л.В., 2015; Apostolopoulos N.V. et al., 2016; Schliep K.C. et al., 2015; Juhan V., 2015; Cusimano A. et al., 2016). Причинами ТБ у женщин могут быть различные гинекологические, урологические заболевания, а также заболевания кишечника и опорно-двигательного аппарата (Grigorescu, B. et al., 2016; Hansrani V. et al., 2016; Schrepf A. et al., 2016).

Одной из основных гинекологических причин ТБ является генитальный эндометриоз. Боль, обусловленная его наличием, встречается у 26-80% пациенток гинекологических стационаров (Адамян Л.В., 2015; Caruso S. et al., 2015; Grandi G. et al., 2015; Alabiso G. et al., 2016) и наиболее часто регистрируется у женщин с аденомиозом, доля которого достигает 53-80% в структуре эндометриоза (Вдовиченко Ю.П., Лисенко Б.М., 2011; Сорокина. А.В., 2012; Адамян Л.В. и соавт., 2013; Молчанова О.В., 2013; Cockerham A.Z., 2013; Brosens I. et al., 2015; Venagiano G. et al., 2015; Tian T. et al., 2016).

**Степень разработанности темы.** Несмотря на большое число работ, посвященных изучению этиологии и патогенеза ТБ при аденомиозе, многие аспекты этой проблемы остаются невыясненными или противоречивыми (Унанян А.Л. и соавт., 2012; Татарчук Т.Ф. и соавт., 2012; Запорожан В.Н. и соавт., 2013; Танько О.П. и соавт., 2013; Graziano A. et al., 2015; Venagiano G. et al., 2015; Wang J. et al., 2016). Болевой синдром при аденомиозе носит мультифакторный характер, причиной его развития служит многокомпонентное повреждение ноци- и антиноцептивной системы, вследствие чего патологическая болевая афферентация приводит к дисрегуляции работы всех систем организма. Тот факт, что гистерэктомию в ряде ситуаций купирует болевой синдром у женщин с аденомиозом, отражает роль периферического звена в развитии болевого синдрома и предусматривает роль маточных нервов в развитии гипералгезии (Taylor R.N. et al., 2012; Jiang J. et al., 2016). Нельзя оставить без внимания мнение ряда авторов, утверждающих, что ключевым проводником роста нервов являются сосуды, наличие и рост которых считают эссенциальными факторами прогрессии эндометриоза

(Laschke M.W. et al., 2011; Huang T.S. et al., 2014). Однако вопрос о взаимоотношениях маточных сосудов, нервов и эндометриоидных гетеротопий в контексте ТБ остается открытым.

До настоящего времени остаются далекими от окончательного решения многие вопросы, посвященные объективизации болевых ощущений и медикаментозному лечению ТБ у женщин репродуктивного возраста с аденомиозом (Носенко Е.Н., 2015; Shen M. et al., 2016), что связано с полиморфизмом болевых механизмов и несоответствием интенсивности болевых ощущений степени распространения заболевания (Ростовцева О.О., 2011; Shaaban O.M. et al., 2015). К сожалению, стойкого терапевтического эффекта удается достигнуть далеко не всегда: частота резидуального болевого синдрома может достигать 18–45%, рецидив заболевания наблюдается у 78% больных (Радзинский В.Е. и соавт., 2005). Несмотря на это, стремление к радикальному удалению всех эндометриоидных очагов «любой ценой» должно уступить место подходу, ориентированному на потребности пациенток, для которых, помимо сохранения фертильности, важное значение имеет купирование болевого синдрома (Адамян Л.В., 2015). На сегодняшний день данные о сравнительной эффективности применяемых при аденомиозе гормональных препаратов различных групп в зависимости от выраженности болевого синдрома, немногочисленны и не систематизированы.

Вышеизложенное определяет актуальность выбранной темы и свидетельствует о необходимости углубленного изучения особенностей патогенетических механизмов болевого синдрома, поиска более совершенных методов алгоритмической диагностики и оптимизации подходов к выбору гормональной терапии пациенток с ТБ, обусловленной аденомиозом.

**Цель исследования:** улучшить исходы лечения и качество жизни больных с ТБ, обусловленной аденомиозом.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи исследования:**

1. Установить распространенность тазовой боли, обусловленной аденомиозом.
2. Оценить клинико-anamnestический статус пациенток с тазовой болью, обусловленной аденомиозом, определить риск ее формирования.
3. Расширить представления о патогенезе тазовой боли при аденомиозе и обосновать дифференцированный подход к выбору метода ее лечения.
4. Изучить особенности экспрессии белков нейрофиламентов в миометрии и оценить иннервационный аппарат при болевой и безболевыми формами аденомиоза.
5. Провести сравнительный анализ иммунной реактивности в миометрии при болевой и безболевыми формами аденомиоза.
6. Выявить особенности гормонального статуса пациенток с аденомиозом в зависимости от длительности и интенсивности ТБ.

7. Объективизировать возможности верификации болевого синдрома при аденомиозе.

8. Разработать и внедрить алгоритм лечения синдрома ТБ различной интенсивности у пациенток с аденомиозом, оценить его эффективность.

**Научная новизна.** В результате исследования расширены представления об этиологии и патогенезе ТБ, обусловленной аденомиозом. Получены приоритетные данные о частоте ТБ, обусловленной аденомиозом. Сформулирована концепция дифференцированного подхода для объективной верификации интенсивности болевого синдрома на основе специально разработанной вербально-рейтинговой самооценки боли и составления алгологического профиля. Автором дополнены сведения об особенностях клинико-anamnestической характеристики пациенток с болевой формой аденомиоза и выявлены факторы риска ее развития. Определены эхографические и томографические особенности органов малого таза у женщин с ТБ, обусловленной аденомиозом. Подтверждено отсутствие зависимости выраженности болевого синдрома при аденомиозе от степени его распространения. Оценена роль изменений гормонального профиля у пациенток с аденомиозом в развитии ТБ.

Получены новые данные и выявлены характерные особенности морфологии эндометриального и эктопического эндометрия, кровоснабжения и иннервации миометрия при аденомиозе с ТБ. Выявлены механизмы, предопределяющие стимуляцию роста сосудов и нервов, показана роль воспаления в ремоделировании стенки матки при аденомиозе, ассоциированном с синдромом ТБ.

Проведено сравнение эффективности различных препаратов в лечении ТБ у пациенток с аденомиозом на основе комплексной динамической оценки выраженности болевого синдрома по результатам вербально-рейтинговой оценки, наличия побочных эффектов препаратов, изменения размеров матки и частоте случаев отказа от неэффективного медикаментозного лечения.

Впервые, на основании сравнительной клинической эффективности медикаментозной терапии и экономической оценки затрат, определена наиболее рациональная методика ведения пациенток с ТБ при аденомиозе.

**Теоретическая и практическая значимость исследования.** Автором выделены болевая и безболевая формы аденомиоза, показано отличие клинико-anamnestических факторов риска их формирования. Подтвержден многокомпонентный характер ТБ при аденомиозе, обоснована необходимость объективизации ее выраженности при помощи комплексной вербально-рейтинговой самооценки различных характеристик боли. Доказана целесообразность динамической оценки алгологического профиля при оценке эффективности лечения при аденомиозе.

Получены новые данные об особенностях экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), циклооксигеназы-2 (COX-2), экспрессии белков нейрофиламентов, показателей иммунной реактивности в миометрии при болевой и безболевой формах аденомиоза. Показана роль ремоделирования эпителио-мезенхимальных соотношений в миометрии, повышение количества и чувствительности ноцицепторов в патогенезе ТБ при аденомиозе. Существенно дополнены и расширены существующие теоретические представления о патогенезе ТБ при аденомиозе.

Научно обоснована, разработана и апробирована на региональном уровне система дифференцированных лечебно-диагностических мероприятий у пациенток с ТБ, обусловленной аденомиозом. Предложена персонафицированная схема лечения пациенток в зависимости от интенсивности ТБ.

Показано, что разработанный алгоритм оптимальной персонафицированной тактики обследования и дифференцированного лечения ТБ, обусловленной наличием аденомиоза, способствует улучшению качества жизни, позволяет сохранить репродуктивную функцию, предотвратить возникновение рецидива возникновения боли.

**Методология и методы исследования.** Работа выполнена в период 2013 - 2015 гг. на базе Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (ректор-член-корр. НАМНУ, д.м.н., проф. Думанский Ю.В.), а также на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (зав кафедрой, засл. деятель науки РФ, д.м.н., проф. Радзинский В.Е.) медицинского факультета Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» министерства образования и науки Российской Федерации.

Клиническими базами были Донецкий региональный центр по охране материнства и детства (директор - член-корр. НАМНУ, д.м.н., проф. Чайка В.К.), Научно-исследовательский институт медицинских проблем семьи Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького (директор - д.м.н., проф., А.В. Чайка), КП «Городская клиническая больница №1» г. Краматорска (гл. врач - д.м.н., проф. П.Г. Кондратенко), ЦКБ РЖД № 6 г. Москвы (гл. врач - Мазарчук В.В.).

За период 2013-2015 гг. на вышеперечисленные клинические базы к акушерам-гинекологам обратилось 84 116 женщин с различными гинекологическими заболеваниями, среди которых 8701 (10,3%) – с ТБ.

В структуре гинекологических заболеваний, сопровождающихся ТБ, среди пациенток, обратившихся за помощью к врачам акушерам-гинекологам, 33,7% составили хронические воспалительные заболевания органов малого таза; 20,2% – генитальный эндометриоз; 14,2% – лейомиома матки; 13,6% – дисменорея неорганического генеза; 12,8% – доброкачественные

образования придатков матки; 4,1% – спаечный процесс органов малого таза; 1,33% – прочие. Среди обратившихся по поводу ТБ 1761 пациенток с генитальным эндометриозом 1198 (68,0%) были с аденомиозом; 518 (29,4%) – с эндометриодными кистами яичников, у 45 (2,6%) – были выявлены другие формы эндометриоза.

Критериями включения в исследование служили: репродуктивный возраст, наличие ТБ (N94.8) и подтвержденного по данным УЗИ и МРТ диагноза аденомиоза (N80.0), размеры матки до 9 недель беременности, отсутствие противопоказаний для назначения гормональных препаратов, информированное согласие пациентки на проведение лечения.

Критериями исключения были: наличие сопутствующих гинекологических заболеваний воспалительной и невоспалительной этиологии, сопровождающихся ТБ, варикозная болезнь; системные заболевания; заболевания свертывающей системы крови; злокачественные новообразования; спаечная болезнь; интерстициальный цистит; миофасциальный болевой синдром; синдром раздраженного кишечника; ТБ, обусловленная неврологическими расстройствами; психогенная боль.

В основу диссертационного исследования положен анализ комплексного обследования и лечения 797 женщин с аденомиозом, стратифицированных на следующие группы: I группа – 180 пациенток с ТБ слабой интенсивности, II – 295 женщин с ТБ умеренной интенсивности, III – 292 больные с выраженной ТБ, IV (контрольная группа) – 30 пациенток без болевого синдрома.

Пациенткам I, II и III групп проводили медикаментозную терапию нижеизложенными препаратами в режиме моно- и комбинированной терапии, в зависимости от вида которой были выделены подгруппы (Рисунок 1). Пациентки контрольной группы с безболевым аденомиозом какую-либо терапию не получали.

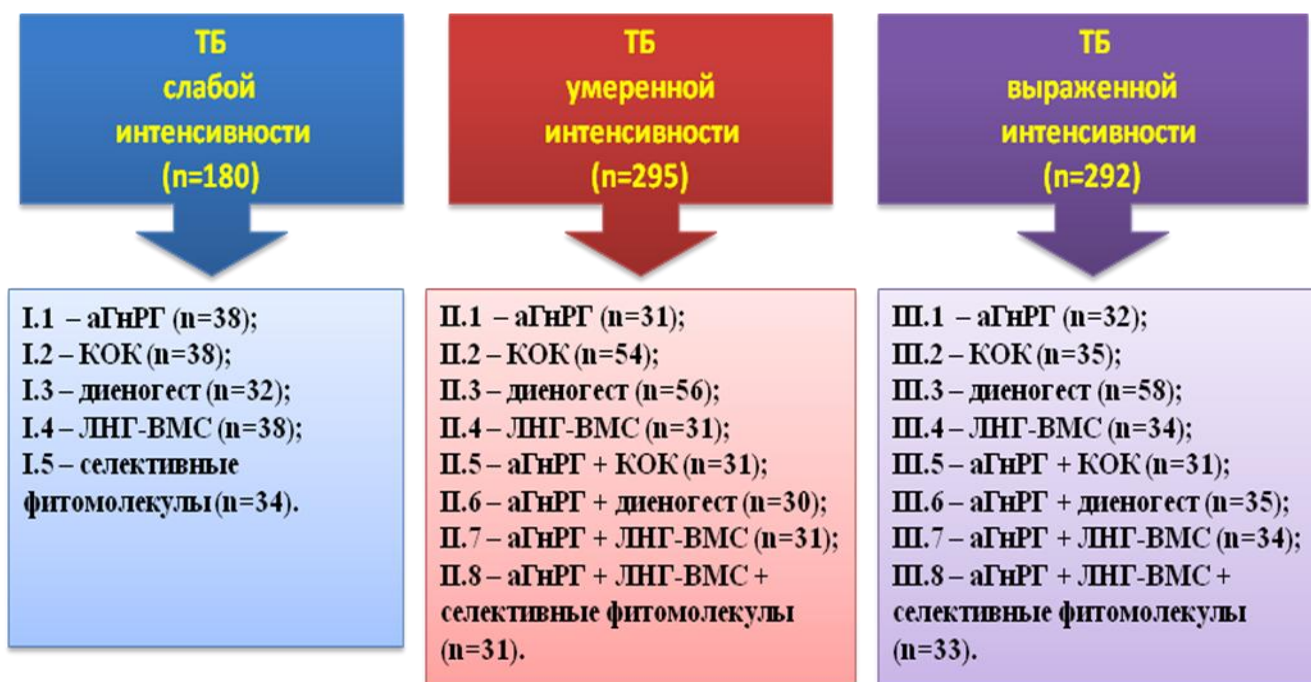


Рисунок 1 – Распределение пациенток I, II и III групп в зависимости от медикаментозного лечения на подгруппы

Всем пациенткам I, II, III групп на первом этапе было произведено полное обследование, включавшее в себя УЗИ органов малого таза (n=797), МРТ (n=797), характеристику болевого синдрома согласно разработанному вербально-рейтинговому опроснику (n=767), оценку гормонального статуса (n=797).

Для выяснения патогенетических механизмов формирования ТБ было выполнено углубленное морфологическое и иммуногистохимические исследования 60 макропрепаратов маток от прооперированных пациенток с диффузным аденомиозом II-III степени распространенности и с ТБ выраженной интенсивности, не получавших и отказавшихся от гормональной терапии. Контролем были биоптаты маток 30 больных после гистерэктомии по поводу безболевого формы аденомиоза, прооперированных в связи с наличием геморрагического синдрома и не получавших гормональную терапию.

Клиническое обследование включало: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, определение группы крови и резус фактора; реакцию Вассермана, иммуноферментные анализы на ВИЧ, гепатиты В и С; антропометрические данные; оценку состояния сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, эндокринной, мочевыделительной систем; оценку состояния молочных желез. Гинекологический статус определяли на основании осмотра наружных половых органов, исследования влагалища и шейки матки в зеркалах. Всем пациенткам была проведена



расширенная кольпоскопия кольпоскопом Carl Zeiss Surgical GmbH150-FC (Германия) и цитологическое исследование, бимануальное влагалищное исследование, по показаниям – ректовагинальное исследование. Все женщины были осмотрены терапевтом и неврологом. При необходимости проводили консультации врачей других специальностей. У всех обследованных больных изучали данные социально-экономического статуса, репродуктивного, соматического, инфектологического анамнеза, вредные привычки.

Антропометрические методы. Для оценки антропометрических данных обследованных больных определяли индекс массы тела (ИМТ) по Кетле:  $ИМТ = M/P^2$ , где М – масса тела, в кг; Р – рост, в метрах, оценивали конституциональный тип сложения.

Алгологические методы. Для объективизации выраженности ТБ у обследованных пациенток применяли разработанную вербально-рейтинговую шкалу самооценки болевых ощущений, включавшую следующие алгологические характеристики: оценку интенсивности болевых ощущений; длительность болевых приступов; частоту возникновения боли; локализацию боли (количество площадей зон тела, где ощущается боль); сенсорную характеристику (количество выбранных дескрипторов модальности боли); влияние провоцирующих факторов (физическая нагрузка, психическая нагрузка, половая жизнь, метеоусловия, менструация); аффективный компонент боли (депрессия, тревожность, прочие проявления); социальную дезадаптацию (ограничение трудовой, бытовой, половой и общественной активности).

Количественный анализ полученных ответов пациенток по разным группам алгологических характеристик проводили при помощи определения частоты соответствующих дескрипторов и вычисления среднего вербально-рейтингового балла (ВРБ) отдельных вышеуказанных групп алгологических характеристик, который вычисляли как частное от деления суммы указанных пациенткой дескрипторов в группе болевых характеристик на число перечисленных в опроснике дескрипторов в данной группе алгологических характеристик. На основании полученных данных средних ВРБ перечисленных алгологических характеристик строили графики "профиля боли" – алгограммы, в которых учитывали площадь боли.

Иммунохимические методы с электрохемилюминисцентной детекцией использовали для изучения гормонального профиля периферической крови. Кровь забирали натошак в кубитальной вене в количестве 10 мл в одноразовый шприц в условиях асептики и антисептики на 2-3-й день менструального цикла (МЦ) на все половые стероиды и для определения прогестерона (П) дополнительно на 21-й день МЦ. Кровь немедленно центрифугировали в течение 30 минут при 3000 оборотов в минуту. Сыворотку крови замораживали и хранили при -20°C. Определяли уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (ПРЛ), тиреотропного гормона (ТТГ), эстрадиола (Е2), общего

тестостерона (Тобщ), свободного тестостерона (Тсв), андростендиона, дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С), П, свободного трийодтиронина (Т3св), свободного тироксина (Т4св), стероидсвязывающего глобулина (ССГ) на анализаторе Cobas 6000 (е 601 модуль) с использованием тест-систем Roche Diagnostics (Швейцария), Immulite (Siemens AG) (Германия), Maglumi 2000+, Snaibe (Co, LTD) (Китай). Исследования выполняли в Центральной научно-исследовательской лаборатории Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького (директор – д.м.н., проф. Зяблицев С.В.).

Всем пациенткам проводили обследование с применением 3D трансвагинального УЗИ на 5-7-й день МЦ с помощью ультразвукового сканера «TOSHIBA APLIO MX» (Япония) с функцией объемного изображения и направленного доплера трансабдоминальным и трансвагинальным конвексными датчиками частотой 4,0-7,0 МГц и 5,6-8,0 МГц. Регистрацию эхографических изображений производили на жесткий диск прибора в виде цифровых изображений в двухмерном режиме, фотографий и видеофайлов. Данные обрабатывали при помощи компьютерной программы архивирования и обработки ультразвуковых данных «Astraia» (Германия).

При проведении УЗИ определяли положение матки, характер контура, внутреннюю структуру, измеряли размеры матки, толщину и экоструктуру эндометрия (М-эхо). Объем матки определяли по формуле для измерения объема овоидных предметов по Brunn J. (1981): Объем матки =  $(D_{1м} \times D_{2м} \times D_{3м}) \times 0,457$ , где длина матки –  $D_{1м}$ , ширина –  $D_{2м}$  и переднезадний размер –  $D_{3м}$ .

Оценивали форму матки, поперечно-полосатую исчерченность миометрия, коэффициент соотношения толщины передней и задней стенки матки, максимальную толщину маточной соединительной зоны (МСЗ), коэффициент соотношения максимальной толщины МСЗ к толщине миометрия в районе измеряемого участка МСЗ, разницу между максимальной и минимальной толщиной МСЗ, наличие выраженной васкуляризации миометрия. Исследование выполняли в Донецком региональном центре охраны материнства и детства (зав. отделением ультразвуковой диагностики - к.м.н. Белоусов О.Г.).

МРТ проводили на магнитно-резонансном томографе «Siemens 1.5Тл MAGNETOM Avanto» (Германия). Для визуализации органов малого таза и брюшной полости получали T1 и T2 взвешенные изображения. При T1 взвешенном изображении жидкостные структуры имели низкую интенсивность сигнала. Напротив, те же структуры на T2 взвешенном изображении были высокоинтенсивны. МРТ во всех случаях начинали с обзорного снимка органов брюшной полости и малого таза, на котором первично уточняли состояние мочевыделительной системы, матки и ее придатков, их топографию и взаимное расположение.

При исследовании органов малого таза получали T2 взвешенное изображение с помощью импульсной последовательности Turbo SpinEcho с TR/TE=5000–7600/96–136 мс в сагиттальной, аксиальной и коронарной проекциях. Толщину среза варьировали от 0,3 до 0,6 см, поле зрения — от 32 до 42 см. Для подтверждения наличия свободной жидкости (выпот, кисты) использовали режим магнитнорезонансной миелографии (гидрографии). Для выявления наличия геморрагического компонента применяли импульсную последовательность FLASH (Fast Low Angle SingleShot) с TR/TE=100–250/4,6 мс и углом отклонения 70–90° с получением T1 взвешенного изображения.

Для получения серий T2 взвешенных изображений внутренних органов брюшной полости и малого таза в различных плоскостях применяли импульсную последовательность HASTE (HalfFourier Acquisition SingleShot), которая маловосприимчива к двигательным и дыхательным артефактам, обеспечивает высокую разрешающую способность и контрастность паренхимы, мягких тканей, чётко позволяет оценить сосуды и жидкостные структуры. Исследование дополняли протоколами для получения T1 взвешенных изображений в тех же плоскостях. Исследование выполняли в Донецком областном клинико-территориальном медицинском объединении (зав. отделением МРТ д.м.н., проф. Вакуленко И.П.), а также в ФБГУ НЦАиГП имени В. И. Кулакова МЗ РФ (к.м.н. Кулабухова Е.А.).

Объем выполненных общеклинических и инструментальных исследований составил: антропометрия, общеклинические методы исследования, УЗИ, МРТ, гормональные методы исследования – 100%; комплексная вербально-рейтинговая оценка боли – 100%.

Морфологические методы. После гистерэктомии участки стенки матки, включающие эндометрий и миометрий, фиксировали в нейтральном забуференном 10% формалине (рН 7,4) в течение 24 часов. После дегидратации материал заливали в высокоочищенный парафин с полимерными добавками (Richard-Allan Scientific, США) при температуре не выше 60°C. Срезы толщиной  $5 \pm 1$  мкм получали на ротационном микротоме Microm HM325 с системой переноса срезов STS (Carl Zeiss, Германия). По 2 среза с каждого блока помещали на адгезивное предметное стекло Super Frost Plus (Menzel, Германия).

Общую морфологическую оценку срезов проводили при окраске гематоксилином и эозином. При этом оценивали наличие и глубину распространенности эктопического эндометрия в миометрии. Исследовали общую кинетику клеток, нейро-сосудистые и стромально-мезенхимальные отношения.

Для оценки характера межклеточных cooperаций различные линии клеток визуализировали при помощи иммуногистохимических (ИГХ) методик. Для изучения кинетики клеток оценивали пролиферацию и апоптоз клеток с помощью моноклональных антител (МАТ) к Ki-67 (Clone DO-7; DAKO, Дания) и p53 (Clone MM1; DAKO, Дания) соответственно.

Рецептивность к эстрогенам определяли с использованием МАТ к эстрогеновым рецепторам- $\alpha$  (ER) (клон 1D5, DAKO, Дания). Для оценки состояния гладкой мышечной ткани эндометрия и сосудов использовали МАТ к  $\alpha$ -актину гладких миоцитов ( $\alpha$ -SMA) (Clone  $\alpha$ sm-1; DAKO, Дания). Визуализацию нервных волокон проводили с использованием МАТ к белкам нейрофиламентов (NFP) (клон 2F11, DAKO, Дания). Оценивали экспрессию в эндометрии и миометрии индуцибельной формы циклооксигеназы 2 типа (COX-2) и фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) с помощью мышиных МАТ к человеческой COX-2 (клон CX-294, DAKO, Дания) и VEGF (Clone VG1, code No. M7273, DAKO, Дания).

Для идентификации, оценки количества и пространственного распределения макрофагов, Т-хелперов и натуральных киллеров (НК) использовали мышиные МАТ к CD68, Macrophage (клон PG-M1, «Diagnostic BioSystems», США); CD4 (клон EP204, «Diagnostic BioSystems», США); CD56 (клон 123C3.D5, «Diagnostic BioSystems», США) соответственно.

Для «демаскировки» антигенов регидратированные срезы подвергали термической обработке в растворе Target Retrieval Solution (DAKO, Дания) с использованием бытовой микроволновой печи Samsung CE118KFR при 450W 3 раза по 3,5 мин. После блокирования эндогенной пероксидазной активности пероксидазным блоком (DAKO) и неспецифического связывания белков протеиновым блоком (DAKO) наносили первичные антитела (RTU). Визуализацию первичных антител проводили с помощью полимерной системы детекции DAKO EnVision+. В качестве субстрата для пероксидазы хрена использовали DAB+ (DAKO). Препараты докрашивали гематоксилином Майера. Далее окрашенные срезы заключали в полусинтетической среде Permanent Mounting Medium (DAKO).

С целью объективизации морфологического исследования использовали комплексный морфометрический анализ, который проводили с помощью специального программного обеспечения ImageTool version 3.0. и графического редактора Adobe Photoshop CS4 Extended v.11.0.1. Снимки выполняли на микроскопе Olympus BX51 с цифровой камерой DP70 (Olympus, Япония).

В исследованиях с использованием МАТ к CD 68, CD4, CD56, Ki-67, p53 оценивали удельную плотность иммунопозитивных клеток (количество окрашенных в коричневый цвет клеток на сотню клеток в поле зрения). Оценку количества клеток проводили в 10 разных полях зрения каждого препарата при увеличении  $\times 200$ , соответствующем  $0.785 \text{ mm}^2/\text{поле зрения}$ , с участием двух независимых специалистов. При этом учитывали распределение иммунопозитивных клеток в разных слоях эндотелия и тканях миометрия.

Оценку ИГХ исследования экспрессии COX-2, ER и VEGF проводили с использованием Q-N шкалы (Ishihara H. et al., 2003; Khan K. N. et al., 2004). Q-N шкальную оценку рассчитывали

по формуле: выраженность экспрессии =  $\sum P_i (i + 1)$ , где  $i = 0, 1, 2$  или  $3$ , а  $P$  соответствовал проценту клеток с разной интенсивностью иммуногистохимического окрашивания.

Оценку клеток, находящихся в клеточном цикле (Ki-67), клеток, вовлеченных в апоптоз, клеток, экспрессирующих COX-2, ER и VEGF оценивали изолированно в эпителии эндометрия, строме, сосудах и гладких миоцитах.

Для оценки количества нервных волокон использовали квадратно-узловую тест-систему. Среднее количество нервов, ассоциированных с очагами аденомиоза оценивали следующим образом. Общее количество нервов в поле зрения при увеличении 200 делили на количество квадратов, попадающих на участки расположения эктопического эндометрия. Аналогичным способом оценивали плотность нервных волокон в миометрии пациенток с аденомиозом без болевого синдрома (контрольная группа). Результаты представляли в виде среднего арифметического ( $\pm SD$ ) количество нервов на миллиметр площади среза в эутопическом и эктопическом эндометрии, а также в миометрии. Процедуру подсчета выполняли дважды двумя независимыми экспертами (двойное слепое исследование), неосведомленных о диагнозе и клинических характеристиках пациенток. Уровень конкордантности морфометрических результатов, полученных от независимых экспертов, составлял более 95%. Плотность нервных волокон при аденомиозе сравнивали с результатами у пациенток с аденомиозом без болевого синдрома, используя тест Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

Морфологические и иммуногистохимические исследования выполняли в отделе патоморфологии ЦНИЛ ДоННМУ (д.м.н., проф. Сулаева О.Н., с.н.с. Волос Л.И.) и в патологоанатомическом отделении ФГБУ НИИ Урологии МЗ РФ (зав. отделением, к.м.н. Ефремов Г.Д.). Объем выполненных морфологических и иммуногистохимических исследований (морфометрия и ИГХ с использованием МАТ к CD 4, CD 68, CD 56, ER, Ki67, p53, COX2,  $\alpha$ SMA, белкам НФП, VEGF) составил 100%.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Верификацию интенсивности болевого синдрома у пациенток с тазовой болью при аденомиозе необходимо проводить на основании комплексного вербально-рейтингового мониторинга оценок различных характеристик боли.
2. Интенсивность тазовой боли не зависит от степени распространенности аденомиоза.
3. В основе формирования болевого синдрома при аденомиозе лежит изменение нейрогуморальной регуляции; стимуляция роста и увеличение площади нервов и сосудов; ремоделирование эпителио-мезенхимальных соотношений в миометрии, в совокупности предопределяющих повышение количества и сенситивности ноцицепторов.

4. Патогенетически обоснованным лечением тазовой боли при аденомиозе следует считать применение гормональных препаратов и селективных фитомолекул, снижающих секрецию гонадотропинов и половых стероидов, активирующих апоптоз, тормозящих процессы пролиферации, воспаления, ангиогенеза и нейрогенеза.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность результатов подтверждена статистической обработкой полученных данных с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, регрессионного, дисперсионного анализа («MedCalc»). Точечная оценка величин, подлежащих анализу, проводилась путем расчета среднего арифметического признака (M) и соответствующей ошибки стандартного отклонения (m). Для непараметрических характеристик использовали показатель частоты признака (%). При анализе межгрупповых различий в случае двух групп применялись критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения, и количественных характеристик), критерий Вилкоксона (в случае различия закона распределения от нормального, и количественных характеристик), метод углового преобразования Фишера (в случае сравнения частоты качественных признаков). В случае сравнения показателей в разные сроки исследования использовали методы множественных сравнений: дисперсионный анализ и метод множественных сравнений Шефф – в случае нормального закона распределения; критерий Крускала-Уоллиса и критерий Данна – в случае отличия закона распределения от нормального. При сравнении качественных признаков в этом случае использовали критерий  $\chi^2$ . Во всех случаях отличие считалась статистически значимой при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для выявления связи между признаками применяли методы корреляционного анализа: рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона R (в случае нормального закона распределения), или показатель ранговой корреляции Спирмена (в случае различия закона распределения от нормального).

Данная диссертация выполнена в рамках основного направления научной деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712), а также научно-исследовательской работы Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького (ДонНМУ) «Разработать и внедрить современные методы лечения и профилактики рецидивов эндометриозной болезни у женщин репродуктивного возраста» (№ госрегистрации № д/р 0113U002255).

Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на: V Всероссийском конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2013); XIV Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» и V съезде акушеров-гинекологов

России (Москва, 2013); VI Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Москва, 2013); Конгрессе по актуальным вопросам репродуктивного здоровья (Москва, 2013); II Европейском Конгрессе по эндометриозу (Берлин, 2013); конференции с международным участием «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Судак, 2013); научно-практической конференции Ассоциации акушеров-гинекологов Украины с международным участием «Репродуктивное здоровье: актуальные вопросы» (Киев, 2013); второй научно-практической конференции с международным участием на тему «Гармония гормонов – основа здоровья женщины» (Киев, 2014); 8-м Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2014); Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь — в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2014); Конгрессе Общества гинекологической эндоскопии Ближнего Востока (Дубаи, 2014); Всероссийском международном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2014); Научно-практической конференции с международным участием «Инновационные подходы в акушерстве, гинекологии и репродуктологии» (Киев, 2014); Международной научно-практической конференции «Приоритеты современной медицины: теория и практика» (Одесса, 2015); Всеукраинской научно-практической конференции «Достижения теоретической медицины – в практику здравоохранения» (Запорожье, 2015); Всеукраинской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию кафедры патологической анатомии и кафедры патофизиологии Запорожского государственного медицинского университета «Актуальные проблемы современной патоморфологии и патофизиологии» (Запорожье, 2015); заседании кафедры акушерства и гинекологии ДонНМУ им. М. Горького (Красный Лиман, 2015), заседании кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, 2015), 9-м Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2015); Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь — в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2015); XXVIII Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2015).

Апробация проведена на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, 16 февраля 2016 года, протокол № 13.

Участие автора в сборе первичного материала – более 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 100%. Все представленные в работе научные положения получены автором лично.

По материалам диссертации в России и за рубежом опубликована 71 печатная работа, в том числе 22 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Получены 3 патента на изобретение: «Способ лечения хронической тазовой боли при аденомиозе» № 109344 от 10.07.2015, «Способ лечения аденомиоза», № 109596 от 10.09.2015, «Способ диагностики аденомиоза» № 109607 от 10.09.2015.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Результаты исследований и их обсуждение.** Пациенты всех групп оказались сопоставимы по основным анализируемым признакам. Клинико-anamнестический анализ выявил наличие достоверных различий между группами пациенток с ТБ, индуцированной аденомиозом, и группой больных с аденомиозом без болевого синдрома. Женщины были в возрасте от 21 до 43 лет, средний возраст составил  $33,8 \pm 0,2$  года. Пациентки с выраженной ТБ оказались достоверно старше, чем с легкой и умеренной ( $37,1 \pm 0,5$ ;  $32,5 \pm 0,5$ ;  $33,4 \pm 0,5$  года,  $p < 0,01$ ). Масса тела и ИМТ пациенток I-III групп были достоверно ниже, чем таковые в контроле ( $57,0 \pm 0,6$ ;  $57,0 \pm 0,5$ ;  $60,8 \pm 0,6$ ;  $62,9 \pm 1,3$  кг соответственно,  $p < 0,01$ ). У пациенток контрольной группы астенический конституциональный морфотип определяли достоверно реже в сравнении с пациентками с ТБ ( $p < 0,05$ ), причем у пациенток астенического телосложения выраженность ТБ была достоверно выше, чем у пациенток с ТБ слабой и умеренной интенсивности ( $p < 0,05$ ). Полученные данные согласуются с результатами проспективного исследования здоровья медсестер: женщины с низким ИМТ характеризовались более высоким риском развития эндометриоза, в частности аденомиоза, нежели женщины с ожирением (Shah D. K. et al., 2013).

Анализ частоты и продолжительности табакокурения в нашем исследовании среди пациенток с аденомиозом выявил, что, несмотря на тот факт, что курение не является фактором риска развития ТБ, интенсивность курения способствует ее усилению. Причем, несмотря на отсутствие достоверных различий в числе курящих между группами ( $p > 0,05$ ), в группе II число курящих оказалось на 13,6%, а в III – на 13,8% больше, чем в I группе, что указывает на прямую зависимость этого показателя от выраженности болевого синдрома. Среднее число сигарет, выкуренных за день, у пациенток с ТБ было выше, чем в группе контроля ( $p < 0,01$ ). Эти данные совпадают с результатами исследований Rzymiski P. и соавт. (2014), согласно которым



количество выкуренных сигарет в день коррелировало с тяжестью болевого синдрома при аденомиозе.

Анализ характеристики менструальной функции обследованных пациенток выявил достоверно более высокую частоту умеренных менструаций и межменструальных кровяных выделений у пациенток с ТБ по сравнению с группой контроля (59% и 33,3%; 41,9% и 33% соответственно,  $p < 0,05$ ). Полученные данные совпадают с результатами исследований Mengerink В.В. (2015).

Среди пациенток с ТБ регулярную половую жизнь вели только 42,4% женщин: 50,0% женщин I группы, 45,1% пациенток II группы и только 34,9% пациенток III группы. Остальные 442 (57,6%) пациентки связывали нерегулярные половые отношения с ТБ и диспареунией. Почти половина обследованных пациенток (44,9%) пользовались гормональными контрацептивами, достоверно реже (в 1,7, 1,8 и 1,7 раза соответственно) – пациентки контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Выявлено, что для пациенток исследуемой когорты характерна более низкая фертильность в сравнении с группой контроля: количество пациенток с наличием беременностей в анамнезе составило 76,9% и 100% соответственно,  $p < 0,05$ . Первичное бесплодие достоверно чаще встречалось у женщин с ТБ умеренной интенсивности ( $p < 0,05$ ). Частота бесплодия у пациенток с ТБ при аденомиозе, согласно данным мировой литературы, оказалась аналогичной. Исходы беременностей у пациенток с ТБ достоверно чаще были представлены патологическими родами и достоверно реже – физиологическими, чем в контрольной группе ( $p < 0,01$ ). Эти данные не противоречат результатам исследований, полученным Yarell J. et al. (2013). Гиперпластические процессы эндометрия, воспалительные заболевания органов малого таза и кисты яичников в анамнезе у обследованных пациенток с ТБ, обусловленной аденомиозом, наблюдались достоверно чаще, чем у больных с аденомиозом без болевого синдрома (26,6% и 3,3%; 51,9% и 20%; 24,1% и 10,0% соответственно,  $p < 0,05$ ).

Соматический анамнез пациенток с ТБ показал более высокую частоту заболеваний органов желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и желчевыводящих путей по сравнению с группой контроля (44,7% и 10%,  $p < 0,01$ ; 13,6% и 3,3%,  $p < 0,05$ ; 15,1% и 3,3%,  $p < 0,05$ , соответственно).

Для диагностики аденомиоза 767 пациенткам с ТБ различной интенсивности и 30 женщинам контрольной группы было проведено эхографическое исследование органов малого таза. Степень выраженности аденомиоза обследованных пациенток I-IV групп представлена в Таблице 1.

Таблица 1 — Выраженность ТБ в зависимости от степени распространенности аденомиоза по данным УЗИ

№	Группа	N	Степень распространенности аденомиоза					
			I		II		III	
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	ТБ слабой интенсивности	180	60	33,4	59	32,7	61	33,9
II	ТБ умеренной интенсивности	295	88	29,8	105	35,6	102	34,6
III	ТБ выраженной интенсивности	292	100	34,2	113	38,7	79	27,1
IV	Контрольная группа	30	14	46,7	9	30,0	7	23,3
Всего		797	262	32,9	286	35,9	249	31,2

Примечание: статистически достоверных различий между пациентками I-IV групп не выявлено ( $p < 0,05$ ).

Представленные в Таблице 1 данные демонстрируют высокую частоту аденомиоза I степени распространенности у 248 (32,3%) пациенток с ТБ, аденомиоз II степени распространенности – у 277 (36,1%) больных, III степени распространенности – у 242 (31,6%) обследованных женщин. Следует отметить, что у пациенток с безболевогой формой аденомиоза I степень распространенности заболевания диагностировали в 50,0% случаев, II – в 26,7% и III – в 23,3%. Обращает на себя внимание тот факт, что степень распространенности аденомиоза по данным УЗИ среди пациенток с различной интенсивностью ТБ не имела достоверных различий между группами.

МРТ органов малого таза также была выполнено 797 пациенткам (Таблица 2). Представленные в таблице 2 результаты МРТ уточняют данные полученные при УЗИ степени распространенности аденомиоза у пациенток обследованных групп с ТБ: I степень распространенности у 235 (30,6%) пациенток с ТБ, II – у 281 (36,6%) больных, III степени выраженности – у 251 (32,7%) обследованных женщин. Среди пациенток контрольной группы с безболевогой формой аденомиоза I степень распространенности заболевания зарегистрирована при МРТ в 13(43,3%) случаях, II – в 8 (26,7%) и III – в 9 (30,0%) ( $p < 0,05$ ). Как и при УЗИ, степень распространенности аденомиоза по результатам МРТ среди пациенток с различной интенсивностью выраженности болевого синдрома не имела достоверных различий между группами.

Таблица 2 — Выраженность ТБ в зависимости от степени распространенности аденомиоза по данным МРТ

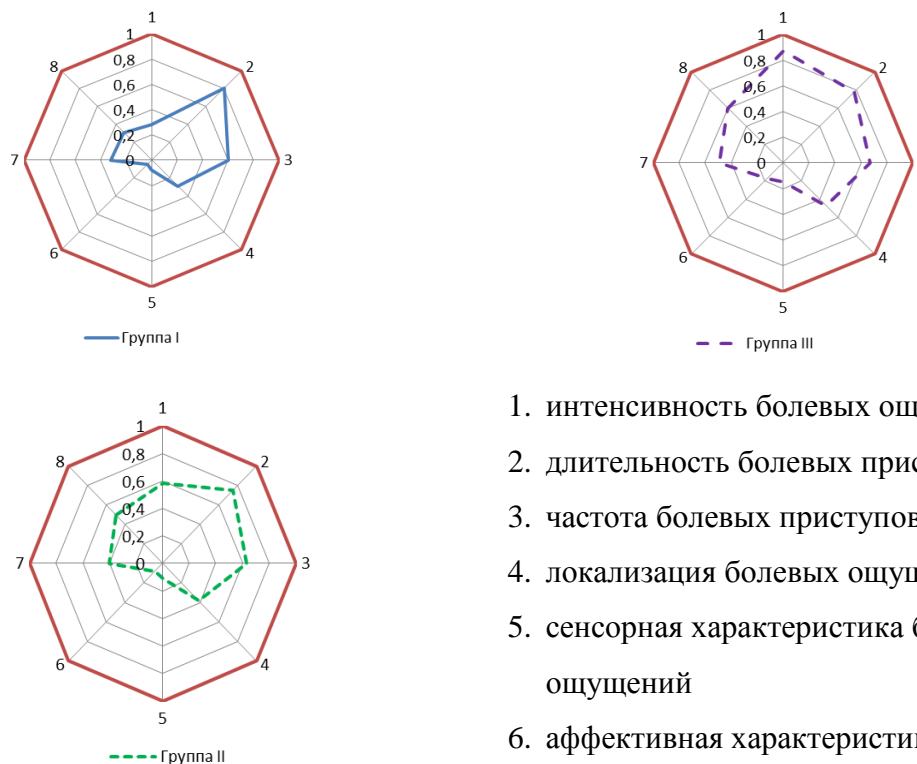
№	Группа	N	Степень распространенности аденомиоза					
			I		II		III	
			Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	ТБ слабой интенсивности	180	58	32,2	62	34,4	60	33,4
II	ТБ умеренной интенсивности	295	85	28,8	100	33,9	110	37,3
III	ТБ выраженной интенсивности	292	92	31,5	119	40,7	81	27,8
IV	Контрольная группа	30	13	43,3	8	26,7	9	30,0
Всего		797	248	31,5	289	36,5	260	32,0

Примечание: статистически достоверных различий между пациентками I-IV групп не выявлено ( $p < 0,05$ )

На основании полученных данных самооценок различных характеристик боли были построены профили боли у пациенток I-III групп в виде алгограмм, позволившие верифицировать и объективизировать выраженность ТБ (Рисунок 2).

Как видно на представленных алгограммах на рисунке 1, с нарастанием интенсивности болевых ощущений у пациенток с аденомиозом увеличивалась площадь, отображающая вербально-рейтинговые характеристики боли. Аналогичные результаты приведены в исследовании Alvarez P. и соавт. (2014), которые считают, что объективное графическое изображение всех параметров боли до и после лечения можно получить в случае построения адекватного профиля боли.

Следует отметить, что обследованные подгруппы групп I, II, III, были гомогенными по ВРБ интенсивности болевых ощущений, длительности и частоте болевых приступов, количеству площадей зон тела, где ощущается боль, количеству выбранных дескрипторов модальности боли, влиянию провоцирующих факторов, аффективному компоненту боли и социальной дезадаптации, что позволяет проводить дальнейшие исследования, по оценке эффективности лечебных мероприятий. Провоцирующими факторами усиления боли у женщин с аденомиозом наиболее часто являлись: менструация (60,6%) (дисменорея) и половая жизнь (42,6%) (диспареуния). У 35,9% женщин боль усиливала физическая нагрузка, у 13,8% – психическая и у 8,9% – метеоусловия.



1. интенсивность болевых ощущений
2. длительность болевых приступов
3. частота болевых приступов
4. локализация болевых ощущений
5. сенсорная характеристика болевых ощущений
6. аффективная характеристика боли
7. влияние провоцирующих факторов на боль
8. социальная дезадаптация

Рисунок 2 – Алгограммы пациенток I-III групп

Количественный показатель выбора дескрипторов, описывающих боль и отношение к ней, показывают высокую самооценку испытываемых интрацептивных ощущений и выраженности эмоционально-аффективного отношения к боли у пациенток с аденомиозом. Выраженная эмоциональная возбудимость вызывает негативные состояния, такие как тревожность, страх, напряженность, беспокойство, раздражительность и др. Высокий уровень невротизации может свидетельствовать об ипохондрической фиксации на соматических ощущениях и о трудностях социальной адаптации, что, как правило, значительно снижает эффективность любой проводимой терапии. Установлено, что дезадаптация у женщин с аденомиозом проявляется ограничениями трудовой (41,9%), бытовой (34,9%), половой (41,9%) и общественной активности (42,9%).

Оценка гормонального статуса пациенток с ТБ различной интенсивности выявила наличие относительной гиперпродукции гонадотропинов (Рисунок 3). Причем уровень их прогрессивно увеличивался в зависимости от интенсивности болевого синдрома и у пациенток с выраженной ТБ ПРЛ оказался в 2,0 раза, ЛГ – в 1,7 раза, а ФСГ – в 1,5 раза выше показателей контрольной группы ( $p < 0,05$ ), что согласуется с результатами исследователя Dashottar S. (2015).

Анализ уровней половых стероидов показал, что уровни сывороточных андрогенов у пациенток с болевым синдромом различной интенсивности также достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем при безболевогой форме аденомиоза. Показатели  $E_2$  у пациенток с ТБ незначительно превышали данные контрольной группы. Уровень П на 21-й день МЦ у пациенток с ТБ на фоне аденомиоза, как и ожидалось, был достоверно ниже, чем у пациенток контрольной группы (в 1,5 и 1,7 раза) ( $p < 0,05$ ).

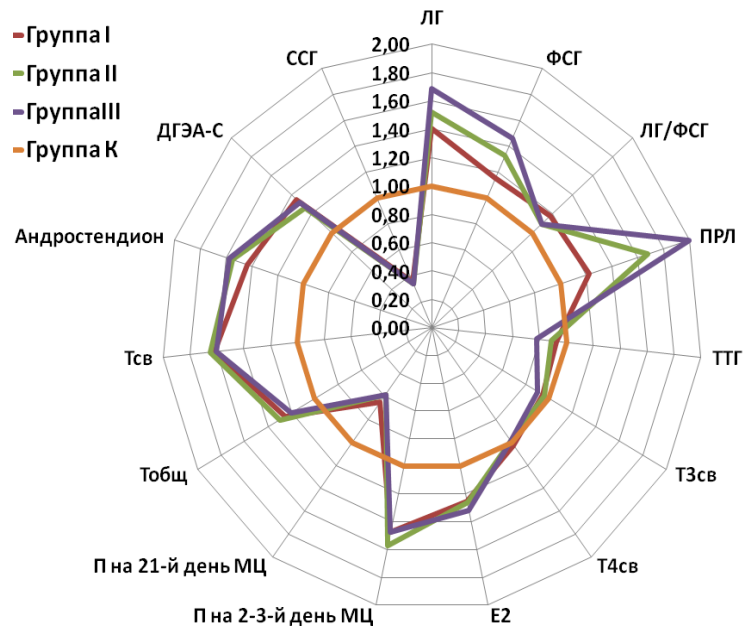


Рисунок 3 – Смещение уровней сывороточных гормонов и ССГ у пациенток с аденомиозом при различной выраженности ТБ по сравнению с таковыми у женщин с безболевогой формой аденомиоза (%)

Концентрация ССГ у пациенток с ТБ, обусловленной аденомиозом, была в 2,8-2,9 раза ниже, чем у пациенток группы контроля ( $29,7 \pm 0,4$ ,  $29,7 \pm 0,4$ ,  $30,8 \pm 0,5$  нмоль/л против  $86,8 \pm 7,5$  нмоль/л,  $p < 0,05$ ). Отмечены достоверно более низкие уровни андростендиона у пациенток с легкой интенсивностью ТБ по сравнению с пациентками с выраженной интенсивностью ТБ. Полученные нами данные коррелируют с результатами J. Bitzer и соавт. (2015).

Проведенные морфологическое и ИГХ исследования позволили установить нарушение эпителио-мезенхимальных отношений, определяющих нарушение морфогенеза ветвлений маточных желез, на фоне повышенной экспрессии ER в эутопическом ( $38,5 \pm 2,1$  против  $27,3 \pm 1,9$  усл.ед.,  $p < 0,04$ ) и эктопическом эндометрии ( $31,5 \pm 2,4$  против  $25,7 \pm 1,8$  усл.ед,  $p < 0,03$ ), что способствовало активации процессов пролиферации (Ki-67 –  $23,5 \pm 3,6$  против  $17,3 \pm 2,8\%$ ,  $p < 0,01$ ) и снижению активности апоптоза (p53 –  $3,34 \pm 0,6$  против  $6,11 \pm 0,97\%$ ,  $p < 0,03$ ) в

эндометриоидных гетеротопиях. О нарушении межтканевых отношений при аденомиозе свидетельствовала эпителио-мезенхимной трансформация, сопровождающаяся изменением локального микроокружения и концентрации факторов роста, что подтверждают результаты исследования Zhou C. (2015).

ИГХ исследование с использованием МАТ к  $\alpha$ -SMA показало утрату миофиламентов в гладких миоцитах в стенке крупных артерий матки, преимущественное во внутренней и средней части *t. media*. При этом в наружной трети средней оболочки артерий сохранялась экспрессия актиновых миофиламентов.

Как известно, инвазия, выживание и рост эктопического эндометрия определяется параметрами трофики, условием обеспечения которой является стимуляция ангиогенеза (Laschke M. W. et al., 2011). Изучение ключевого стимулятора ангиогенеза VEGF показало, что экспрессия его у пациенток с аденомиозом статистически значимо превышала аналогичные показатели у больных в группе контроля, как в клетках эндометрия ( $12,6 \pm 1,4 \text{ мм}^2$ ) ( $p < 0,01$ ) и гладких миоцитах миометрия ( $14,7 \pm 1,6 \text{ мм}^2$ ) ( $p < 0,05$ ), так и в клетках стромы ( $10,1 \pm 1,9 \text{ мм}^2$ ) ( $p < 0,001$ ). Показатели в группе контроля в клетках эндометрия составили  $9,6 \pm 1,2 \text{ мм}^2$  ( $p < 0,01$ ), в гладких миоцитах миометрия –  $10,7 \pm 1,6 \text{ мм}^2$  ( $p < 0,05$ ), в клетках стромы –  $7,4 \pm 1,8 \text{ мм}^2$  ( $p < 0,001$ ). Повышенная экспрессия VEGF в периваскулярном компартменте миометрия у пациенток с ТБ составила  $16,1 \pm 1,2$  на  $\text{мм}^2$ , при безболевогой форме аденомиоза –  $10,9 \pm 1,9$  на  $\text{мм}^2$ .

Сегодня существует несколько концепций, объясняющих развитие ТБ у женщин с аденомиозом. Еще в 2004 г. Berkley K. J. и соавт. выдвинули гипотезу, согласно которой боль возникает в результате компрессии нервов очагами аденомиоза, а позднее (2011) установили факт прямой иннервации очагов эндометриоза. Это является основой концепции, объясняющей связь между скоростью прогрессирования эндометриоза и болью, в основе которой лежит постулат об ассоциации роста нервных волокон с NGF, повышающим чувствительность чувствительных нервов. Однако использование As-Sanie S. и соавт. (2012, 2013, 2016) МАТ к белкам нейрофиламентов позволило визуализировать нервы вне очагов аденомиоза и предположить роль сосудов и ангиогенеза в увеличении плотности нервных волокон при аденомиозе.

В ходе настоящего исследования, изучение иннервационного аппарата матки при аденомиозе с помощью МАТ к белкам нейрофиламентов выявило разнообразие волокон по толщине, плотности и интенсивности окраски: плотность нервных волокон в участках эктопического эндометрия составила в области желез  $4,1 \pm 0,2$  на  $\text{мм}^2$ , в области стромы –  $8,9 \pm 1,2$  на  $\text{мм}^2$ .

Максимальное, статистически значимо превышающее аналогичный показатель в группе с безболевогой формой аденомиоза ( $17,2 \pm 1,2$  на  $\text{мм}^2$  против  $11,3 \pm 0,4$  на  $\text{мм}^2$ ,  $p < 0,01$ ) количество

нервных волокон было обнаружено в периваскулярном компартменте миометрия (Рисунки 4–5).

Вышесказанное позволяет утверждать, что именно формирование обширной, разветвленной интерстициальной нейросети при болевой форме аденомиоза ( $53,9 \pm 1,1$  на  $\text{мм}^2$ ) приводит к расширению иннервационного поля по сравнению с безболевой ( $13,8 \pm 0,9$  на  $\text{мм}^2$ ) в 4,8 раза ( $p < 0,01$ ) и является одной из ведущих причин ТБ (Рисунки 5–6).

Полученные нами результаты согласуются с известными закономерностями иннервации матки, сенсорные и вегетативные нервы которой ассоциированы с сосудами.

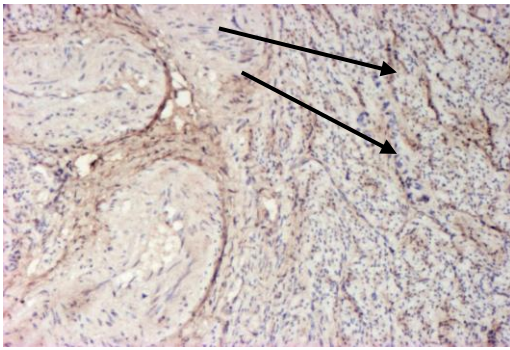


Рисунок 4 – Нервные волокна в миометрии у пациенток с ТБ.  
ИГХ с МАТ к белкам нейрофиламентов.  
Ув.  $\times 200$ .

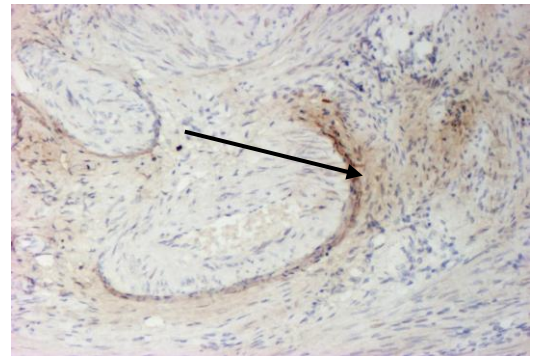


Рисунок 5 – Нервные волокна в миометрии у пациентки с безболевой формой аденомиоза. ИГХ с МАТ к белкам нейрофиламентов. Ув. 200.

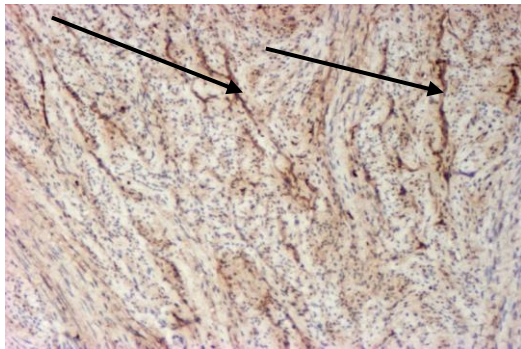


Рисунок 6 — Многочисленные разветвленные нервные волокна в прослойках стромы при аденомиозе с ТБ. ИГХ с МАТ к нейрофиламентам.  
Ув.  $\times 160$ .

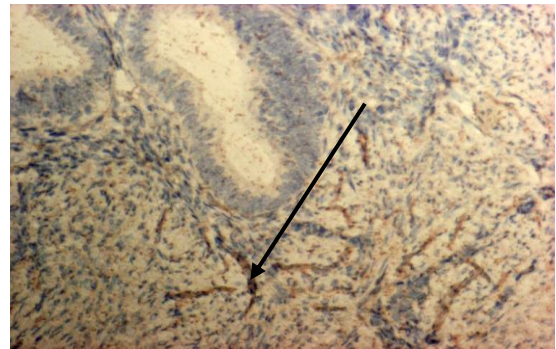


Рисунок 7 — Нервные волокна вокруг маточных желез в очагах аденомиоза. ИГХ с МАТ к нейрофиламентам. Ув.  $\times 400$ .

Роль СОХ-2 в патогенезе формирования болевого синдрома при аденомиозе в настоящее время не вызывает сомнений. Проведенное исследование показало наличие экспрессии СОХ-2

у пациенток с аденомиозом преимущественно в покровном эпителии и клетках маточных желез, более выраженное, чем в контрольной группе ( $38,7 \pm 4,2$  против  $23,2 \pm 1,1$  на  $\text{мм}^2$ ) ( $p < 0,01$ ). Наиболее выраженная экспрессия COX-2 зарегистрирована в зоне роста эктопического эндометрия – в участках аденомиоза. Парадоксально, но, несмотря на наличие лейкоцитарной инфильтрации стромы эндометрия и миометрия, в ней выявляли лишь единичные клетки, экспрессирующие COX-2. В миометрии пациенток с аденомиозом экспрессии COX-2 выявлено не было. Мы утверждаем, что уровень активности COX-2 при ТБ в большей степени связан с контролем пролиферации клеток эндометрия, простагландины не являются стимуляторами ноцицепции. Наши данные противоречат результатам исследования Ота Н. (2013), полагающего, что причиной модуляции ТБ при аденомиозе является выраженная экспрессия COX-2.

Актуальна роль изменения иммунной реактивности миометрия в формировании нейрогенного воспаления и ассоциированной с ним ТБ. Изучение иммунореактивности миометрия показало, что количество CD68-позитивных клеток в эктопическом эндометрии больных с ТБ, обусловленной аденомиозом, было значимо выше ( $49,3 \pm 2,3$  усл.ед.) такового в группе контроля ( $21,2 \pm 1,7$  усл. ед.) ( $p < 0,01$ ). Причем они определялись преимущественно в периваскулярном регионе с формированием феномена колокализации. Сравнительный анализ количества CD56 в миометрии у пациенток с ТБ, обусловленной аденомиозом и в контрольной группе показал усиление рекрутирования этих клеток при аденомиозе, осложненном ТБ ( $47,4 \pm 2,7$  и  $17,2 \pm 1,8$  усл. ед.) ( $p < 0,05$ ). Неожиданно высоким оказалось и количество CD4 клеток в миометрии – они располагались преимущественно между пучками гладких миоцитов, в составе стромальных элементов, а также в значительном количестве вдоль мелких сосудов миометрия ( $52,1 \pm 2,2$  и  $19,9 \pm 2,5$  усл. ед.) ( $p < 0,01$ ), что сопряжено с выраженностью ремоделирования миометрия.

В связи с вышеизложенным, нами была разработана схема патогенеза ТБ при аденомиозе (Рисунок 8).



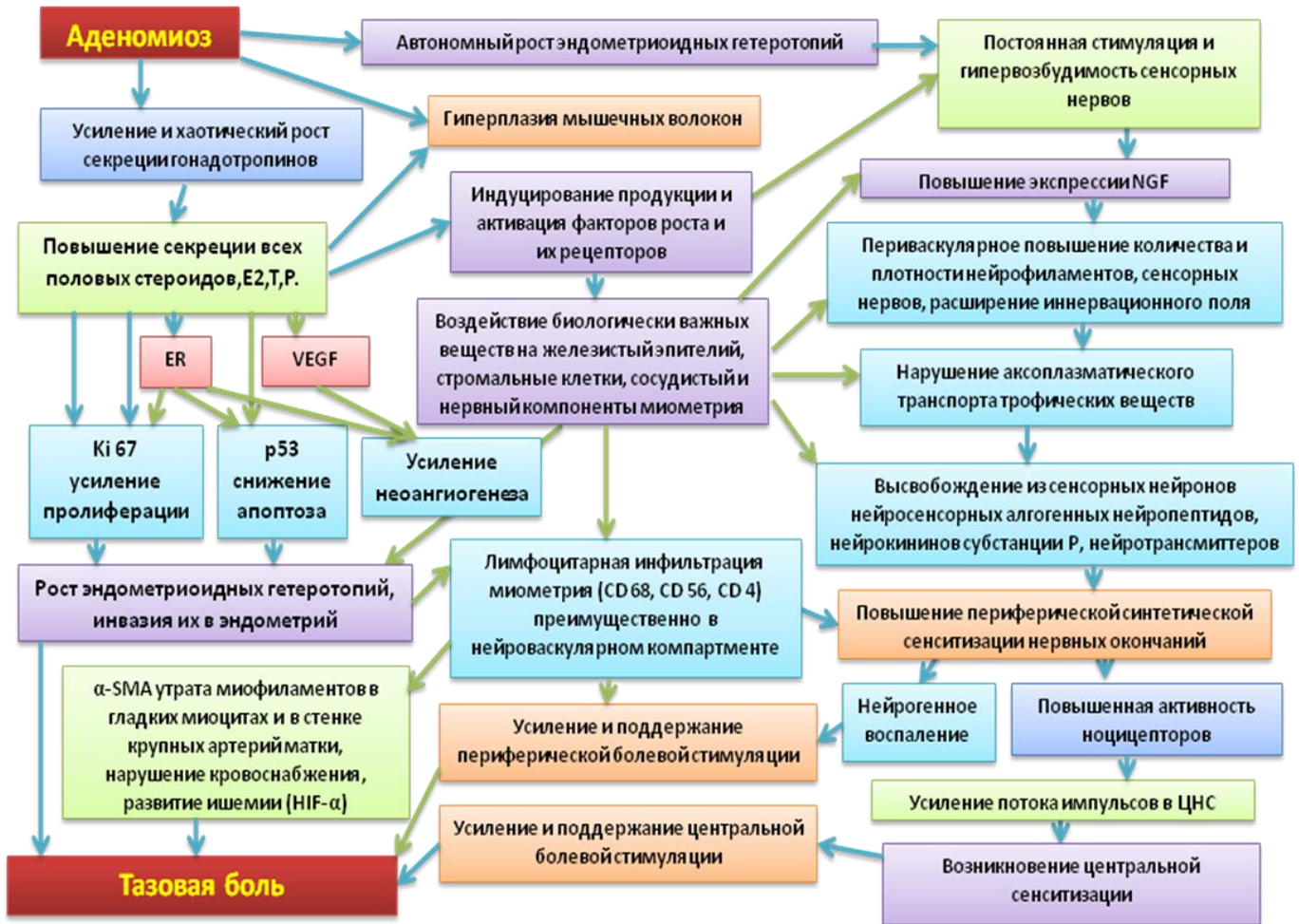


Рисунок 8 — Патогенез ТБ при аденомиозе

Оценку эффективности лечения пациенток с ТБ различной интенсивности проводилась на основании анализа: динамики изменения среднего ВРБ и объема матки на фоне лечения, частоты побочных эффектов применявшихся для лечения препаратов, экономических затрат на лечение. Следует отметить, что оценка успеха медикаментозного лечения аденомиоза затруднена. В настоящее время в Кохрановском обзоре, лишь в немногих рандомизированных, контролируемых исследованиях изучалась эффективность шести отдельных медикаментозных методов лечения, причем результаты рандомизированных исследований, в которых сравнивались отдельные препараты, могли быть искажены из-за возможных побочных реакций, связанных с этими лекарствами (Kim K. A. et al., 2011; Polina L. et al., 2012).

Обследованные нами больные получали лечение аГнРГ, аГнРГ+КОК, КОК, диеногест, индол-3-карбинол+эпигаллокатехина-3-галлат, аГнРГ+ЛНГ-ВМС, аГнРГ+диеногест, ЛНГ-ВМС, аГнРГ+ЛНГ-ВМС+индол-3-карбинол+эпигалло-катехина-3-галлат. Динамика среднего ВРБ на фоне монотерапии аГнРГ, КОК, диеногестом, ЛНГ-ВМС и индол-3-карбинол+эпигаллокатехина-3-галлатом представлены на Рисунках 9–13.

Детальный анализ диаграмм указывает на наличие очевидных отличий в эффективности терапии при лечении различными препаратами. Средний ВРБ у пациенток I, II и III групп, получавших лечение аГнРГ значительно снизился через 3 месяца после начала терапии. Но затем ВРБ снова возрос, причем в несколько раз во всех трех группах, что возможно объясняется тем, что прием препарата продолжался только три месяца, в то время как наблюдение за пациентками – 12 месяцев.

В Кохрановском обзоре для долговременной терапии аденомиоз ассоциированной тазовой боли ТБ имеются доказательные данные эффективности применения КОК, сравнимой с таковой у аГнРГ (Кузнецова И. В., 2013; Maybin J. A., Critchley H. O., 2015; Vercellini, P. et al., 2009; Davis L. et al., 2007). Оптимальный режим приема КОК, позволяющий контролировать ТБ – продленный или непрерывный прием. Согласно результатам нашего исследования динамика изменения, среднего ВРБ на фоне лечения КОК демонстрирует постепенное и стойкое снижение показателя. Однако в сравнении с эффективностью применения ЛНГ-ВМС, снижение ВРБ оказалось не столь активным. Так, при лечении КОК через 3 месяца ВРБ снизился в 12,1 раза в I группе, в 14,5 – во II группе и в 3,9 – в III группе, в то время как показатели эффективности ЛНГ-ВМС были более существенными и снижение ВРБ в I группе оказалось значительно большим – в 21,0 раз, во II группе – в 20,0, а в III группе – в 12,5. Причем эта тенденция отмечалась и при дальнейшем наблюдении, то есть через 6 и 12 месяцев после начала терапии.

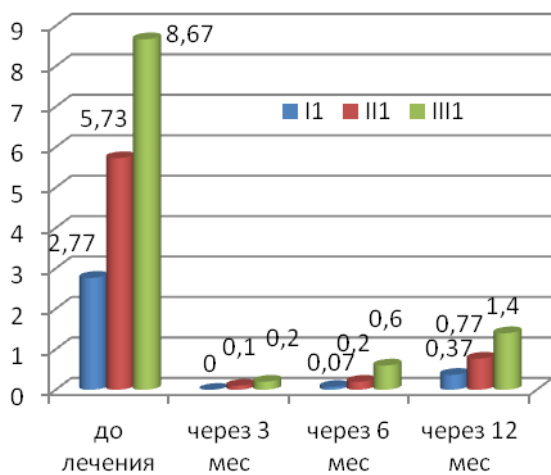


Рисунок 9 – Динамика изменения среднего ВРБ на фоне лечения аГнРГ

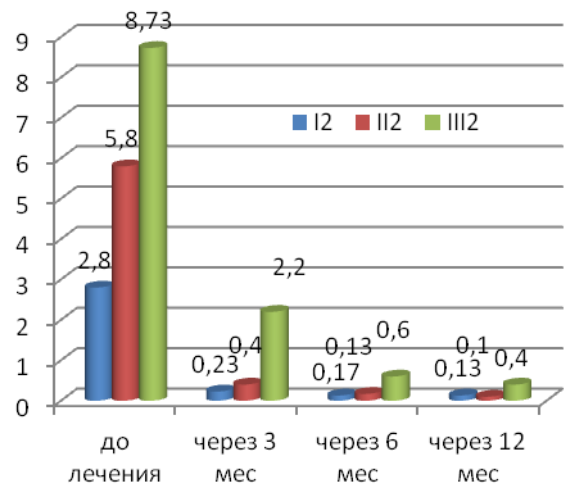


Рисунок 10 – Динамика изменения среднего ВРБ на фоне лечения КОК

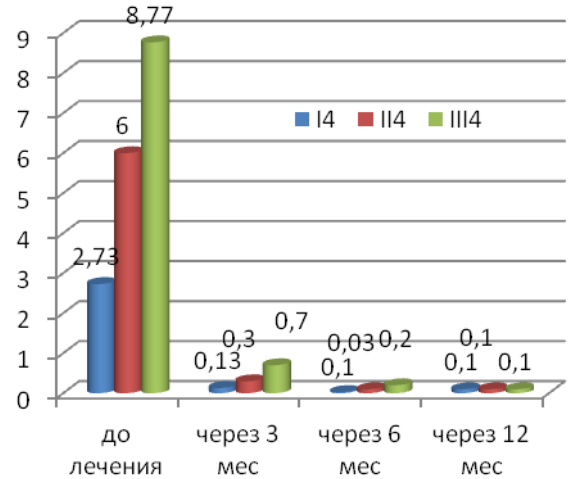
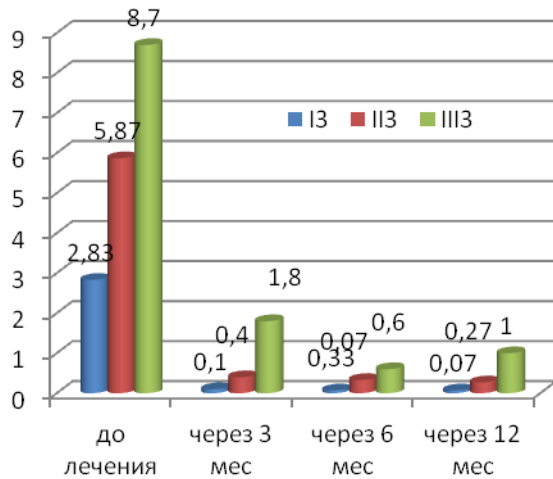


Рисунок 11 – Динамика изменения среднего ВРБ на фоне лечения диеногестом

Рисунок 12 – Динамика изменения среднего ВРБ на фоне лечения ЛНГ-ВМС.

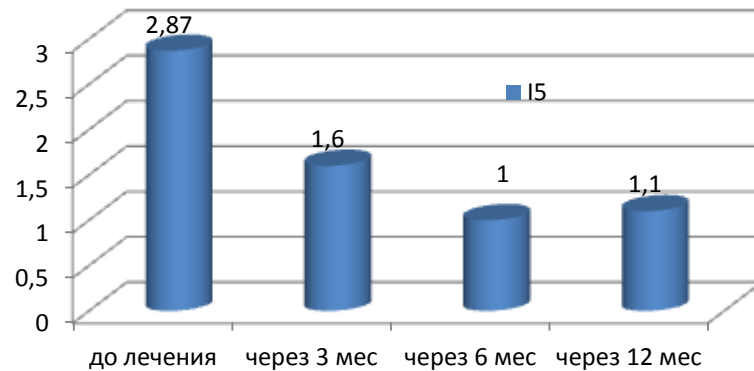


Рисунок 13 – Динамика изменения среднего ВРБ на фоне лечения индол-3-карбинолом и эпигаллокатехин-3-галлатом

Эти данные, подтверждаются исследованиями Адамян Л.В. и соавт. (2013), свидетельствующими о том, что применение ЛНГ-ВМС приводит к уменьшению ТБ, ассоциированной с эндометриозом, и контроль над симптомами сохраняется в течение более 3 лет (уровень доказательности Ia). Аналогичные результаты были получены в исследованиях Dhamangaonkar P. C. и соавт. (2015).

Прямое сравнение Strowitzki T. и соавт. (2010) эффективности диеногеста и аГНРГ в лечении эндометриоза, показало их равную эффективность. В нашем исследовании, несмотря на длительное, в течение 12 месяцев, лечение диеногестом, его прием оказался эффективным только у пациенток с ТБ слабой и умеренной интенсивности. У пациенток III группы средний ВРБ через 3 месяца после начала терапии уменьшился в 4,8 раза, через 6 месяцев – еще в 3,0 раза, но через 12 месяцев возрос в 1,7 раза, что демонстрирует недостаточную эффективность

диеногеста при лечении пациенток с выраженной ТБ, что противоречит мнению ряда авторов (Коренная В. В., 2015; Zito G. et al., 2014; Hirata T. et al., 2014).

Что касается пациенток I группы, получавших в качестве терапии ТБ индол-3-карбинол+эпигаллокатехина-3-галлат, то снижение среднего ВРБ через 3, 6 и 12 месяцев лечения оказалось наименьшим в сравнении с пациентками других групп. Более того, через 12 месяцев мы отметили небольшой рост ВРБ, что указывает на незначительную эффективность препарата даже у пациенток со слабой ТБ и исключает возможность назначения его пациенткам с ТБ умеренной интенсивности и с выраженной ТБ.

Динамика среднего ВРБ на фоне комплексного лечения аГнРГ + КОК, аГнРГ + ЛНГ-ВМС, аГнРГ + диеногестом, аГнРГ + ЛНГ-ВМС + индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлатом представлены на Рисунках 14–17.

Анализ диаграмм указывает на наличие отличий при комплексном применении препаратов для лечения ТБ.

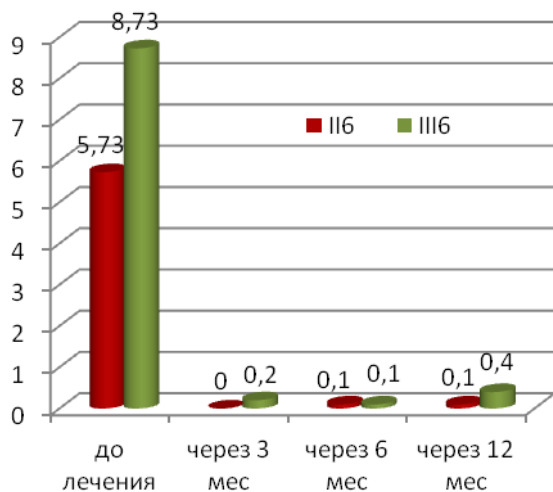


Рисунок 14 – Динамика изменения среднего ВРБ на фоне лечения аГнРГ + КОК

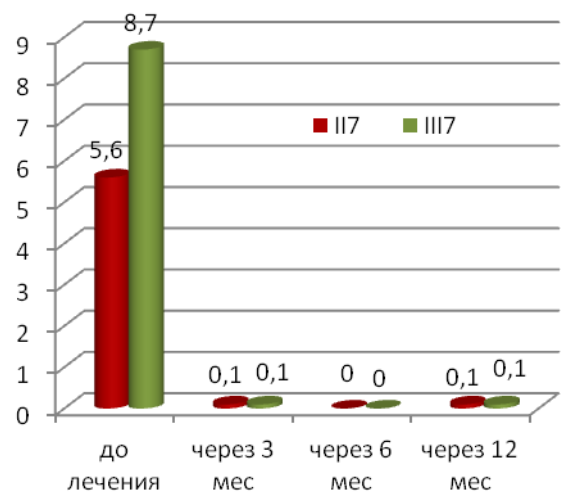


Рисунок 15 – Динамика изменения среднего ВРБ на фоне лечения аГнРГ + ЛНГ-ВМС

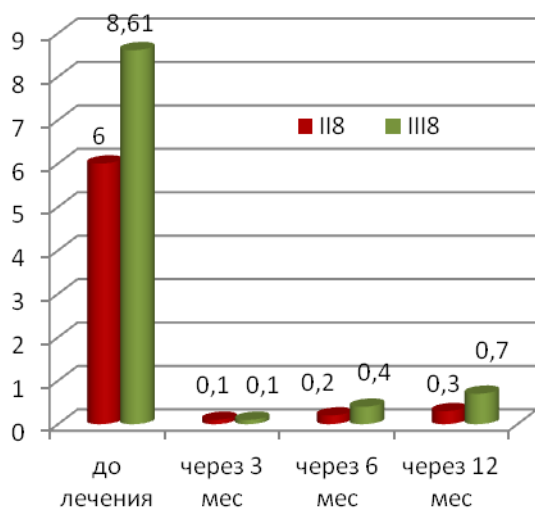


Рисунок 16 – Динамика изменения среднего ВРБ на фоне лечения аГнРГ + диеногестом

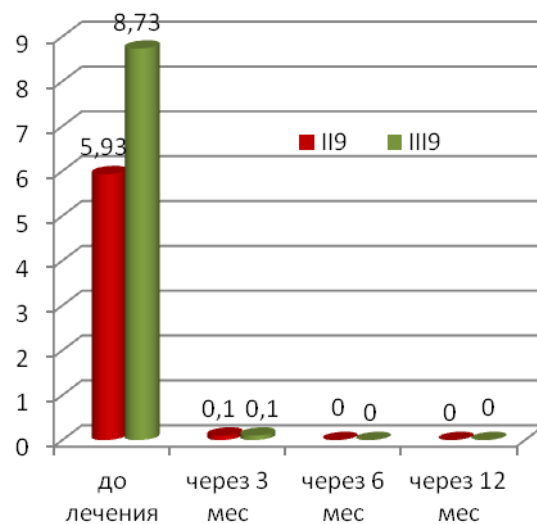


Рисунок 17 – Динамика изменения среднего ВРБ на фоне лечения аГнРГ + ЛНГ-ВМС + индол-3-карбинолом и эпигаллокатехин-3-галлатом

Применение аГнРГ в сочетании с КОК или диеногестом эффективно снижает средний ВРБ к третьему месяцу терапии у пациенток обеих групп. Однако затем, к 12 месяцу терапии, у пациенток с выраженной ТБ, получавших лечение аГнРГ + КОК, наблюдался рост ВРБ в 4,0 раза по сравнению с предыдущим показателем. У пациенток обеих подгрупп, получавших аГнРГ в сочетании с диеногестом, после значительного снижения ВРБ через 3 месяца лечения, через 6 месяцев отмечался постепенный рост показателей: в 2,0 и 4,0 раза соответственно. Через 12 месяцев средний ВРБ у пациенток с умеренной и выраженной ТБ – возрос, причем у пациенток III группы (в 1,8 раза) более значительно, чем у больных II группы (в 1,5 раза).

Назначение пациенткам с умеренной и выраженной ТБ аГнРГ в сочетании с ЛНГ-ВМС оказалось более эффективным: через 6 месяцев после начала терапии показатель ВРБ был равен 0, незначительно увеличившись, однако, к 12 месяцам наблюдения. Применение аГнРГ с ЛНГ-ВМС и индол-3-карбинола в сочетании с эпигаллокатехина-3-галлатом, способствовало стойкому и надежному снижению ВРБ до нулевого показателя уже к 6 месяцу терапии.

Значительного уменьшения выраженности болевого синдрома у пациенток с аденомиозом уже к после трех месяцев терапии удалось добиться только при монотерапии аГнРГ, либо комбинированной терапии, включавшей аГнРГ. Применение нами вышеуказанных методик гормональной терапии не только улучшило качество жизни этой категории пациенток, но и позволило отказаться от оперативного вмешательства, что подтверждается исследованиями Кузнецовой И. В. (2013).

Согласно представленным результатам, монотерапия ТБ различной интенсивности, обусловленной аденомиозом уступает по эффективности комплексному лечению.

Следует также отметить, что в процессе наблюдения 42 (5,5%) пациентки из 767 отказались от продолжения терапии и были прооперированы. Причиной отказа послужила неэффективность консервативной терапии, отсутствие купирования болевого синдрома. В группах I и II отказов от проводимого лечения не было. Однако в III группе с ТБ выраженной интенсивности от продолжения гормонального лечения в связи неэффективностью отказались 20 (6,8%) пациенток получавших КОК, 16 (5,5%) женщин – получавших диеногест, 6 (2,1%) больных, использовавших ЛНГ-ВМС.

Эффективность лечения пациенток с ТБ различной интенсивности оценивали также по изменениям ультразвуковых параметров объема матки, которые представлены на Рисунке 18.

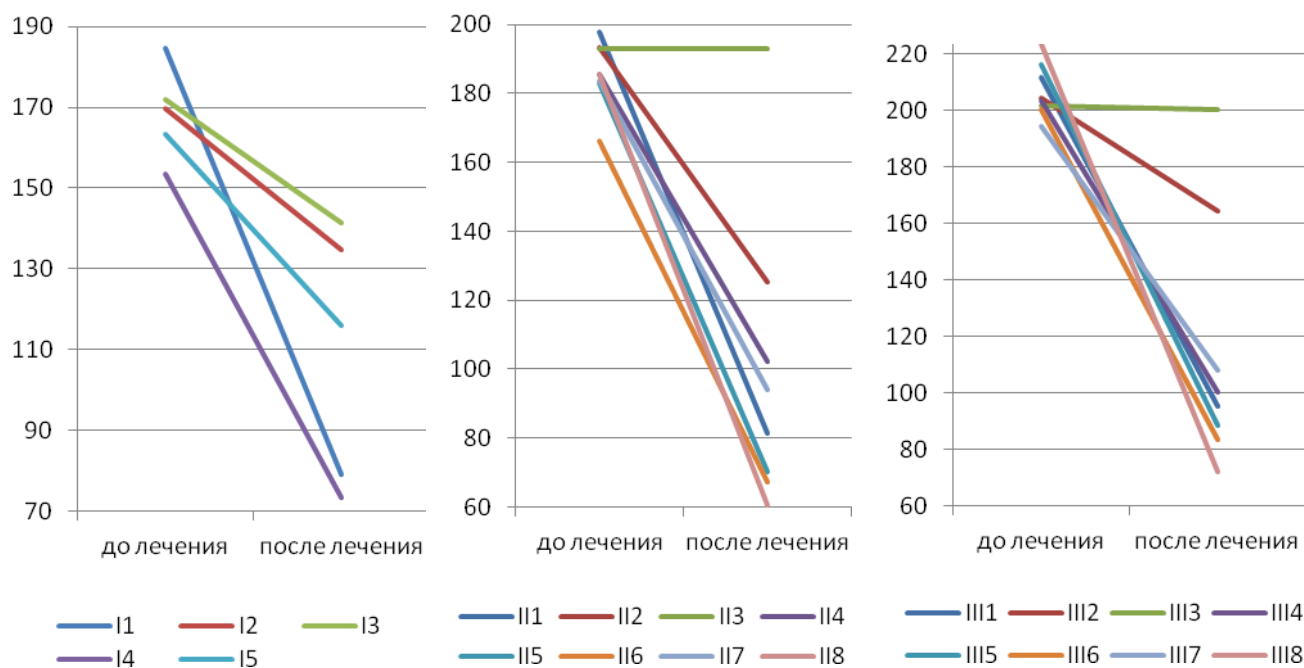


Рисунок 18 – Динамика изменения объема матки

Анализ представленной диаграммы демонстрирует слабую эффективность диеногеста и значительную эффективность аГнРГ в лечении ТБ слабой интенсивности: размеры матки на фоне приема диеногеста уменьшились в 1,2 раза, в то время как на фоне приема аГнРГ – в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ).

У пациенток с умеренной интенсивностью ТБ принимавших диеногест, объем матки также практически не изменился. В остальных подгруппах изменения оказались более выраженными, однако максимальный эффект наблюдался у больных II.5 и II.8 подгрупп (в 2,6 и

в 3,1 раза соответственно), получавших в качестве терапии комбинацию аГнРГ и КОК либо комплекс препаратов, включающих в себя аГнРГ с ЛНГ-ВМС и индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлат ( $p < 0,05$ ).

Между тем, динамика изменения объема матки у пациенток с выраженной интенсивностью ТБ, показывает, что наименее эффективным для лечения выраженной ТБ оказалось назначение диеногеста и КОК. Максимально эффективным явилось применение комплекса препаратов аГнРГ с ЛНГ-ВМС и индол-3-карбинол и эпигаллокатехин-3-галлата у пациенток III.8 подгруппы: на фоне лечения объем матки у этих больных уменьшился в 3,1 раза ( $p < 0,05$ ).

Представленные в рисунках результаты исследований, указывают на четкую тенденцию уменьшения объема матки по сравнению с исходными данными на фоне назначения комплексов препаратов у пациенток обеих групп. К тому же, объем матки после комбинированного лечения в отличии результатов монотерапии, не превышал данные контрольной группы, что подтверждает эффективность комплексного лечения.

Сравнительный анализ эффективности назначенных комплексов препаратов показал достоверно более выраженное уменьшение размеров матки при приеме аГнРГ + ЛНГ-ВМС + индол-3-карбинол+эпигаллокатехина-3-галлата и аГнРГ + ЛНГ-ВМС, при приеме диеногеста размеры матки достоверно не изменились.

Следует отметить, что препятствием к применению любой тактики терапии служит проявление побочных эффектов препаратов, а оценка результатов клинических исследований, включающих в себя гормональные методы лечения, представляет трудности, в связи с возникновением аменореи и некоторые другие последствия гипозэстрогении (Kim K. A. et al., 2011; Polina L. et al., 2012).

Наиболее часто побочные эффекты отмечались у пациенток, получавших лечение аГнРГ или диеногестом, а также комбинацию этих препаратов, что противоречит мнению ряда авторов, указывающих на отсутствие у диеногеста клинически значимых побочных эффектов (Kohler, G. et al., 2010). Наиболее часто при приеме аГнРГ пациентки предъявляли жалобы на приливы (68,4-95,6%) и потливость (52,6-90,9%), при приеме диеногеста – на смену настроения и снижение либидо (3,1-25,0%).

Совместное назначение этих препаратов способствует снижению частоты приливов и потливости, но значительно увеличивает частоту смены настроения (до 62,5-70,0%) и снижения либидо (до 50,0-65,0%), а также депрессии (до 33,3-35,0%), акне (до 20,0-20,8%), мастодинии (до 8,3-15,0%) и прибавки веса (до 16,7-20,0%).

Однако частота беспорядочных и межменструальных кровотечений, наблюдавшихся при приеме диеногеста, уменьшилась.

Прием КОК также сопровождался развитием различных побочных эффектов, наиболее частыми из них были смена настроения (42,9%), снижение либидо (46,4%), беспорядочные кровотечения (25,0%) и депрессия (17,9%), которые достоверно чаще отмечались у пациенток со слабой ТБ.

Назначение аГнРГ в комбинации с КОК, нивелировало ряд побочных эффектов, специфичных для КОК, но способствовало увеличению частоты прибавки веса (с 3,7-8,6% до 16,0-15,0%), смены настроения (с 1,9-8,6% до 24,1-10,0%) и снижения либидо (с 3,7-14,3% до 16,0-55,0%) у пациенток II и III групп.

Причем, несмотря на прием аГнРГ, у пациенток, принимавших в комплексе с ним КОК, не отмечалось ни приливов, ни потливости. Использование ЛНГ-ВМС для лечения ТБ различной интенсивности, обусловленной аденомиозом, инициировало развитие побочных эффектов соответственно только у 1 и 2 пациенток, что составило не более 3,3–3,6% в группах.

На фоне приема комплекса препаратов аГнРГ + ЛНГ-ВМС только у 5,0% пациенток с ТБ умеренной интенсивности и у 4,2% пациенток с выраженной ТБ наблюдали побочные эффекты в виде приливов. Назначение индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата способствовало развитию побочных эффектов только у 4,2% пациенток с ТБ слабой интенсивности (приливов). Комбинированное назначение аГнРГ с ЛНГ-ВМС и индол-3-карбинола в сочетании с эпигаллокатехина-3-галлатом сопровождалось развитием побочных эффектов у 10,0% пациенток с ТБ умеренной интенсивности и у 8,7% пациенток с выраженной ТБ, у этих больных также наблюдались приливы.

Что касается экономических затрат в течение года на лечение ТБ, то они были наименьшими при использовании ЛНГ-ВМС и КОК и наибольшими – при использовании аГнРГ с последующим введением ЛНГ-ВМС и приемом индол-3-карбинола в сочетании с эпигаллокатехина-3-галлатом (Рисунок 19).



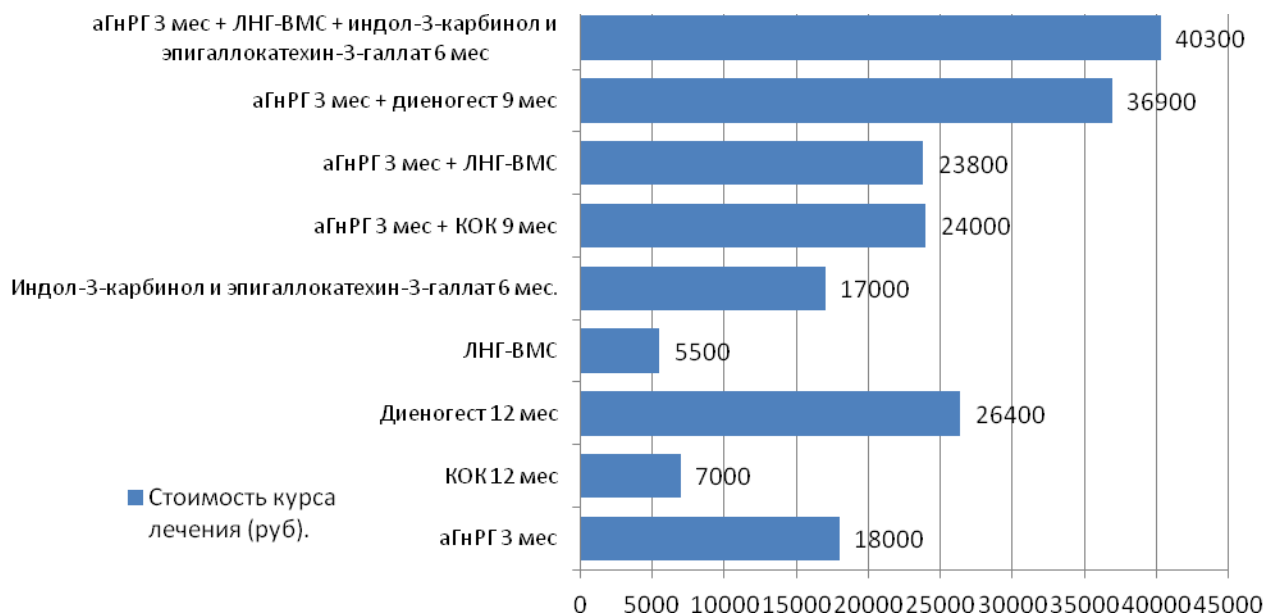


Рисунок 19 – Средние затраты на курс лечения ТБ, обусловленной аденомиозом, в год

Вышеизложенные результаты позволяют сформулировать алгоритм ведения пациенток с ТБ различной интенсивности (Рисунок 20).



Рисунок 20 – Алгоритм ведения пациенток с ТБ различной интенсивности, обусловленной аденомиозом

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги проведенного исследования, можно заключить, что потенциальной причиной формирования гипералгезии при болевой форме аденомиоза является повышенная иннервация миометрия. Учитывая, что мишенями иннервации в стенке матки являются сосуды и гладкие миоциты, а также установленный в работе факт превалирования присутствия нервов не только вокруг очагов аденомиоза, но и их рост вдоль крупных и мелких сосудов миометрия, следует констатировать тесную корреляцию между увеличением количества нервов и стимуляцией ангиогенеза. Выявленная ассоциация иммунопозитивных клеток с периваскулярным компартментом как в эндометрии, так и в миометрии, а также известный

факт преимущественно периваскулярной локализации тонких нервных волокон С-типа, функционально соответствующих ноцицептивным волокнам, свидетельствует о развитии и поддержании нейрогенного воспаления в стенке матки при аденомиозе.

Проведенное исследование показало, что формирование синдрома ТБ при аденомиозе связано не только с инвазией эктопического эндометрия вглубь стенки матки, но и с выраженным ремоделированием миометрия на фоне гормонального дисбаланса. Формирование болевого синдрома при аденомиозе обусловлено комбинацией трех механизмов: изменением нейрогуморальной регуляции, проявляющейся гипергонадотропинемией и гиперэкспрессией стероидных гормонов; гормон-медиированной стимуляцией роста нервов и сосудов; воспалительным ремоделированием миометрия на фоне нарушения кровообращения и склерозирования сосудов. В сумме это ведет к нарушению нейрогормональноиммунных взаимоотношений, предопределяющих повышение количества и чувствительности ноцицепторов на фоне хронического иммуновоспалительного процесса в эндометрии и миометрии.

Менеджмент пациенток с ТБ, обусловленной аденомиозом, должен основываться на комплексном клинико-инструментальном обследовании больных с целью подтверждения, что именно аденомиоз является причиной ТБ; комплексной объективной вербально-рейтинговой оценке выраженности болевых ощущений; учете гормониндуцированного характера пролиферативных, апоптотических, воспалительных и нейроангиогенных изменений в миометрии, приводящих к развитию и формированию ТБ; патогенетически обоснованном рациональном персонализированном выборе медикаментозных средств.

Клинико-инструментальное обследование пациенток с ТБ и подозрением на аденомиоз должно включать тщательный сбор жалоб и анамнеза; оценку гормонального статуса; балльную самооценку интенсивности, длительности, частоты, локализации и площади боли, ее сенсорного и аффективного компонента, влияния провоцирующих факторов и социальной дезадаптации; трансвагинальное эхографическое исследование на ультразвуковых сканерах экспертного класса; МРТ с оценкой T1 и T2 взвешенных изображений; гистероскопию с морфологической оценкой образцов эндометрия.

Медикаментозными средствами выбора для лечения ТБ при аденомиозе являются гормональные препараты и таргетные селективные фитомолекулы, обладающие гонадотропин- и стероидингибирующим, антипролиферативным, проапоптотическим, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Выбор их зависит от выраженности болевых ощущений; настоящей и предыдущей эффективности их купирования; переносимости; общего соматического состояния; наличия побочных эффектов и доступности.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие **выводы:**

1. В структуре гинекологических заболеваний, сопровождающихся тазовой болью, генитальный эндометриоз составляет 20,2% , среди которых болевая форма аденомиоза регистрируется у 68,0% пациенток.

2. Достоверными клинико-анамнестическими факторами риска тазовой боли при аденомиозе являются: внутриматочные вмешательства (ОШ=15,9; 95% ДИ: 7,3-34,9); гиперпластические процессы эндометрия (ОШ=11,0; 95% ДИ: 1,5-81,3); самопроизвольные аборты (ОШ=9,4; 95% ДИ: 1,3-69,1); заболевания желудочно-кишечного тракта (ОШ=7,3; 95% ДИ: 2,2-24,2) и желчевыводящих путей (ОШ=5,2; 95% ДИ: 0,7-38,3); астенический конституциональный морфотип (ОШ=4,7; 95% ДИ: 1,1-19,8); воспалительные заболевания женских половых органов (ОШ=4,3; 95% ДИ: 1,7-10,7); патологические роды (ОШ=3,4; 95% ДИ: 1,3-9,0). Не повышают риск возникновения тазовой боли при аденомиозе: возраст; табакокурение; гиперстенический конституциональный морфотип; физиологические роды, искусственные аборты и внематочные беременности в анамнезе. Максимальный риск усиления ТБ наблюдается при менструальном кровотечении (60,6%), половой жизни (42,6%) и физической нагрузке (35,9%). Дезадаптация женщин с тазовой болью, обусловленной аденомиозом, проявляется ограничениями трудовой (42,9%), бытовой (34,9%), половой (41,9%) и социальной активности (42,9%).

3. В основе патогенеза тазовой боли при аденомиозе в сравнении с безболевым вариантом заболевания лежит достоверное гормонзависимое усиление процессов пролиферации (Ki67) в 1,4 раза, ангиогенеза (VEGF) в 1,5 раза, снижение активности апоптоза (p53) в 1,8 раза, эпителио-мезенхимальной диссоциации ( $\alpha$ -SMA) в 1,4 раза, нейроиммуновоспалительное ремоделирование миометрия и выраженные изменения нейрогормональной регуляции, что в совокупности предопределяет повышение количества и чувствительности ноцицепторов ( $p < 0,05$ ).

4. В основе нейрогенеза ТБ, обусловленной аденомиозом, лежит увеличение экспрессии белков нейрофиламентов вокруг эндометриоидных гетеротопий в 2,2 раза ( $8,9 \pm 1,2$  на  $\text{мм}^2$ ,  $p < 0,01$ ) и в периваскулярном компартменте миометрия в 4,2 раза ( $17,2 \pm 1,2$  на  $\text{мм}^2$ ,  $p < 0,01$ ) по сравнению с таковой внутри очагов ( $4,1 \pm 0,2$  на  $\text{мм}^2$ ,  $p < 0,01$ ). Безболевым вариантом аденомиоза отличается более низким количеством разветвленных тонких нервных волокон вокруг эндометриоидных очагов ( $5,8 \pm 0,8$  на  $\text{мм}^2$ ) и в сосудистых зонах ( $11,3 \pm 0,4$  на  $\text{мм}^2$ ,  $p < 0,01$ ). Формирование обширной, разветвленной интерстициальной нейросети при болевом варианте аденомиоза ( $53,9 \pm 1,1$  на  $\text{мм}^2$ ) приводит к расширению иннервационного поля по сравнению с безболевым ( $13,8 \pm 0,9$  на  $\text{мм}^2$ ) в 4,8 раза ( $p < 0,01$ ) и является одной из ведущих причин ТБ при аденомиозе.

5. Активизация иммунной реактивности миометрия при тазовой боли, обусловленной аденомиозом, в сравнении с безболевым вариантом характеризуется усилением рекрутирования

макрофагов ( $49,3 \pm 2,3$  против  $21,2 \pm 1,7$  усл. ед.,  $p < 0,01$ ), натуральных киллеров ( $47,4 \pm 2,7$  против  $17,2 \pm 1,8$  усл. ед.,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ) и регуляторных лимфоцитов ( $52,1 \pm 2,2$  против  $19,9 \pm 2,5$  усл. ед.,  $p < 0,01$ ).

6. Тазовая боль при аденомиозе развивается вследствие длительного напряжения механизмов неспецифической защитно-адаптационной реакции, сопровождающегося увеличением секреции гонадотропных и половых гормонов (ЛГ – в 1,6 раза; ФСГ – в 1,4; ПРЛ – в 1,7; E2 – в 1,3; П – в 1,5; А – в 1,5; Т – в 1,6,  $p < 0,05$ ), нарастающей с усилением интенсивности болевых ощущений.

7. Верификация болевого синдрома у пациенток с ТБ на фоне аденомиоза, основанная на специально разработанной многокомпонентной алгологической шкале, позволяет дать не только общую вербально-рейтинговую самооценку боли (средний ВРБ при слабой боли –  $2,7 \pm 0,1$ ; при умеренной –  $3,4 \pm 0,1$ ; при выраженной –  $4,2 \pm 0,1$ ), но и объективизировать выраженность различных характеристик боли, что предоставляет возможность назначить персонифицированное патогенетическое лечение.

8. Патогенетически обоснованным лечением тазовой боли при аденомиозе следует считать применение гормональных препаратов и таргетных селективных фитомолекул, обладающих способностью снижать секрецию гонадотропинов и половых стероидов, тормозить процессы пролиферации, воспаления, ангио- и нейрогенеза, активировать апоптоз.

9. Разработанный алгоритм лечения тазовой боли, обусловленной аденомиозом, достоверно снижает интенсивность слабого болевого синдрома при применении КОК в непрерывном режиме (средний ВРБ – от 0,13 до 0,4) и ЛНГ-ВМС (средний ВРБ – 0,1); умеренного и выраженного болевого синдрома – при использовании комбинации аГнРГ+ЛНГ-ВМС+селективные фитомолекулы (средний ВРБ – от 0,1 до 0,0).

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

1. У пациенток с аденомиозом, осложненным синдромом тазовой боли, необходимо проводить объективный мониторинг выраженности болевых ощущений по алгограммам с целью вспомогательной дифференциальной диагностики и оценки эффективности проводимой терапии.

2. При оценке выраженности болевого синдрома необходимо проводить вербально-рейтинговую самооценку интенсивности, длительности, частоты, локализации и площади боли, ее сенсорного и аффективного компонента, влияния провоцирующих факторов и социальной дезадаптации с подсчетом среднего вербально-рейтингового балла.

3. При слабой интенсивности ТБ у пациенток с аденомиозом оптимальным является назначение ЛНГ-ВМС или КОК в непрерывном режиме. Селективные фитомолекулы

целесообразно применять больным с аденомиозом и тазовой болью слабой интенсивности при отказе от применения гормональных препаратов или при наличии противопоказаний.

4. С клинической точки зрения при лечении тазовой боли умеренной и выраженной интенсивности, обусловленной аденомиозом, наиболее эффективным является комбинированное назначение аГнРГ с ЛНГ-ВМС и селективных фитомолекул. Целесообразно с клинической и экономической точки зрения назначение аГнРГ с последующей постановкой ЛНГ-ВМС.

5. В случае неэффективности гормональной терапии и наличия противопоказаний к ней у больных с синдромом тазовой боли на фоне аденомиоза в течение 3–6 месяцев рекомендовать оперативное лечение.

6. У пациенток с тазовой болью, обусловленной аденомиозом, следует учитывать высокий уровень невротизации и исключать препараты, вызывающие или усугубляющие депрессивные состояния.

**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Наиболее эффективным направлением для улучшения результатов оказания медицинской помощи пациенткам с тазовой болью и аденомиозом является дальнейшее изучение механизмов центрального и местного алгогенеза; усовершенствование алгоритмов и методов высокотехнологичной инструментальной и алгологической диагностики; разработки патогенетически обоснованных комплексных схем коррекции биохимических и нейротрофических процессов, направленных на снижение интенсивности потока болевой патологической импульсации, с рационализацией использования таргетных медикаментозных препаратов в минимальной эффективной дозе, с минимальным побочным действием и усовершенствованием методик реабилитации и личностной коррекции.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Оразов, М. Р. Гормональный гомеостаз у женщин с болевым синдромом при аденомиозе / М. Р. Оразов // Здоровье женщины. – 2013. – № 10(86). – С 97-99.

2. Оразов, М. Р. Пролонгированная терапия тазовой боли аденомиоза низкодозированными гормональными препаратами / М. Р. Оразов // Питання експериментальної та клінічної медицини. Збірник статей. – Вып. 17, Т. 4. – Донецк, 2013. – С. 13-20.

3. Оразов, М. Р. К вопросу о некоторых серологических маркерах при тазовой боли, обусловленной аденомиозом / М. Р. Оразов // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2013. – Т. 7. – № 4. – С. 6-10.

4. Оразов, М. Р. Возможности негормонального патогенетического лечения хронической тазовой боли у женщин с аденомиозом / М. Р. Оразов, А. В. Чайка, Е. Н. Носенко // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2013. – Т. 18. – № 1. – С. 33-37.
5. Чайка, А. В. Гранулоцитарный индекс у женщин репродуктивного возраста с аденомиозом / А. В. Чайка, М. Р. Оразов // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2013. – Т. 18. – № 2. – С. 40-42.
6. Оразов, М. Р. Диеногест в лечении хронической тазовой боли при аденомиозе / М. Р. Оразов, А. В. Чайка, Е. Н. Носенко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. – Т. 18. – № 3. – С. 49-54.
7. Ультразвукова діагностика аденоміозу матки / М. Р. Оразов, А. В. Чайка, О. М. Носенко, О. Г. Білоусов // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. – Т. 18, № 4. – С. 46-49.
8. Оразов, М. Р. Новые подходы к лечению хронической тазовой боли у женщин с аденомиозом / М. Р. Оразов, А. В. Чайка // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16. – № 2, ч. 2 (62), – С.133-135.
9. Оразов, М. Р. Некоторые гематологические характеристики аденомиозе / М. Р. Оразов // Гинекология. – 2013. – Т. 15. – № 3. – С. 33-38.
10. Оразов, М. Р. Из опыта лечения тазовой боли при аденомиозе / М. Р. Оразов // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 5. – С. 35-38.
11. Оразов, М. Р. Эхографическая оценка хронической тазовой боли, обусловленной аденомиозом / М. Р. Оразов // Московский Хирургический Журнал. – 2013. – Вып. 4, Т. 32. – С.19-22.
12. Оразов, М. Р. Некоторые гистероскопические критерии тазовой боли, обусловленной аденомиозом. / М. Р. Оразов // Трудный пациент. – 2013. – №8-9, Т. 11.– С. 10-12.
13. Оразов, М. Р. Новые возможности в терапии метроррагий, вызванных аденомиозом / М. Р. Оразов, А. В. Чайка, Е. Н. Носенко // Трудный пациент. – 2013. – № 11, том 11. – С. 39-42.
14. Оразов, М. Р. Клинико-анамнестическая характеристика больных с хроническим тазовым болевым синдромом, обусловленным аденомиозом / М. Р. Оразов // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 63-66.
15. Математична модель діагностики аденоміозу матки, яка ґрунтується на трансвагінвальних ехографічних критеріях / А. В. Чайка, О. М. Носенко, В. Г. Гур'янов, О. Г. Білоусов, М. Р. Оразов // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 69-77.
16. Оразов, М. Р. К вопросу об эндоскопических критериях аденомиоза на фоне выраженной хронической тазовой боли / М. Р. Оразов // Украинский журнал хирургии. – 2014. – № 1 (24). – С. 106-111.

17. Оразов, М. Р. Нарушение фертильности у женщин с болевым синдромом при аденомиозе / М. Р. Оразов // Здоровье женщины. – 2014. – №1(87). – С. 139-142.
18. Оразов, М. Р. Патогенетическая терапия тазовой боли выраженной интенсивности, обусловленной аденомиозом / М. Р. Оразов // Семейная медицина. – 2014. – №1 (51). – С. 101-104.
19. Оразов, М. Р. Проблемные аспекты цервикальной патологии у женщин с тазовым болевым синдромом при аденомиозе / М. Р. Оразов // Здоровье женщины. – 2014. – № 2 (88). – С. 129-132.
20. Оразов, М. Р. Особенности функционального состояния иммунной системы периферической крови у женщин с болевым синдромом при аденомиозе / М. Р. Оразов // Семейная медицина. – 2014. – № 2 (52). – С. 40-43.
21. Оразов, М. Р. Современные подходы к комбинированной терапии хронической тазовой боли у женщин с аденомиозом / М. Р. Оразов, А. В. Чайка, Е. Н. Носенко // Здоровье женщины. – 2014. – № 3 (89). – С. 52-54.
22. Оразов, М. Р. Купирование хронической тазовой боли, обусловленной аденомиозом, прогестагенами нового поколения / М. Р. Оразов, А. В. Чайка, Е. Н. Носенко // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 6-10.
23. Оразов, М. Р. Взгляд на лапароскопические критерии диагностики аденомиоза на фоне выраженной хронической тазовой боли / М. Р. Оразов // Московский Хирургический Журнал. – 2014. – Вып. 2, Т. 36. – С. 26-29.
24. Оразов, М. Р. Левоноргестрелсодержащая внутриматочная система в терапии тазовой боли, обусловленной аденомиозом / М. Р. Оразов // Московский Хирургический Журнал. – 2014. – Вып. 3, Т. 37. – С. 33-36.
25. Оразов, М. Р. Возможности метода магнитно-резонансной томографии в диагностике аденомиоза с тазовым болевым синдромом / М. Р. Оразов // Московский Хирургический Журнал. – 2014. – Вып. 4, Т. 38. – С. 25-28.
26. Оразов, М. Р. Особенности репродуктивного статуса и овариального резерва у женщин с тазовым болевым синдромом аденомиоза / М. Р. Оразов // Московский Хирургический Журнал. – 2014. – Вып. 5, Т. 39. – С. 14-18.
27. Оразов, М. Р. Новые горизонты в терапии пролиферативных заболеваний матки / М. Р. Оразов, А. В. Чайка, Е. Н. Носенко // Московский Хирургический Журнал. – 2014. – Вып. 6, Т. 40. – С. 28-32.
28. Оразов, М. Р. Особенности течения патологии шейки матки у женщин, с тазовым болевым синдромом аденомиоза / М. Р. Оразов // Журнал Трудный пациент. – 2014. – № 4. – Т. 12. – С. 62-66.



29. Оразов, М. Р. Особенности эндокринного баланса у женщин, с тазовым болевым синдромом аденомиоза / М. Р. Оразов // Трудный пациент. – 2014. – Вып. 8-9, том 12 – С. 10-13.
30. Orazov, M. R. Innervation apparatus and neuro-tissue relations in the myometrium of patients with adenomyosis / M. R. Orazov, O. M. Nosenko // Reproductive endocrinology. – 2014. – № 6. – P.79-84.
31. Оразов, М. Р. Нейрососудистые отношения в стенке матки при аденомиозе, осложненном синдромом тазовой боли / М. Р. Оразов, О. Н. Сулаева, Е. Н. Носенко // Морфология. – 2015. – Т.9, № 1. – С. 52-57.
32. Оразов, М. Р. Эпителиомезенхимные отношения в миометрии женщин с аденомиозом, сопровождающимся синдромом хронической тазовой боли / М. Р. Оразов, А. В. Чайка, Е. Н. Носенко // Здоровье женщины. – 2015. – № 2 (98). – С. 138-141.
33. Оразов, М. Р. Гистероскопические и морфологические особенности патологии эндометрия у женщин с хроническим болевым синдромом аденомиоза / М. Р. Оразов // Московский Хирургический Журнал. – 2015. – Вып. 1, Т. 41. – С. 24-28.
34. Оразов, М. Р. Некоторые патоморфологические изменения в миометрии женщин с аденомиозом, сопровождающимся синдромом хронической тазовой боли / М. Р. Оразов, О. Н. Сулаева, Е. Н. Носенко // Московский Хирургический Журнал. – 2015. – Вып. 3, Т. 43. – С. 20-24.
35. Оразов, М. Р. Основные механизмы иннервационного компартмента миометрия у женщин с хроническим тазовым болевым синдромом при аденомиозе / М. Р. Оразов, О. Н. Сулаева, Е. Н. Носенко // Московский Хирургический Журнал. – 2015. – Вып. 4, Т. 44. – С. 14-17.
36. Оразов, М. Р. К вопросу об объективной оценке хронической тазовой боли, обусловленной аденомиозом / М. Р. Оразов // Московский Хирургический Журнал. – 2015. – Вып. 2, Т. 42. – С. 24-27.
37. Оразов, М. Р. Участие макрофагов в ремоделировании стенки матки при аденомиозе, осложненном синдромом тазовой боли / М. Р. Оразов, О. Н. Сулаева, Е. Н. Носенко // Патология. – 2015. – № 1 (додаток). – С. 31-33.
38. Оразов, М. Р. Роль пролиферации и апоптоза в патогенезе тазовой боли при аденомиозе / М. Р. Оразов, А. О. Духин // Доктор.Ру. Гинекология Эндокринология. – 2016. – № 3 (120). – С. 5-7.
39. Патент на корисну модель України № 91774 U МПК А61К 31/40 (2006.01) А61К 38/24 (2006.01). Спосіб лікування хронічного тазового болю при аденоміозі / Оразов М.Р., Чайка А.В., Носенко О.М. ; заявник та патентовласник Донецький нац. мед. ун-т ім. М. Горького. – № u 2014 02405; заявл. 11.03.2014; опубл. 10,07. 2014, Бюл.№ 13.

40. Патент на корисну модель України № 94010 U МПК А61К 31/56 (2006.01) А61К 31/185 (2006.01) А61К 33/06 (2006.01). Спосіб лікування аденоміозу у жінок / Оразов М.Р., Чайка А.В., Носенко О.М. ; заявник та патентовласник Донецький нац. мед. ун-т ім. М. Горького. – № u 2014 04815; заявл. 05.05.2014; опубл. 27.10.2014, Бюл. № 20.

41. Патент на корисну модель України № 95080 МПК (2014.01) А61В 5/00 G01В17/00. Спосіб лікування аденоміозу у жінок / Чайка А.В., Носенко О.М., Гур'янов В.Г., Білоусов О.Г., Оразов М.Р.; заявник та патентовласник Донецький нац. мед. ун-т ім. М. Горького. – № u 2014 07037; заявл. 23.06.2014; опубл. 10.12.2014, Бюл.№ 23.

42. Патент на винахід України № 109344 С2 МПК А61К 31/404 (2006.01) А61К 38/24 (2006.01) А61Р 29/00. Спосіб лікування хронічного тазового болю при аденоміозі / Оразов М.Р., Чайка А.В., Носенко О.М. ; заявник та патентовласник Донецький нац. мед. ун-т ім. М. Горького. – № а 2014 02415; заявл. 11.03.2014; опубл. 10.07.2015, Бюл. №13 (46).

43. Патент на винахід України № 109596 С2 МПК (2015.01) А61К 31/56 (2006.01) А61К 31/198 (2006.01) А61К 31/593 (2006.01) А61К 33/06 (2006.01) А61Р 15/00. Спосіб лікування аденоміозу у жінок / Оразов М.Р., Чайка А.В., Носенко О.М. ; заявник та патентовласник Донецький нац. мед. ун-т ім. М. Горького. – № а2014 04814; заявл. 05.05.2014; опубл. 10.09.2015, Бюл. №17 (46).

44. Патент на винахід України № 109607 МПК А6 1В8/14(2006.01) G01N 33/48 (2006/01). Спосіб діагностики аденоміозу у жінок / Чайка А.В., Носенко О.М., Гур'янов В.Г., Білоусов О.Г., Оразов М.Р.; заявник та патентовласник Донецький нац. мед. ун-т ім. М. Горького. – № а2014 070039; заявл. 23.06.2014; опубл. 10.09.2015, Бюл. №17.

45. Оразов, М. Р. Комплексная терапия хронической тазовой боли у женщин с аденомиозом / М. Р. Оразов // Мат-лы V Всероссийского конгресса «Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья». – Москва, 2013. – С. 273 -274.

46. Оразов, М. Р. Опыт использования агонистов гонадолиберина при синдроме хронических тазовых болей тяжелой степени, обусловленных аденомиозом / М. Р. Оразов // Мат-лы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя», V съезда акушеров-гинекологов России. – 2013. – С. 361-362.

47. Оразов, М. Р. Некоторые эхографические критерии диагностики тазовых болей при аденомиозе / М. Р. Оразов // Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя», V съезда акушеров-гинекологов России. – 2013. – С. 360-361.

48. Оразов, М. Р. К вопросу о некоторых эндоскопических критериях диагностики хронической тазовой боли у женщин с аденомиозом / М. Р. Оразов // Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя», V съезда акушеров-гинекологов России – 2013. – С. 362-363.

49. Оразов, М. Р. Возможности эхографии при синдроме хронической тазовой боли у женщин репродуктивного возраста с аденомиозом / М. Р. Оразов, А. В. Чайка // Материалы VI Общероссийского научно-практического семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии». – 2013. – С. 51-52.

50. Оразов, М. Р. Опыт применения левоноргестрел-релизинг системы «Мирена» в терапии хронической тазовой боли у женщин с аденомиозом / М. Р. Оразов // Зб. наук. пр. Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Поліграф, 2013. – С. 290-293.

51. Orazov, M. R. New approaches to the treatment of chronic pelvic pain in women with adenomyosis / M. R. Orazov // Abstracts of 2nd European Congress on Endometriosis. – Berlin, Germany: Wichtig Editore, 2013. ISSN 2035-9969. – P. 51.

52. Оразов, М. Р. Преморбидный фон больных с хроническим тазовым болевым синдромом аденомиоза / М. Р. Оразов // Мат-лы Юбилейного Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно- поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья». – Москва, 2014. – С. 267-269.

53. Оразов, М. Р. Эндокринные аспекты тазового болевого синдрома при аденомиозе / М. Р. Оразов // Мат-лы Юбилейного Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно- поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья». – Москва, 2014. – С. 270-272.

54. Оразов, М. Р. Серологические маркеры при тазовой боли, обусловленной аденомиозом / М. Р. Оразов // Материалы 8-го международного конгресса по репродуктивной медицине – Москва, 2014. – С. 106-108.

55. Оразов, М. Р. Низкодозированные контрацептивы в терапии тазовой боли аденомиоза / М. Р. Оразов // Материалы 8-го международного конгресса по репродуктивной медицине. – Москва, 2014. – С. 62-64.

56. Оразов, М. Р. Новый взгляд на терапию геморрагического синдрома пролиферативных заболеваний матки / М. Р. Оразов, А. В. Чайка, Е. Н. Носенко // Материалы 8-го международного конгресса по репродуктивной медицине. – Москва, 2014. – С. 60-62.

57. Оразов, М. Р. Возможности негормонального патогенетического лечения хронической тазовой боли при аденомиозе / М. Р. Оразов, А. В. Чайка, Е. Н. Носенко // Репродуктивная эндокринология. – 2014. – № 2 (16). – С. 102.

58. Оразов, М. Р. Клинико-морфологические особенности аденомиоза у женщин с тазовым болевым синдромом / М. Р. Оразов, А. В. Чайка, Е. Н. Носенко // Мат-лы Всероссийского международного форума «Мать и дитя». – Москва, 2014. – С. 308-309.

59. Оразов, М. Р. Неинвазивные методы диагностики аденомиоза у женщин с хроническим тазовым болевым синдромом / М. Р. Оразов // Материалы Всероссийского международного форума «Мать и дитя». – Москва, 2014. – С. 309-310.
60. Оразов, М. Р. Гистероскопическая абляция эндометрия в терапии аденомиоза / М. Р. Оразов // Материалы Всероссийского международного форума «Мать и дитя». – Москва, 2014. – С. 310-311.
61. Оразов, М. Р. Критерии диагностики хронической тазовой боли у больных с аденомиозом репродуктивного возраста взглядом современных репродуктивных технологий / М. Р. Оразов // Материалы Всероссийского международного форума «Мать и дитя». – Москва, 2014. – С. 311-312.
62. Оразов, М. Р. Терапия тазовой боли, обусловленной аденомиозом / М. Р. Оразов // Материалы Всероссийского международного форума «Мать и дитя». – Москва, 2014. – С. 312-313.
63. Оразов, М. Р. Двухступенчатая терапия тазовой боли аденомиоза. Материалы Всероссийского конгресса с международным участием / М. Р. Оразов // Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья. – Москва, 2015. – С. 116-117.
64. Оразов, М. Р. Пролонгированная терапия тазовой боли аденомиоза / М. Р. Оразов // Материалы Всероссийского конгресса с международным участием. Амбулаторно-поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья. – Москва, 2015. – С. 114-115.
65. Оразов, М. Р. Хроническая тазовая боль аденомиоза – пути решения проблемы / М. Р. Оразов // Материалы 9-го международного конгресса по репродуктивной медицине. – Москва, 2015. – С. 37-38.
66. Оразов, М. Р. Таргетная терапия тазовой боли, обусловленной аденомиозом / М. Р. Оразов // Материалы 9-го международного конгресса по репродуктивной медицине. – Москва, 2015. – С. 39-40.
67. Оразов, М. Р. Некоторые механизмы, определяющие стимуляцию роста сосудов и нервов у пациенток с аденомиозом / М. Р. Оразов, А. В. Чайка, Е. Н. Носенко // Мат-ли Міжнародної науково-практичної конференції «Пріоритети сучасної медицини: теорія і практика». – Одеса: Міжнародний гуманітарний університет, 2015. – С. 79-82.
68. Оразов, М. Р. Ремоделирование иннервационного аппарата матки при аденомиозе, осложненном тазовой болью / М. Р. Оразов, О. Н. Сулаева, Е. Н. Носенко // Мат-ли Всеукраїнської науково-практичної конференції «Здобуття теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я». – Запоріжжя, 2015. – С. 29.

69. Радзинский, В. Н. Роль воспаления и иммунореактивности в развитии болевого синдрома при аденомиозе / В. Н. Радзинский, М. Р. Оразов, Е. Н. Носенко // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – №1. – С. 32-36.

70. Оразов, М. Р. Экспрессия сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) в тканях матки как один из механизмов аллогенеза при аденомиозе, ассоциированном с хронической тазовой болью / М. Р. Оразов, В. Е. Радзинский, Е. Н. Носенко // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2016. – №1. – С. 40-45.

71. The role of hysteroscopy in the diagnosis of adenomyosis with the pelvic pain syndrome / M. R. Orazov, V. E. Radzinskiy, E. N. Nosenko // Medical news of the north caucasus scientific journal. – 2016. – № 2. – P. 35-37

## **ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТАЗОВОЙ БОЛИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ АДЕНОМИОЗОМ**

Оразов Мекан Рахимбердыевич  
(РОССИЯ)

В диссертационной работе расширены представления об этиологии и патогенезе тазовой боли, обусловленной аденомиозом, получены приоритетные данные о ее частоте. Сформулирована концепция дифференцированного подхода для объективной верификации интенсивности болевого синдрома на основе специально разработанной комплексной вербально-рейтинговой самооценки различных характеристик боли и составления алгологического профиля. Дополнены сведения об особенностях клинико-anamnestической характеристики пациенток с болевой формой аденомиоза и выявлены факторы риска ее развития. На основании данных эхографии и магнитно-резонансной томографии подтверждено отсутствие зависимости выраженности болевого синдрома при аденомиозе от степени его распространения. Оценена роль изменений гормонального профиля у пациенток с аденомиозом в развитии тазовой боли. Приведены новые данные об особенностях экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста, циклооксигеназы-2, экспрессии белков нейрофиламентов, показателей иммунной реактивности в миометрии при болевой и безболевой формах аденомиоза. Показана роль ремоделирования эпителио-мезенхимальных соотношений в миометрии, повышение количества и чувствительности ноцицепторов в патогенезе тазовой боли при аденомиозе. Усовершенствована схема аллогенеза при аденомиозе. Научно обоснована, разработана и апробирована на региональном уровне система дифференцированного подхода к лечебно-диагностическим мероприятиям у пациенток с тазовой болью, обусловленной аденомиозом. Предложена персонафицированная схема лечения пациенток в зависимости от интенсивности тазовой боли. Установлена взаимосвязь между оптимизацией

персонализированной тактики обследования и дифференцированного лечения тазовой боли, обусловленной наличием аденомиоза, улучшением качества жизни, сохранением репродуктивной функции и снижением экономических затрат на лечение.

**PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PELVIC PAIN  
ASSOCIATED WITH ADENOMYOSIS**

Orazov Mekan Rahimberdyevich

(RUSSIA)

This thesis presents extended views on the etiology and pathogenesis of pelvic pain associated with adenomyosis, and the priority data received on its frequency. A concept of a differentiated approach to an objective verification of pain intensity is formulated on the basis of a specifically designed complex verbal self-rating of various characteristics of pain and drawing algogenic profile. Data on features of clinical and anamnestic characteristics of patients with a painful form of adenomyosis, and risk factors contributing to its development were supplemented. Basing on the outcome of ultrasound and magnetic resonance imaging, absence of dependence pain severity on the degree of its spread in adenomyosis was confirmed. The role of hormonal changes in women with adenomyosis in the development of pelvic pain was assessed. New data on the expression of vascular endothelial growth factor features, cyclooxygenase-2, neurofilament proteins and an immune reactivity in the myometrium in pain and painless forms of adenomyosis were presented. The role of the remodeling of epithelium-mesenchymal relations in the myometrium, increasing the number and sensitivity of nociceptors in the pathogenesis of pelvic pain in adenomyosis was demonstrated. The scheme of algogenesis in adenomyosis was improved. The system of differentiated approach to the treatment and diagnostic measures in patients with pelvic pain due to adenomyosis was scientifically proved, developed and tested at the regional level. A personalized treatment regimen of patients, depending on the intensity of pelvic pain was suggested. The relationship between optimization of personalized tactics of examination and differentiated treatment of pelvic pain caused by the presence of adenomyosis, and improving of life quality, of reproductive function preservation and decreasing of the economic costs of treatment was established.