

На правах рукописи

ЗАКИРОВА ЯНА РЯВХАТЕВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТАЗОВОЙ БОЛИ,
ОБУСЛОВЛЕННОЙ НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ**

14.01.01 — акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

20 МАР 2019



008701354

Москва — 2019

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

Научный руководитель:

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

Оразов
Мекан Рахимбердыевич

Официальные оппоненты:

профессор кафедры акушерства и гинекологии №1
лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский
государственный медицинский университет имени
И.М. Сеченова Минздрава России, доктор медицинских
наук, профессор

Унанян
Ара Леонидович

профессор кафедры акушерства и гинекологии
педиатрического факультета ФГБОУ ВО
«Новосибирский государственный медицинский
университет» Минздрава России, доктор медицинских
наук, профессор

Кулешов
Виталий Михайлович

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

Защита диссертации состоится 26.03.2019 года в 13.00 часов по адресу: 117333, г. Москва, ул. Фотисовой, 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>

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д.212.203.01
кандидат медицинских наук, доцент

Лебедева
Марина Георгиевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Одной из важнейших проблем гинекологии является тазовая боль (ТБ), обусловленная у 80% пациенток таким заболеванием, как наружный генитальный эндометриоз (НГЭ). До данным литературы, частота встречаемости НГЭ в общей популяции составляет 7-10% (Унания А.Л. и соавт., 2014; Janssen E. et al., 2013; Mikami Y., 2016).

Боль делает жизнь женщины сложным испытанием, вовлекая центральные механизмы регуляции болевой чувствительности, что, как правило, сопровождается нарушением физической и психической деятельности (Ayorinde A. et al., 2015; Brown J. et al., 2016; Szubert M., et al., 2018). Несмотря на глобальность данной проблемы, точные механизмы формирования болевого синдрома, равно как и методы его абсолютного устранения, до сих пор не найдены (Сахаутдинова И.В. и соавт., 2015; Беженарь В.Ф. и соавт., 2016; Luciano D.E. et al., 2013; Verit F.F. et al., 2013; Brawn J. et al., 2015).

Степень разработанности темы. Известно, что болевой синдром при НГЭ носит мультифакторный характер (Ефименко Т.О. и соавт., 2016; Evans S., 2015). Выделяют несколько механизмов его развития: модуляция проводящих путей болевой чувствительности провоспалительными цитокинами, хемокинами, простагландинами и другими биологически активными веществами, механическое повреждение нервных волокон вследствие их компрессии гетеротопической тканью или за счет развития спасного процесса, а также патологический неонейрогенез, приводящий к повышению плотности нервных волокон (Запорожан В.Н. и соавт., 2013; Ефименко Т.О. и соавт., 2016; Arnold J. et al., 2013). В то же время сведений о взаимосвязи между объемом морфологических изменений тканей, пораженных НГЭ, и их проекцией на субъективное чувство боли у пациентки крайне мало (Ефименко Т.О. и соавт., 2016; Triolo O. et al., 2013). В рамках этого вопрос об объективизации боли при эндометриозе, а значит и формировании рациональных подходов к лечению, остается открытым.

Важное место в борьбе с НГЭ, вызывающим ТБ, занимает оперативное лечение, которое позволяет достичь результатов, значимых и для врача, и для пациентки (Жигунова А.К., 2013; Гаспаров А.С. и соавт., 2014; Дубинская Е.Д. и соавт., 2017). Однако в большинстве случаев риск возврата боли и, как следствие, повторных вмешательств, остается высоким (Матвеева Н.В. и соавт., 2013; Оразов М.Р. и соавт., 2017). На современном этапе широко применение находит медикаментозное лечение, имеющее хорошие перспективы в устранении болевого синдрома (Мусольянец Р.А. и соавт., 2015; Оразов М.Р., 2016; Brown J. et al., 2015).

Все вышесказанное определяет актуальность выбранной темы и свидетельствует о необходимости пристального изучения особенностей патогенетических механизмов болевого синдрома, поиска более совершенных подходов к выбору гормональной терапии пациенток с ТБ, обусловленной НГЭ.

Цель исследования: улучшить исходы лечения пациенток с тазовой болью, обусловленной наружным генитальным эндометриозом.

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

1. Определить клинико-anamnestические факторы риска тазовой боли у пациенток с наружным генитальным эндометриозом.
2. Исследовать взаимосвязь между выраженностью тазовой боли, стадией и распространением очагов наружного генитального эндометриоза.
3. Оценить состояние иннервационного аппарата капсулы эндометрионидной кисты при болевой и безболевого формах заболевания.

4. Изучить экспрессию генов, ответственных за ноцицептивную чувствительность, при наружном генитальном эндометриозе.

5. Оценить эффективность медикаментозной терапии тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом, у пациенток изучаемой когорты.

Научная новизна. Разработана новая научная идея, дополняющая существующую концепцию патогенеза ТБ при НГЭ. Получены приоритетные данные о роли генов, ответственных за ноцицептивную чувствительность (SCN9A, TRPV1, SCN11A), и гена TAC1, контролирующего секрецию основного болевого нейротрансмиттера субстанции P, который участвует в реализации болевой перцепции при НГЭ. Подтверждено отсутствие взаимосвязи между выраженностью болевого синдрома и распространенностью НГЭ ($p \geq 0,05$).

Выявлены значимые ($p < 0,05$) различия в состоянии иннервационного аппарата капсул эндометриом при болевой и безболевого формам заболевания. Установлено, что при ТБ в них увеличивается число нейрональных апудоцитов, имеет место демислинизация леммоцитов и возрастает плотность нервных волокон вокруг эндометрионидных очагов, что способствует формированию болевого синдрома с невропатическим компонентом.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Расширены представления о патогенезе ТБ, обусловленной НГЭ. Выявлены значимые факторы риска развития болевого синдрома, обусловленного НГЭ. Получены данные, свидетельствующие о многокомпонентном характере ТБ при НГЭ.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных высокоинформативных методов исследования. Подтверждено, что патогенетическая терапия НГЭ снижает интенсивность болевого синдрома. Выявлено, что эффективность диногеста и аГнРГ в отношении эндометриоз-ассоциированной ТБ в изучаемой когорте сопоставима, при этом терапия аГнРГ за счет побочных реакций ассоциирована с более низкой комплаентностью (отказ от терапии - 7,9% пациенток со слабой интенсивностью ТБ; леченные диногестом - 5,6% при выраженной ее интенсивности, $p < 0,05$).

Методология и методы исследования. Работа выполнена в 2015–2018 гг. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (зав. кафедрой — член-корр. РАН, засл. деятель науки РФ, проф. Радзинский В.Е.) — ГБУЗ «ГКБ №29 им. П.Э. Баумана» (гл. врач — к.м.н. Папышева О.В.) и ИУЗ «ЦКБ №6 ОЛО РЖД» г. Москвы (гл. врач — к.э.н. Мазарчук В.В.). В основу диссертационного исследования положен анализ комплексного обследования и лечения 150 женщин репродуктивного возраста с верифицированным после оперативного лечения НГЭ, соответствующих критериям включения (Рисунок 1).

Критериями включения в исследование явились: репродуктивный возраст, наличие ТБ (N94.8), эндоскопически и морфологически подтвержденный НГЭ (N80.1, N80.2, N80.3), отсутствие противопоказаний для назначения гормональных препаратов, использование только барьерных методов контрацепции на период исследования, информированное согласие пациентки на включение в исследование и на лечение основного заболевания.

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

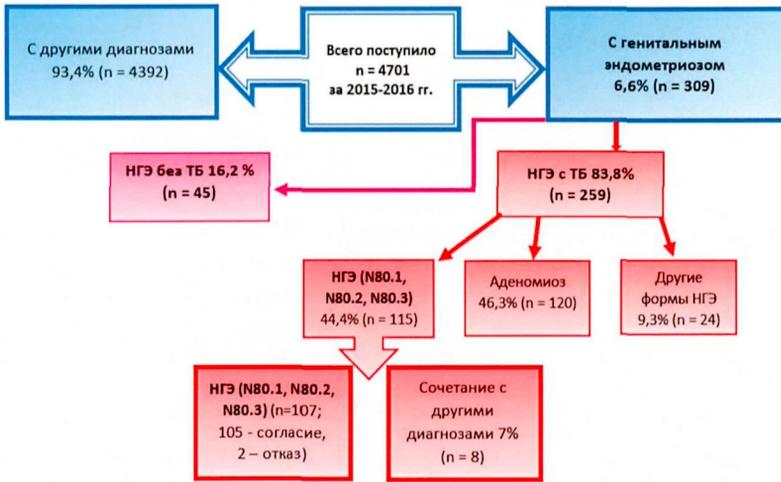


Рисунок 1 — Структура отбора исследуемой когорты

Для определения соответствия вышеперечисленным критериям было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование. При сборе анамнеза, помимо социально-экономического статуса, сведений о реализации репродуктивной функции, соматических заболеваниях и инфекциях, наличии вредных привычек, особое внимание уделяли детализации жалоб пациенток на ТБ и анамнеза настоящего заболевания.

Антропометрические параметры обследуемых женщин при общем осмотре определяли с помощью индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетгле: $ИМТ = M/P^2$, где M – масса тела, в кг; P – рост, в метрах.

Помимо специального гинекологического исследования (осмотр наружных половых органов, влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануальное влагалищное исследование, по показаниям – ректовагинальное исследование), пациенткам, включенным в исследование, выполняли простую и расширенную кольпоскопию, с использованием кольпоскопа Carl Zeiss Surgical GmbH150-FC (ФРГ). Полученный мазок-отпечаток шейки матки подвергали цитологическому исследованию.

Всем обследованным женщинам на 5-7 день менструального цикла выполняли УЗИ органов малого таза на аппарате GE Voluson S6 посредством датчиков трансабдоминального и трансвагинального сканирования в режиме двухкамерной визуализации, с частотой 18-38 Гц и 32-47 Гц соответственно (зав. отделением УЗД ЦКБ № 6 ОАО «РЖД» - Цека Е.О.). С помощью УЗИ определяли размеры матки и яичников, толщину эндометрия, толщину и симметричность стенок матки, структуру миометрия, а также выявляли изменения органов малого таза, не соответствующие физиологической норме, в том числе эхографические признаки эндометриоза яичников (кисты). Эндометриозные кисты характеризовались следующими ультразвуковыми параметрами: образования располагались сзади и сбоку от матки, их размеры преимущественно не превышали 70 мм, в полости кист выявлялись мелкодисперсная взвесь средней или повышенной эхогенности и плотные пристеночные гиперэхогенные включения однородной структуры диаметром 5-10 мм, стенки были утолщены до 0,2-0,5 см.

Перед операцией все женщины были консультированы терапевтом, неврологом, при

необходимости - урологом и хирургом.

С целью диагностики и лечения НГЭ всем пациенткам изучаемой когорты была выполнена лапароскопия под эндотрахеальным наркозом. Операцию проводили в пролиферативную фазу менструального цикла. В процессе вмешательства выявляли расположение гетеротопических очагов и степень распространения эндометриоза, наряду с этим проводили диатермокоагуляцию и экцизию гетеротопий, рассечение спаек, энуклеацию капсул эндометриоидных кист с использованием аппарата Karl Storz. Стадию заболевания определяли согласно классификации R-AFS (Revised Classification of American Fertility Society, 1996).

На основании алгологического исследования пациентки с НГЭ, сопровождающимся ТБ (n=105), были поделены на три группы в зависимости от интенсивности боли: легкой, умеренной или выраженной. Группу контроля (n=45) составили женщины с безболевого формой НГЭ. Дизайн исследования представлен на Рисунке 2.

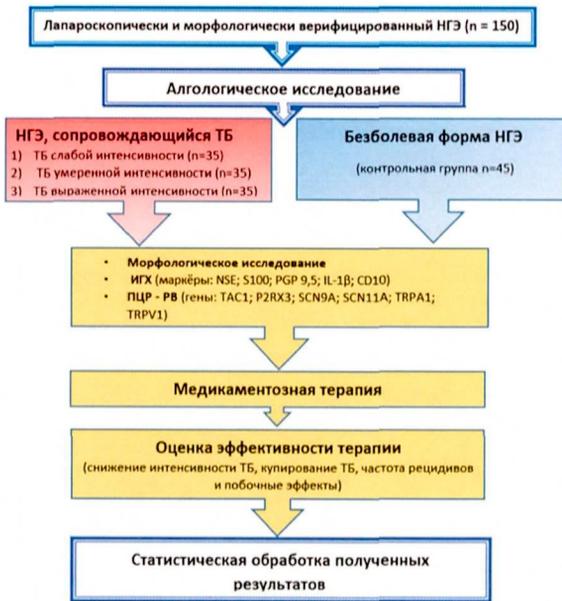


Рисунок 2 — Дизайн исследования

Интраоперационно получали материал для гистологического исследования (подтверждения диагноза) и фрагменты капсул эндометриоидных кист для специальных исследований: иммуногистохимического (ИГХ) и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР–РВ). Исследования выполняли на базе патологоанатомического отделения с цитологической лабораторией НУЗ "Научный клинический центр ОАО РЖД" (зав. отделением — к.м.н., доц. Демяшкин Г. А).

Депарафинизацию и регидратацию парафиновых срезов производили по стандартному протоколу в автоматическом режиме в иммуногистостейнере Bond-Max («Leica», Великобритания), после чего выполняли ИГХ исследование. В качестве первичных антител использовали моноклональные мышинные антитела к NSE, S100 и PGP 9.5, в качестве вторичных

(антимышинных) – кроличьи «Cell Marque» (США). Псевдоположительные и псевдонегативные результаты исключали с помощью контрольных исследований представленных маркёров. Для определения титра антител использовали раствор для их разведения (antibody diluents). Докрашивание ядер клеток проводили гематоксилином Мауер; промывали под проточной водой; дегидратировали (спирт 96%); заключали в гель «Aquatex» ® (aqueous mounting agent, «Andwin Science», Франция) под покровные стёкла.

Интенсивность окрашивания срезов оценивали согласно рекомендациям производителей и с использованием цветовой шкалы детекции: «-» – отсутствие экспрессии, «+» – слабая экспрессия, «++» – умеренная экспрессия, «+++» – выраженная экспрессия (высокоинтенсивная иммунопероксидазная реакция). Визуализацию биопсийного материала выполняли на светооптическом микроскопе «Carl Zeiss Lab.A1» (Carl Zeiss, ФРГ), совмещённом с видеокамерой «AxioCam ERc5s» (Carl Zeiss Microscopy GmbH, ФРГ) и программным обеспечением ZEN Lite.

Для проведения компьютерной морфометрии использовали компьютерную систему анализа изображения с открытым кодом Image J 1.51. С помощью последней оценивали результаты ИГХ-реакции и определяли площадь позитивно окрашенных объектов в поле зрения. Для этого производили микрофото съемку 10 случайно отобранных полей зрения при 200-кратном увеличении на микропрепаратах после выполненной ИГХ реакции с соответствующими первичными антителами. Далее полученное изображение автоматически подвергали нормализации и автоматически переводили из режима цветной 24-битной картинки (RGB) в режим 256 градаций серого (gray scale), после чего выполняли бинаризацию объектов с заданным уровнем чувствительности. При обработке микрофотографий системой анализа изображений отсекали бинарные объекты с уровнем яркости более 150 и определяли суммарную площадь позитивно окрашенных объектов в процентном соотношении от общей площади микрофотографий.

Предполагая тот факт, что у пациенток с ТБ помимо эндометриоидного поражения тканей могли быть изменены регуляторные процессы болевой чувствительности, было произведено измерение количества мРНК методом ПЦР-РВ во фрагментах эктопического (эндометриоидная киста) и аутопического (контроль) эндометрия с целью определения экспрессии генов TRPV1, SCN9A, SCN11A и TAC1, ответственных за ноцицептивную чувствительность, и TAC1 в образцах эндометриоидной кисты.

ПЦР-РВ фрагментов эндометриоидных кист и биоптатов эндометрия проводили согласно стандартному протоколу (подготовка, экстракция РНК, синтез кДНК) с помощью детектирующего амплификатора DTprime и штатного программного обеспечения производства фирмы ЗАО «НПФ ДНК-Технология».

В ходе исследования все пациентки давали субъективную оценку интенсивности болевого синдрома по десятибалльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) для (Scott J., Huskisson E. С., 1976), с помощью которой удалось выделить респондентов с наличием ТБ (n=105), обусловленной ИГЭ, и разделить их по интенсивности болевого синдрома: слабая (1-3 балла, n = 35), умеренная (4-6 баллов, n = 35) и выраженная (7-9 баллов, n = 35), а также выделить пациенток с ИГЭ без ТБ (0 баллов, n = 45). Для объективизации оценки болевого синдрома обследованным, составившим три сравнимые группы исследования, проводили расширенное алгологическое исследование с помощью специализированных опросников: «PainDETECT», краткого опросника качества жизни КЖ Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) WHOQOL-BREF, «Шкалы психологического стресса PSM-25».

«PainDETECT» представляет собой комплексную систему оценки боли с указанием локализации болевых ощущений на рисунке, их интенсивности по шкале ВАШ, а также

включающую определение характеристик боли и тест на выявление невропатического компонента (Freynhagen R. et al., 2006). Результат теста «более 19» говорил о присутствии невропатического компонента боли у конкретной пациентки, от «13 до 19» – однозначно не подтверждал, но и до конца не исключал его.

Для оценки влияния провоцирующих факторов среды (физических, психических, прочих) выявления аффективного компонента боли (депрессия, тревожность, прочие явления), социальной дезадаптации (ограничение трудовой, бытовой, прочих видов активности) применяли краткий опросник ВОЗ КЖ-26 - WHOQOL-BREF (World Health Organization, 2004), который включал 26 пунктов для оценки физического здоровья, психологического здоровья, социальных отношений и окружающей среды.

Для выявления роли психосоматики в инициации и поддержании болевых симптомов применяли «Шкалу психологического стресса PSM-25» (Водопоьянова Н.Е., Старченко Е.С., 2008). После предлагаемых вопросов пациентки выбирали число от 1 до 8, соответствующее их состоянию в последние несколько дней. После этого подсчитывали сумму баллов, при сумме менее 99 баллов фиксировали низкий уровень стресса, при 100–125 – средний уровень, при более 135 – высокий уровень стресса.

Медикаментозная терапия обследованных пациенток включала приём аГлПГ (3,75 мг – 1 раз в мес в течение 3 мес) или диногеста (2 мг в непрерывном режиме 6 мес). Выбор назначаемого лекарственного препарата производился рандомизированно методом слепой выборки.

Положения, выносимые на защиту:

1. Пациентки с тазовой болью, обусловленной наружным генитальным эндометриозом, подлежат обязательному двухэтапному (хирургическое+медикаментозное) лечению в связи с генетически детерминированным риском реализации рецидива болевой симптоматики и формирования болевого синдрома с невропатическим компонентом.

2. Решающую роль в развитии тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом, играет формирование собственного сенсорного иннервационного потенциала в эктопическом эндометрии, который генетически детерминирован и реализуется путем повышения экспрессии генов (SCN9A, TRPV1, SCN11A, TAC1), ответственных за ноцицептивную чувствительность. Это подтверждается увеличением количества и плотности нервных волокон в области эндометриоидного поражения, а также нарушением целостности миелиновых оболочек прилежащих нервов на фоне дефектной экспрессии субстанции Р-основного болевого нейротрансмиттера.

3. При сопоставимой эффективности ($p < 0,05$) диногеста и аГлПГ в отношении купирования тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе применение диногеста целесообразно при слабой и умеренной ее интенсивности, а также при риске рецидива боли, что обусловлено меньшей частотой побочных эффектов ($p < 0,05$) и возможностью долгосрочной терапии. При тазовой боли выраженной интенсивности оправдано применение аГлПГ.

Степень достоверности и апробация результатов. Статистическую обработку производили с помощью программного пакета SPSS 7.5 for Windows (IBM Analytics, США) и Microsoft Excel v. 11.8 (Microsoft Corporation). Рассчитывали средние арифметические (M) и среднеквадратические отклонения (m). За критическое значение уровня значимости принимали $p < 0,05$. Для непараметрических характеристик использовали показатели частоты признака (%).

Для проверки статистических различий долей (%) выраженности анализируемого признака в сравниваемых группах применяли многофункциональный критерий углового преобразования Фишера (ϕ^*) или критерий согласия Пирсона χ^2 (Хи-квадрат). Для

подтверждения нормальности распределения данных использовали критерий Колмогорова–Смирнова. При анализе межгрупповых различий в случае двух групп применяли критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения и количественных характеристик), критерий Манна-Уитни (в случае различия закона распределения от нормального и количественных характеристик). Для статистического изучения связи между признаками использовали метод ранговой корреляции Спирмена (сила связи при коэффициенте корреляции $\pm 0,7$ до ± 1 – сильная, от $\pm 0,3$ до $\pm 0,699$ – средняя, от 0 до $\pm 0,299$ – слабая).

Диссертация выполнена в рамках научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ 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).

Основные положения работы доложены и обсуждены на: I Национальном конгрессе «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению» (19-21 мая 2016 г., Москва); IX Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контрверсии» (10–13 сентября 2016 г., Сочи) и XVII Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (27–30 сентября 2016 г., Москва).

Апробация диссертации состоялась на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН 23.05.2018 года, протокол №16.

Участие автора в сборе первичного материала – более 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы – 90%. Научные выводы и положения диссертации сформулированы автором лично. По материалам исследования в России и за рубежом опубликовано 15 печатных работ, в том числе 12 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, из них 2 – в изданиях, цитируемых в базе Scopus.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты работы и их обсуждение. Возраст женщин, включенных в исследование, колебался от 18 до 39 лет ($p > 0,05$). Средний возраст в группе пациенток с ТБ составил $30,1 \pm 0,5$ года, в группе женщин без ТБ – $29,2 \pm 0,7$ года. При этом пациентки с умеренной и выраженной интенсивностью ТБ были статистически незначимо ($p > 0,05$) старше по сравнению с женщинами со слабой ТБ и женщинами контрольной группы (соответственно $30,4 \pm 0,9$ года, $30,1 \pm 0,9$ года, $29,9 \pm 1,1$ года и $29,2 \pm 0,7$ года). Полученные результаты не противоречат данным Venagiano G. et al. (2017) и Vuontisjärvi S. et al. (2018), которые выявили увеличение восприимчивости пациенток к болевым ощущениям при длительном течении эндометриоза. Вместе с тем Овакимян А.С. и соавт. (2015) и Al-Jefout M. et al. (2018) в своих исследованиях тоже не обнаружили связи интенсивности болевого синдрома с возрастом пациенток.

Статистически значимых межгрупповых различий по социальному статусу, семейному анамнезу, перенесенным оперативным вмешательствам выявлено не было ($p > 0,05$).

Проведенный анализ показал, что максимальное количество сигарет в день выкуривали пациентки с выраженной интенсивностью ТБ ($7,4 \pm 0,9$), однако достоверных различий в сравнении с женщинами других групп установлено не было ($p > 0,05$). Об отсутствии значимой связи между табакокурением и риском эндометриоза свидетельствуют данные систематического обзора и мета-анализа, проведенных Bravi F. et al. (2014), Saha R. et al. (2017) и Чантурии Т.З. (2015). Между тем в исследовании Vuontisjärvi S. et al. (2018) выявлена зависимость между снижением толерантности к эндометриоз-ассоциированной боли и текущим статусом курения пациенток.

При анализе конституциональных особенностей женщин изучаемой когорты установлено, что больше половины из них имеют астенический морфотип. Так, в группе с умеренной интенсивностью ТБ астеников оказалось 51,4%, а в группе с выраженной интенсивностью ТБ - 54,3%, что соответственно в 1,5 раза и в 1,6 раза превышало аналогичный показатель у пациенток с безболевого формой (33,3%, $p < 0,05$). Выявлена обратная зависимость интенсивности ТБ от конституционального морфотипа женщины: у астеников ТБ была сильнее (ОШ=2,4; 95% ДИ: 1,0-5,9). Аналогичные данные были получены в исследованиях Оразова М.Р. (2013).

Установлено, что частота болезней органов пищеварения (хронический гастрит, хронический дуоденит) у пациенток с ТБ была выше в сравнении с женщинами группы контроля (ОШ = 2,6; 95% ДИ: 1,0-6,9). Различия между группой со слабой интенсивностью болевого синдрома и группой пациенток с безболевого формой НГЭ тоже оказались статистически значимы (42,9% против 22,2%, $p < 0,05$). Расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта могут быть обусловлены изменениями психоэмоционального состояния и связаны с определенным типом личности. Игенбаева Е.В. и соавт. (2017) подчеркивали, что при эндометриозе 59% женщины исследованной ими когорты имели по крайней мере одно психическое расстройство со значительной корреляцией с симптомами боли. Parazzini F. et al. (2017) и Burton C. et al. (2017) также обнаружили связь между эндометриозом, ТБ и желудочно-кишечными симптомами. В работах Чантурия Т.З. (2015) и Овакимян А.С. (2016), напротив, значимых различий в группах по заболеваниям органов пищеварения выявлено не было.

При изучении характеристик менструального цикла установлено, что у больных с выраженной интенсивностью ТБ менархе наступало на несколько месяцев раньше ($12,7 \pm 0,1$ года против $13,2 \pm 0,1$ года в группе со слабой интенсивностью ТБ и $13,0 \pm 0,2$ года – в группе без ТБ), менструации у них были длиннее ($p < 0,05$), а среднее число менструаций в год - незначимо больше ($13,0 \pm 1,1$, $p > 0,05$). Другими словами, эти больные имеют предпосылки к раннему дебюту и прогрессирующему течению заболевания. Полученные данные свидетельствуют о том, что чем больше стаж НГЭ, тем более выражена интенсивность болевого синдрома. Об этом упоминали и Vuontisjärvi S. et al. (2018).

При исследовании менструальной функции у корейских женщин Han J. Y. et al. (2018) обнаружили, что в группе с эндометриозами менструальных циклов в год было больше, чем у пациенток с другими кистами яичников, однако продолжительность цикла при сохранении его регулярности отличий не имела. В настоящем исследовании не было получено статистически значимых межгрупповых различий по продолжительности менструального цикла ($p > 0,05$). Тем не менее цикл у пациенток с ТБ был несколько короче ($28,4 \pm 1,1$ дня), а число менструаций за год ($13,0 \pm 0,6$) – больше, чем в контрольной группе (соответственно $29,4 \pm 1,6$ дня и $12,5 \pm 0,8$ в год). Зависимости от интенсивности боли также выявлено не было, однако в группах с ТБ достоверно чаще, чем в контрольной ($p < 0,05$), пациентки жаловались на обильные (ОШ=4,2; 95% ДИ: 1,3-13,3) и болезненные (ОШ = 8,2; 95% ДИ: 3,7-18,0) менструации (Таблица 1).

Полученные результаты подтверждают мнение Vuontisjärvi S. et al. (2018), Parazzini F. et al. (2017) и Saha R. et al. (2017), относивших ранний возраст менархе и длительные обильные менструации наряду с отсутствием родов к факторам, наиболее часто связанным с эндометриозом, поскольку увеличенное число дней менструальных кровотечений теоретически повышает воздействие так называемой ретроградной менструации на тазовую брюшину. В то же время Овакимян А.С. (2016) не было обнаружено различий по приведенным характеристикам менструального цикла.

Другие исследователи также отмечали высокую частоту дисменореи у пациенток с болевым синдромом и НГЭ (Овакимян А.С., 2016; Красильникова Л.В., 2017). Согласно последним

рекомендациям European Society of Human Reproduction and Embryology (2017), при наличии таких симптомов, как дисменорея, ациклическая ТБ, диспареуния, бесплодие и утомляемость, а также в случае выявления соответствующих признаков при дополнительных методах исследования, диагноз эндометриоза правомочно выставлять до оперативного вмешательства.

Таблица 1 — Характер менструаций

Группы	Менархе, лет	Продолжительность, дней	Нерегулярные		Болезненные		Скудные		Умеренные		Обильные	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ТБ слабой интенсивности	13,2±0,2	5,2±0,4	16	45,7	33	94,3	2	5,7	23	65,7	10	28,6
ТБ умеренной интенсивности	13,2±0,2	5,2±0,4	14	40,0	32	91,4	2	5,7	21	60,0	12	34,3
ТБ выраженной интенсивности	12,7±0,1	6,5±0,2*	10	28,6	31	88,6	2	5,7	22	62,9	11	31,4
Всего с ТБ	13,2±0,1	5,2±0,2	40	38,1	96	91,4	6	5,7	66	62,9	33	31,4
Контрольная группа	13,0±0,2	5,6±0,3	14	31,1	16	35,6**	6	13,3	34	75,6	5	11,1***

Примечание — * различия статистически значимы

Проведенный анализ показал, что пациентки с болевым синдромом реже вели регулярную половую жизнь, чем женщины с безболевым формой НГЭ (68,6% против 93,3%), равно как и все пациентки с ТБ в сравнении с контрольной группой (4,4% против 24,8%, $p < 0,05$). Обнаружена тенденция к снижению частоты регулярной половой жизни и, напротив, к росту частоты полового воздержания пациенток при увеличении интенсивности ТБ. У каждой пятой женщины с ТБ это могло быть связано с диспареунией, но в большей степени могло быть объяснено и их психоэмоциональным состоянием.

Так, у 74,3% пациенток с выраженной интенсивностью ТБ и у 60,0% с умеренной интенсивностью ТБ был выявлен положительный невропатический компонент по PainDETECT, у 75% пациенток с ТБ был отмечен средний и высокий уровень психологического стресса по шкале PSM-25 ($p < 0,05$). Полученные данные созвучны с результатами других исследований (Оразов М.Р., 2013; Aerts L. et al., 2018) и не противоречат точке зрения, что пациентки с ТБ в большей степени подвержены сексуальным дисфункциям, чем здоровые женщины (Дубровина С.О. и соавт., 2015; Aerts L. et al., 2018).

Интересные данные были получены при изучении особенностей реализации женщинами изучаемой когорты репродуктивной функции. Частота физиологических родов у пациенток с выраженной интенсивностью ТБ оказалась в 2,7 раза меньше, чем у больных со слабой интенсивностью ТБ и более, чем вдвое меньше, чем в контрольной группе (соответственно 22,9% против 62,9% и 48,9%, $p < 0,05$). Отсутствие родов в анамнезе выделено как фактор риска ТБ при эндометриозе (ОИШ = 3,2; 95% ДИ: 1,2-8,6).

Искусственные аборты среди всех пациенток с ТБ в сравнении с контрольной группой встречались в 4,9 раза чаще (21,9% против 4,4%, $p < 0,05$), а в группе с выраженной интенсивностью ТБ - в 6,4 раза (28,6%, $p < 0,05$). Проведенный анализ показал, что наличие в

анамнезе искусственного аборта является значимым фактором риска развития болевой формы НГЭ (ОШ = 8,6; 95% ДИ: 0,6-5,3). Это созвучно мнению Овакимян А.С. (2016), которая поддерживает точку зрения о возможной роли искусственного аборта как пускового механизма эндометриоза.

Проведенный анализ показал, что при эхографическом исследовании средние размеры эндометрионидных кист в каждой из групп статистически значимо не отличаются ($p < 0,05$).

Сопоставление массива клинических и эндоскопических данных продемонстрировало отсутствие ($p \geq 0,05$) зависимости между интенсивностью ТБ и размерами эндометриом, их расположением и стадией заболевания согласно классификации Американского общества фертильности (R-AFS), что отражено в Таблице 2.

Таблица 2 — Стадия НГЭ по R-AFS

Группы	N	I стадия		II стадия		III стадия		IV стадия	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ТБ слабой интенсивности	35	3	8,6	14	40,0	15	42,8	3	8,6
ТБ умеренной интенсивности	35	1	2,9	15	42,8	14	40,0	5	14,3
ТБ выраженной интенсивности	35	1	2,9	13	37,1	16	45,7	5	14,3
Всего с ТБ	105	5	4,7	42	40,0	45	42,9	13	12,4
Контрольная группа	45	7	15,5	14	31,1	21	46,7	3	6,7

Полученные результаты подтверждают данные Оразова М.Р. и соавт. (2014), Al-Jefout M. et al. (2018), которые также не подтвердили взаимосвязи между болевым синдромом, стадией НГЭ по R-AFS и распространенностью очагов эндометриоза. В то же время в работах Веропотвелян Н.П. и соавт. (2016) и Ласкевич А.В. и соавт. (2017) показано, что глубокий инфилтративный эндометриоз часто коррелирует с интенсивностью ТБ.

В ходе исследования установлено, что интенсивность болевого синдрома в каждой из групп с ТБ достоверно различается по среднему баллу ВАШ, в сравнении друг с другом и с группой контроля ($p < 0,05$) (Таблица 3).

Таблица 3 — Средний балл интенсивности болевых ощущений по шкале ВАШ, $M \pm m^*$

Группы	Балл
ТБ слабой интенсивности	2,8±0,2
ТБ умеренной интенсивности	5,9±0,1***
ТБ выраженной интенсивности	8,1±0,4**
Всего с ТБ	5,9±0,1

Примечание — *различия статистически значимы

Как видно из данных, представленных в Таблице 4, топография болевых ощущений затрагивала в основном область нижней трети живота и поясницу, с возможной иррадиацией болей в ногу и крестец. У большинства опрошенных по PainDETECT местом преимущественной локализации ТБ оказался гипогастрий, в сравнении с другими областями ($p < 0,05$).

Боль по всему животу, напротив, чаще всего встречалась в группе с выраженной интенсивностью ТБ, не встречаясь при слабой боли ($p < 0,05$). Расширение пространства проекции болей за пределы гипогастрия можно объяснить скорее снижением болевого порога у пациенток с течением времени и изменением их психоэмоционального статуса, нежели распространением морфологических изменений на другие органы, как выяснилось ранее. Это отражено также в работах Оразова М.Р. и соавт. (2014), Acerts L. et al. (2018), Vuontisjärvi S. et al. (2018). Al-Jefout M.

et al. (2018) и Овакимян А. С. (2015) и соавт., напротив, связывали тяжесть боли со стадией эндометриоза.

Наиболее часто пациентки характеризовали боль как тянущую (77,1%), тупую (66,7%) и жгучую (19,0%), реже всего – как распирающую (10,5%) и колющую (6,7%). Причем тянущая (85,7%) и распирающая (17,1%) боль были более характерны для женщин с выраженной ТБ (65,7%; при слабой ТБ – не отмечены, $p < 0,05$).

Таблица 4 — Локализация болевых ощущений согласно опроснику «Pain Detect», n (%)*

Группы	По всему животу		В гипогастрии		В поясничной области		Иррадиация			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	в ногу		в крестец	
							абс.	%	абс.	%
ТБ слабой интенсивности	0	0*	29	82,8	6	17,2	1	2,9	3	8,6
ТБ умеренной интенсивности	2	5,7	25	71,4	8	22,9	2	5,7	6	17,1
ТБ выраженной интенсивности	4	11,4*	23	65,7	8	22,9	4	11,4	5	14,3
Всего с ТБ	6	5,8	77	73,3	22	20,9	76,7		14	13,3

Примечание — * различия статистически значимы

При изучении невропатического компонента боли пациентки с выраженной интенсивностью ТБ чаще отмечали жжение и боль при воздействии холодного или горячего (например, воды во время купания), по сравнению с женщинами со слабой болью (20,0% против 2,9%, $p < 0,05$). По другим характеристикам боли достоверных различий не получено.

Положительный невропатический компонент выявлен у большинства обследуемых. Чаще всего он присутствовал у пациенток с умеренной (60,0%) и выраженной (74,3%) интенсивностью болевого синдрома, чем со слабой (17,1%, $p < 0,05$). Отрицательный невропатический компонент, напротив, определен у большинства пациенток со слабой интенсивностью ТБ (57,2%; при умеренной и выраженной ТБ — соответственно 17,1% и 8,6%, $p < 0,05$).

Данный факт позволяет полагать, что на формирование болевой доминанты влияют также нарушения взаимодействия биологически активных веществ и нейротрансмиттеров на уровне гипоталамо-гипофизарной системы. Кузнецова И.В. (2017), Макаренко Т.А. и соавт. (2017) видят множественные причины ТБ, где наиболее значима связь между персистенцией эстрогензависимого воспаления и развитием периферической и центральной сенситизации нервной системы.

За тягостным для пациенток чувством боли следовало отсутствие удовлетворения своим самочувствием и состоянием здоровья в целом, снижение самооценки, возникали сложности в личной жизни и социальной среде. При анализе сферы I опросника ВОЗ КЖ–26 более высокий показатель физического и психического благополучия выявлен у пациенток со слабой интенсивностью ТБ ($48,6 \pm 0,3\%$; при умеренной и выраженной ТБ – соответственно $34,3 \pm 0,5\%$ и $17,2 \pm 0,6\%$, $p < 0,05$). Оценка адаптационных возможностей также оказалась выше в группах со слабой ($56,7 \pm 0,5\%$) и умеренной ($56,4 \pm 0,6\%$) интенсивностью ТБ, нежели у пациенток с выраженной интенсивностью боли ($33,3 \pm 0,5\%$, $p < 0,05$). В группе с безболевым формой ИГЭ показатель также был выше в сравнении с другими группами ($p < 0,05$).

Уровень социальной поддержки у женщин с выраженной интенсивностью ТБ ($20,0 \pm 0,3\%$) оказался ниже, чем в остальных группах (слабая ТБ – $53,3 \pm 0,3\%$; умеренная – $33,4 \pm 0,2\%$, $p < 0,05$). Ее средний балл достоверно уменьшался по мере нарастания интенсивности боли ($p < 0,05$). В сфере «социальное благополучие» средний балл в группе контроля был достоверно выше, чем у

пациенток с ТБ ($67,5 \pm 0,4\%$ против $51,6 \pm 0,3\%$, $p < 0,05$). При снижении интенсивности болевого синдрома показатель социального благополучия увеличивался ($p < 0,05$).

Проведенный анализ показал, что чем менее выражен болевой синдром, тем выше показатели качества жизни ($p < 0,05$), что отражено в Таблице 5. В этих условиях возникает замкнутый круг: боль – отрицательные эмоции – снижение качества жизни – усиление/поддержание болевого синдрома. Макаренко Т.А. и соавт. (2017) выявили у таких больных особенности вегетативного статуса в виде серотониндефицитного состояния.

Таблица 5 — Общий показатель качества жизни, $M \pm m^*$

Группы	Средний балл, %	Показатель
ТБ слабой интенсивности	$56,2 \pm 0,6$	пониженный
ТБ умеренной интенсивности	$43,9 \pm 0,5$	пониженный
ТБ выраженной интенсивности	$27,7 \pm 0,6$	пониженный
Всего с ТБ	$42,6 \pm 0,6$	средний
Контрольная группа	$61,5 \pm 0,4$	повышенный

Примечание — * статистически значимые различия выявлены между всеми группами

В соответствии с полученными данными, мы солидарны с многими исследователями в том, что заболевание ухудшает общее состояние, психосоциальные отношения, снижает работоспособность и качество жизни пациенток, страдающих эндометриоз-ассоциированной ТБ (Адамьян Л.В. и соавт., 2013; Авраменко Н.В., 2014; Коган Е.А. и соавт., 2016; Оразов М. Р. и соавт., 2017). Сторонники теории связи выраженности болевого синдрома со стадией ИГЭ также соглашались со снижением качества жизни у таких пациенток, однако считали это вторичным (Овакиян А.С. и соавт., 2015; Овакиян А.С., 2016; Al-Jefout M. et al., 2018).

В ходе исследования было выявлено, что большинство обследованных с ТБ имели средний и высокий уровень стресса, в то время как в группе контроля таких женщин было значительно меньше ($p < 0,05$). В группе с низким уровнем стресса преобладали ($p < 0,05$) пациентки контрольной группы и группы со слабой интенсивностью ТБ (Таблица 6).

Таблица 6 — Уровень психологического стресса у обследованных пациенток

Группы	Низкий		Средний		Высокий	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ТБ слабой интенсивности	18	51,4*	14	40,0	3	8,6*
ТБ умеренной интенсивности	12	34,3	15	42,8	8	22,9***
ТБ выраженной интенсивности	5	14,3	10	28,6	20	57,1
Всего с ТБ	35	33,3	39	37,1	31	29,6
Контрольная группа	40	88,9**	4	8,9**	1	2,2****

Примечание — * различия статистически достоверны

Для более детального понимания патогенеза ТБ была изучена роль генов, ответственных за ноцицептивную чувствительность в очагах ИГЭ. По результатам морфологического исследования не было установлено различий в микроскопической картине при окраске гематоксилин-эозином и в ИГХ реакции к рецепторам биопатов, взятых у пациенток с ТБ в сравнении с контрольной группой (Рисунок 3).

Это позволило полноценно провести сравнение потенциальных объективных критериев болевого синдрома при ИГЭ. В ходе исследования на антитела к NSE была отмечена стабильно высокая положительная реакция в эпителиальной выстилке эндометрионидных желез, а также в

нейрональных апудоцитах (Рисунок 4).

Таким образом, NSE выступала в качестве маркера нейроспецифических клеток в тканях, а также свидетельствовала о факте интенсивности болевого синдрома. Подобные результаты были получены Di Spiezio Sardo A. et al. (2015).

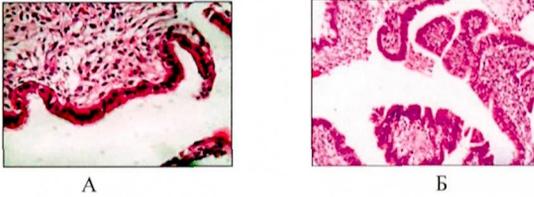


Рисунок 3 — Капсула эндометриоидной кисты яичника. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 200$. А – болевой синдром, Б – безболевая форма

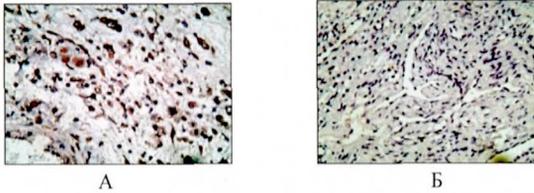


Рисунок 4 — Нейроспецифическая энολаза в капсуле эндометриоидной кисты яичника
А – болевой синдром, $\times 400$; Б – безболевая форма, $\times 200$
ИГХ-метод с антителами к NSE, докрашивание гематоксилином

Другим показателем, подтверждающим наличие болевого синдрома, стал основной маркер миелинизации – уникальный для нервной ткани кальций-связывающий белок S100, который демонстрировал выраженную реакцию в леммоцитах миелиновых нервных волокон в биоптатах у пациенток с ТБ («ve+/3»), в отличие от группы контроля, где уровень иммунной реакции был достоверно ниже (Рисунок 5).

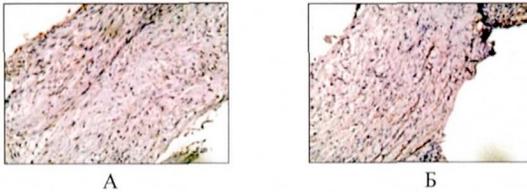
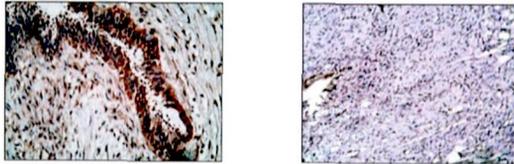


Рисунок 5 — Белок S100 в капсуле эндометриоидной кисты яичника
ИГХ-метод с антителами к S100, докрашивание гематоксилином, $\times 200$
А – болевой синдром, Б – безболевая форма

Плотность занимаемого волокнами ареала (в разных полях зрения при одинаковом увеличении) и толщина нервных волокон у пациенток в группе с выраженной ТБ были вдвое выше по сравнению с аналогичными показателями у пациенток с безболевой формой. Barcena de Arellano M. L. et al. (2013) и Di Spiezio Sardo A. et al. (2015) также обнаружили более высокую распространенность эндометриоза среди пациенток, чьи биоптаты показали большую ИГХ-реакцию к S100.

В сравниваемых группах с ТБ зафиксировано увеличение распространенности как миелиновых, так и безмиелиновых нервных волокон на единицу площади пораженного участка в сравнении с безболевогой формой, что удалось выявить в тканях с помощью паннейронального маркера PGP 9.5 (Рисунок 6).



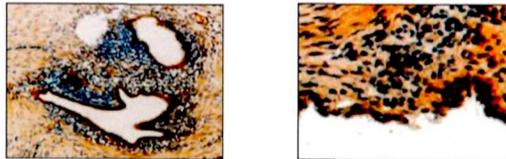
А

Б

Рисунок 6 — Нервные волокна с паннейрональным маркером PGP 9.5 в перикапсулярной области капсулы эндометриоидной кисты. ИГХ метод с антителами к PGP 9,5, докрашивание гематоксилином. А – болевой синдром Б – безболевогой форма

Мы поддерживаем идею ряда исследователей, что паннейрональный маркер PGP 9.5 может являться показателем ремоделирования нервных волокон при эндометриозе (Коган И. Ю. и соавт, 2015; Gupta D. et al., 2016). При этом другая группа ученых во главе с Cetin C. et al. (2013) не нашли значимых подтверждений роли маркера PGP 9.5 в развитии симптомов эндометриоза.

Достоверно большая ИГХ реакция IL-1 β у пациенток с ТБ, обусловленной НГЭ, в сравнении с безболевогой формой, в эпителиальном компоненте пораженных очагов свидетельствовала об интенсивности воспалительного процесса, одним из проявлений которого являлась боль (Рисунок 7).



А

Б

Рисунок 7 – Маркёр воспаления IL-1 β в капсуле эндометриоидной кисты яичника ИГХ-метод с антителами к IL-1 β , докрашивание гематоксилином А – болевой синдром, $\times 200$; Б – безболевогой форма, $\times 400$

Некоторые исследователи указывают на то, что повышение IL-1 β в клетках типично для эндометриоза (Urata Y. et al., 2014). Urata Y. et al. (2014) также считают, что IL-1 β посредством влияния на ряд ферментов способствует формированию иммунотолерантности к эндометриальным клеткам в очагах гетеротопий. Между тем во всех группах, включая контрольную, была обнаружена одинаковая положительная иммуногистохимическая реакция на экспрессию CD10 («ve+/3») (Рисунок 8).

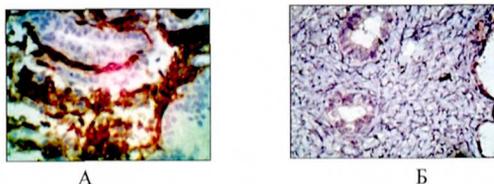


Рисунок 8 — Иммунофенотипирование нервной ткани капсулы эндометриоидной кисты яичника. ИГХ-метод с антителами к CD10, докрасивание гематоксилином
А – болевой синдром, $\times 400$ Б – безболевого форма, $\times 200$

В Таблице 7 представлены результаты компьютерной морфометрии. Получены статистически значимые различия с контрольной группой ($p < 0,05$).

Таблица 7 — Результаты компьютерной морфометрии для оценки ИГХ реакций, $M \pm m$ (%)

Интенсивность ТБ	NSE	S100	PGP 9.5	IL-1 β	CD10
слабая	22,2 \pm 1,0	0,32 \pm 0,02	1,09 \pm 0,01	60,1 \pm 0,01	79,1 \pm 1,2
умеренная	25,3 \pm 2,1	0,35 \pm 0,21	1,14 \pm 0,02	61,2 \pm 1,2	82,3 \pm 2,1
выраженная	28,7 \pm 3,1	0,36 \pm 0,11	1,26 \pm 0,01	63,1 \pm 3,2	86,5 \pm 4,3
Группа контроля (эндометриомы без ТБ)	15,6 \pm 2,4*	0,11 \pm 0,09*	0,8 \pm 0,21*	30,7 \pm 2,1*	15,2 \pm 1,2*

Примечание — * различия статистически значимы

Несмотря на то, что между группами с ТБ достоверных различий не выявлено, насыщенность тканей ER и PR рецепторами росла по мере увеличения интенсивности болевого синдрома. Важно, что морфометрические характеристики биоптатов, взятых у пациенток без ТБ, имели в 1,5 раза меньшую площадь свечения ER и PR рецепторов ($p < 0,05$).

При анализе данных компьютерной морфометрии других ИГХ-маркеров выявлено, что у обследованных женщин количество нейрональных апудоцитов с положительной реакцией к антителам NSE оказалось в 1,4-1,8 раза больше в сравнении с группой пациенток без болевого синдрома ($p < 0,05$). Их количество в группах недостоверно возрастало с усилением болевого синдрома. Анализ свечения S100 в миелиновых нервных волокнах (леммоцитах) и их плотности (волокна/мм², %) показал, что эти параметры в группах с ТБ были выше почти в 2,9-3,3 раза в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). При этом концентрация паннейронального маркера PGP 9.5 была также в 1,4-1,6 выше в группе пациенток с ТБ на фоне НГЭ в сравнении с безболевого формой НГЭ ($p < 0,05$).

Результаты компьютерной морфометрии по провоспалительным маркерам IL-1 β и CD10 продемонстрировали их достоверное увеличение у пациенток с болевым синдромом в два и в пять раз соответственно, в сравнении с его отсутствием ($p < 0,05$) что свидетельствовало о нейрогенном воспалении в очагах поражения. По мнению Nikoo S. et al. (2014), Urata Y. et al. (2014), эти провоспалительные маркеры обладают иммуномодулирующими функциями при эндометриозе, а также способны инициировать боль через поддержание воспалительной реакции. Несмотря на то, что статистически значимых различий между группами по интенсивности ТБ обнаружено не было, наблюдалась четко выраженная тенденция к увеличению содержания определяемых ИГХ маркеров в морфологических образцах при усилении болевого синдрома у обследуемых женщин.

Для определения характера связи между интенсивностью ТБ при НГЭ и ИГХ-

показателями капсулы эндометриом проведен корреляционный анализ, результаты которого продемонстрировали положительную взаимосвязь между интенсивностью ТБ при НГЭ и NSE, PGP 9.5, IL-1 β , CD10 ($r = 0,9$). Коэффициент корреляции с S100 был немного ниже, в сравнении с другими показателями, при этом сила связи с интенсивностью эндометриоз-ассоциированной ТБ была высокой ($r = 0,7$).

При оценке уровня экспрессии генов ноцицептивных ионных каналов и TAC1 с помощью измерения количества мРНК методом ПЦР-РВ во фрагментах эктопического (эндометрионидная киста) и эутопического (контроль) эндометрия было выявлено, что экспрессия TAC1, TRPV1, SCN9A, SCN11A в образцах эндометрионидной кисты у пациенток с ТБ статистически значимо ($p < 0,05$) превышала пороговый уровень контроля (Таблица 8).

Таблица 8 — Экспрессия генов, ответственных за ноцицепцию, M \pm m, у.е. – условные единицы

Интенсивность ТБ	TAC1	P2RX3	SCN9A	SCN11A	TRPA1	TRPV1
слабая	4,09 \pm 0,01	2,02 \pm 0,03	3,57 \pm 0,05	2,49 \pm 0,18	2,14 \pm 0,03	2,38 \pm 0,02
умеренная	4,15 \pm 0,12	2,10 \pm 0,13	3,72 \pm 0,22	2,53 \pm 0,21	2,22 \pm 0,19	2,44 \pm 0,11
выраженная	4,25 \pm 0,36	2,57 \pm 0,27	3,77 \pm 0,31	2,56 \pm 0,24	2,25 \pm 0,21	2,46 \pm 0,23
группа контроля (эндометриомы без ТБ)	1,57 \pm 0,15*	2,54 \pm 0,21	1,17 \pm 0,11*	1,54 \pm 0,14*	2,11 \pm 0,19	1,15 \pm 0,12*

Примечание — * различия статистически значимы

Выявленное повышение их экспрессии в эндометрионидных очагах является составляющей механизма ТБ при НГЭ (Greaves E. et al., 2014; Nikoo S. et al., 2014; Urata Y. et al., 2014). В то же время экспрессия TRPA1 и P2RX3 у больных с ТБ незначительно отличалась от результатов группы пациенток с эндометриомами без ТБ. Статистически значимых различий в экспрессии исследуемых генов в зависимости от интенсивности ТБ выявлено не было ($p < 0,05$). При этом прослеживалась тенденция к увеличению экспрессии TAC1, TRPV1, SCN9A, SCN11A и TRPA1, P2RX3 в зависимости от интенсивности ТБ.

В результате корреляционного анализа была выявлена умеренная связь экспрессии SCN9A, SCN11A и выраженности болевых ощущений, обусловленных НГЭ ($r = 0,6$), а также сильная связь экспрессии генов TRPV1 и TAC1 с ТБ ($r = 0,7$). Эти объективные данные подтвердили значимость ноцицептивного компонента в механизме формирования болевого синдрома при НГЭ. Группа исследователей во главе с Greaves E. (2014) изучала биоптаты участков брюшины, пораженной эндометриозом. Помимо повышения экспрессии группы генов, продемонстрированного в настоящем исследовании, они отметили достоверное повышение TRPA1 у пациенток с эндометриозом, по сравнению с биоптатами пациенток без эндометриоза. Различий в экспрессии P2RX3 в клинических группах ими также не выявлено. В научной литературе были и другие подтверждения роли генов TAC1, TRPV1, SCN9A, SCN11A и TRPA1 в регуляции болевой чувствительности посредством продуктов их экспрессии (Zang X.Y. et al., 2013; Bennett D.L. et al., 2014; Okamoto M. et al., 2015).

Полученные данные свидетельствуют о том, что нарушения, ставшие причиной ТБ при НГЭ, имели сложный генетически детерминированный механизм, где только хирургического лечения недостаточно. В то же время, как указали Дубровина С.О. и соавт. (2017), хирургическое вмешательство остается приоритетным в выборе лечения, поскольку медикаментозная терапия облегчает боль, но не избавляет от эндометриом.

Важным компонентом менеджмента ТБ, обусловленной НГЭ, является лечение обследованных пациенток. При лечении дисногестом к концу 6 мес от начала терапии успех был

достигнут у всех пациенток со слабой и умеренной интенсивностью ТБ, по сравнению с группой ТБ выраженной интенсивности ($p < 0,05$) (Таблица 9). К 12 мес снижение болевого синдрома у пациенток с выраженной интенсивностью ТБ регистрировалось реже, нежели у женщин со слабой болью ($p < 0,05$).

Несмотря на некоторое снижение эффекта во всех клинических группах к 12 мес, результат лечения диногестом у пациенток со слабой и умеренной интенсивностью ТБ по-прежнему оставался лучше, чем в группе с выраженной интенсивностью ТБ (Таблица 10).

Таблица 9 — Эффективность лечения диногестом, n (%)

Группы	Период от начала лечения, мес					
	3		6		12	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ТБ слабой интенсивности	15	83,4	18	100,0**	17	94,4**
ТБ умеренной интенсивности	14	82,4	17	100,0***	15	88,2
ТБ выраженной интенсивности	11	68,8	12	75,0	9	56,3

Примечание — * различия статистически значимы

Таблица 10 — Влияние диногеста на динамику среднего балла интенсивности болевых ощущений по ВАШ, $M \pm m$

Группы	До начала лечения*	От начала лечения, мес		
		3	6	12
ТБ слабой интенсивности	2,8±0,2	0,2±0,5	0,1±0,4	0,1±0,4
ТБ умеренной интенсивности	5,9±0,1	0,6±0,3	0,3±0,4	0,8±0,2
ТБ выраженной интенсивности	8,1±0,4	3,5±0,4**	1±0,3	2,5±0,2

Примечание — * различия статистически значимы

Lee S.R. et al. также считают, что послеоперационное долгосрочное использование диногеста после хирургического удаления эндометриомы высоко эффективно для предотвращения ее рецидива, купирования болевых симптомов при относительно низком уровне прекращения лечения вследствие побочных эффектов.

При лечении аГнРГ к 12 мес от начала терапии наметилась тенденция к постепенному возврату болевых ощущений у некоторых пациенток, несмотря на быстрое значительное уменьшение болевого синдрома в первые недели приема препарата (Таблица 11).

Таблица 11 — Влияние аГнРГ на динамику среднего балла интенсивности болевых ощущений по ВАШ, $M \pm m$ *

Группы	До начала лечения*	От начала лечения, мес		
		3	6	12
ТБ слабой интенсивности	2,8±0,2	0,0±0,5	0,0±0,4	0,3±0,4
ТБ умеренной интенсивности	5,9±0,1	0,3±0,3	0,2±0,4	1,0±0,2
ТБ выраженной интенсивности	8,1±0,4	0,1±0,4	1,0±0,2	1,0±0,2

Примечание — * различия статистически значимы

На 6 мес наблюдения в группе со слабой интенсивностью ТБ результаты были сохранены, в то время как в группе с выраженной интенсивностью ТБ симптомы начали возвращаться чаще в 1,4 и в 1,3 раза соответственно, в сравнении с пациентками групп со слабой и умеренной ТБ

($p < 0,05$). Результаты представлены в Таблице 12. Тем не менее при лечении аГнРГ болевой синдром у пациенток с выраженной интенсивностью ТБ удалось купировать эффективнее, чем при лечении диеногестом.

Оразов М.Р. (2013), Кузнецова И.В. (2017), Доброхотова Ю.Э. и соавт. (2015), Сапрыкина Л.В. и соавт. (2015), Барулин А.Е. и соавт. (2016) в своих исследованиях также говорили об эффективности агонистов ГнРГ, объясняя это непосредственным влиянием последних на передачу болевого сигнала и положительным влиянием на течение болевого синдрома даже в отсутствие их связи с эндометриозом.

Таблица 12 — Эффективность лечения аГнРГ, n (%)

Группы	N*	Период от начала лечения, мес					
		3		6		12	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
ТБ слабой интенсивности	13	13	100	13	100	11	84,6
ТБ умеренной интенсивности	17	17	100,0	16	94,1	13	76,5
ТБ выраженной интенсивности	17	16	94,1	12	70,6**	12	70,6

Примечание — * различия статистически значимы

После завершения приема диеногеста и аГнРГ на этапе 12 мес наблюдения значения среднего балла по ВАШ в группе диеногеста и аГнРГ не превышали уровень слабой интенсивности ТБ; во всех исследованных группах не отмечено рецидивов эндометриондных кист за период наблюдения.

Важной составляющей комплаентности пациенток к лечению являлась выраженность побочных эффектов. В ходе настоящего исследования выявлены статистически значимые различия по частоте и характеру побочных эффектов между пациентками, принимавшими аГнРГ и диеногест. При приеме аГнРГ достоверно чаще имели место приливы жара вне зависимости от интенсивности болевого синдрома, потливость – в группе с выраженной интенсивностью ТБ, нарушение сна – с ТБ слабой интенсивности ($p < 0,05$). Оразов М.Р. (2013), Дубровина С.О. и соавт. (2017), Sauvan M. et al. (2018) отмечали, что доля женщин, прекративших лечение диеногестом по причине побочных эффектов, обычно не превышает 1%. При этом у пациенток, принимавших диеногест, в сравнении с аГнРГ, реже фиксируются вазомоторные нарушения и меньше риск снижения минеральной плотности кости (Унанян А.Л. и соавт., 2014).

Осложнения от проводимой терапии аГнРГ оказались более весомыми, в связи с чем несколько пациенток отказались от продолжения лечения (7,9%). Наличие многочисленных побочных эффектов приводит к необходимости применения add back-терапии при лечении аГнРГ более 3 мес, что подтверждают Ярмолинская М.И. и соавт. (2015), Веронотвелян Н.П. и соавт. (2016), Bedaiwy M.A. et al. (2017). В то же время Оразов М.Р. (2013), Дубровина С.О. и соавт. (2017) подчеркивают, что при значительном снижении качества жизни на фоне ТБ, обусловленной эндометриозом, как правило, пациентки не отказываются от лечения аГнРГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в исследовании результаты свидетельствуют о том, что решающую роль в развитии гиперчувствительности и гипералгезии при ТБ, обусловленной НГЭ, играет повышение экспрессии генов, ответственных за поциентивную чувствительность, что подтверждает увеличение количества и плотности нервных волокон в области эндометриондного поражения на

фоне выраженного нейрориммунного воспаления. Ведение пациенток с ТБ при НГЭ и выбор терапии должны учитывать характер течения заболевания и наличие невропатического компонента, поскольку риск реализации рецидива болевой симптоматики генетически детерминирован.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие **выводы**:

1. Факторами риска тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом, являются искусственные аборты (ОШ = 8,6; 95% ДИ: 0,6-5,3), дисменорея (ОШ = 8,2; 95% ДИ: 3,7-18,0); обильные менструации (ОШ = 4,2; 95% ДИ: 1,3-13,3); отсутствие родов в анамнезе (ОШ = 3,2; 95% ДИ: 1,2-8,6) астенический конституциональный морфотип (ОШ = 2,4; 95% ДИ: 1,0-5,9) и болезни органов пищеварения (ОШ = 2,6; 95% ДИ: 1,0-6,9).

2. Интенсивность тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе не зависит ($p \geq 0,05$) от размеров эндометриом, их расположения и стадии заболевания по R-AFS.

3. Иннервационный аппарат капсулы эндометриоидной кисты пациенток с тазовой болью в сравнении с безболевым формой отличается увеличением количества нейрональных апудоцитов (в 1,8 раз; NSE: $28,7 \pm 3,1\%$ против $15,6 \pm 2,4\%$, $p < 0,05$), демиелинизацией леммоцитов (в 3,3 раза; S100: $0,36 \pm 0,11\%$ против $0,11 \pm 0,09\%$, $p < 0,05$), увеличением плотности нервных волокон вокруг эндометриоидных очагов (в 1,6 раз; PGP-9.5: $1,26 \pm 0,01\%$ против $0,8 \pm 0,21\%$, $p < 0,05$). В совокупности это предопределяет повышение числа и сенситивности ноцицепторов ($p < 0,05$) и служит одним из триггеров эндометриоз-ассоциированной тазовой боли.

4. В основе патогенеза тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом, лежит достоверно более высокая, в сравнении с безболевым формой, экспрессия генов, ответственных за ноцицептивную чувствительность (соответственно в эктопическом эндометрии - SCN9A $3,77 \pm 0,31$ усл. ед.; TRPV1 $2,46 \pm 0,23$ усл. ед.; SCN11A $2,56 \pm 0,24$ усл. ед. ($p < 0,05$) против $1,17 \pm 0,11$ усл. ед.; $1,15 \pm 0,12$ усл. ед.; $1,54 \pm 0,14$ усл. ед. - в эутопическом, $p < 0,05$), а также гена TAC1 ($4,25 \pm 0,36$ против $1,57 \pm 0,15$ усл. ед., $p < 0,05$), непосредственно влияющего на секрецию субстанции P - основного болевого нейротрансмиттера.

5. Терапия с использованием диеногеста и аГнРГ достоверно ($p < 0,05$) снижает интенсивность тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом. Эффективность лечения диеногестом и аГнРГ сопоставима. У леченных диеногестом пациенток изучаемой когорты через 12 мес наблюдения имеет место динамика: при слабой интенсивности боли по шкале ВАШ - от $2,8 \pm 0,2$ до $0,1 \pm 0,4$ баллов ($p < 0,05$), при умеренной - от $5,9 \pm 0,1$ до $0,8 \pm 0,2$, ($p < 0,05$) и при выраженной интенсивности от $8,1 \pm 0,4$ до $2,5 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). На фоне терапии аГнРГ соответственно наблюдается снижение боли при слабой интенсивности от $2,8 \pm 0,2$ до $0,3 \pm 0,4$ баллов ($p < 0,05$), при умеренной - от $5,9 \pm 0,1$ до $1,0 \pm 0,2$ ($p < 0,05$) и при выраженной интенсивности болевого синдрома от $8,1 \pm 0,4$ до $1,0 \pm 0,2$ ($p < 0,05$). При этом терапия диеногестом более благоприятна в отношении побочных эффектов (16% против 53%, $p < 0,05$) и приемлема для долгосрочного применения у пациенток с риском рецидива тазовой боли.

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

1. Пациентки, входящие в группу риска по реализации тазовой боли, подлежат обязательной медикаментозной терапии с использованием диеногеста или аГнРГ после оперативного лечения независимо от стадии и распространенности очагов наружного генитального эндометриоза по R-AFS.

2. При слабой и умеренной интенсивности тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом, препаратом выбора является диеногест, при выраженной - целесообразно назначение аГнРГ. У пациенток, имеющих клинико-anamnestические факторы

риска с целью профилактики рецидива показана долгосрочная терапия дисногестом.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Перспективными исследованиями по проблематике настоящей диссертации следует считать дальнейшее уточнение патогенеза тазовой боли при других формах наружного генитального эндометриоза. Представляют интерес исследования, посвященные выявлению роли иных генетических детерминант формирования нейропатической тазовой боли, а также персонализации риска ее рецидивов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Комплексная оценка репродуктивного здоровья пациенток с наружным генитальным эндометриозом после хирургического лечения / Я.Р. Закирова, Э.И. Бабаева, М.Р. Оразов, Д.Г. Ариутин // Человек. Спорт. Медицина. — 2016. — Т. 16. — № 4. — С. 32-42.
2. Современная концепция патогенеза синдрома хронической тазовой боли, индуцированной аденомиозом / М.Р. Оразов, Я.Р. Бикмаева, Д.С. Новгинев [и др.] // Вестник РУДН. Серия Медицина. — 2016. — № 2. — С. 127-132.
3. Сравнительная оценка преморбидного фона пациенток с наружным генитальным эндометриозом яичников (тезисы) / М.Р. Оразов, А.О. Духин, И. Шкрели, Я.Р. Бикмаева // Исследования и практика в медицине. I Национальный конгресс Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению. — 2016. — С. 124.
4. Структура соматической патологии женщины с рецидивирующим овариальным эндометриозом (тезисы) / М.Р. Оразов, А.О. Духин, И. Шкрели, Я.Р. Бикмаева // Исследования и практика в медицине. I Национальный конгресс Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению. — 2016. — С. 122-123.
5. Факторы риска наружного генитального эндометриоза у женщин в мегаполисе на примере г. Москвы (тезисы) / М.Р. Оразов, А.О. Духин, Я.Р. Бикмаева, И. Шкрели // Исследования и практика в медицине. I Национальный конгресс Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению. — 2016. — С. 125-126.
6. Прогнозирование фертильности у женщины с рецидивирующим овариальным эндометриозом (тезисы) / М.Р. Оразов, А.О. Духин, И. Шкрели, Я.Р. Бикмаева // Исследования и практика в медицине. I Национальный конгресс Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению. — 2016. — С. 120-121.
7. Морфофункциональная характеристика нейроэндокринных клеток при генитальном эндометриозе / Г.А. Демьяшкин, М.Р. Оразов, Я.Р. Закирова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2017. — Т. 12. — №4. — С. 445 – 450.
8. Нарушение обмена гистамина в патогенезе хронической тазовой боли у пациенток с наружным генитальным эндометриозом / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2017. — Т. 64. — № 1. — С. 55-59.
9. Оценка болевого синдрома пациенток с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью, обусловленной наружным генитальным эндометриозом / М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина, Я.Р. Закирова [и др.] // Акушерство, гинекология, репродукция. — 2017. — Т. 11. — № 2. — С. 69-73.
10. Патогенез тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе / М.Р. Оразов, М.Б. Хамошина, Я.Р. Закирова [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. — 2017. — Т. 17. — № 3. — С. 117 -125.
11. Сексуальная функция женщины с эндометриозом. «Когда любовь причиняет боль»: систематический обзор влияния хирургического и медикаментозных методов лечения

эндометриоза на сексуальную функцию женщины / М.Р. Оразов, Е.Н. Носенко, Л.В. Покуль [и др.] // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* — 2017. — № 3 (17). — С. 135-145.

12. Лапароскопическая верификация тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе / М.Р. Оразов, А.О. Духин., Я.Р. Бикмаева [и др.] // IX Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»: тезисы. — М., Статус Презенс. — 2016. — С. 68–69.

13. Молекулярные механизмы формирования овариального эндометриоза / М.Р. Оразов, Я.Р. Бикмаева, И. Шкрели, Д.Г. Арютин // *Мать и дитя: Матер. 17 Всеросс. форума.* — МЕДИ ЭКСПО, 2016. — С. 191-192.

14. Предикторы аллогенеза при синдроме тазовой боли, обусловленной овариальным эндометриозом / М.Р. Оразов, А.О. Духин., Я.Р. Бикмаева [и др.] // IX Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии»: тезисы. — М., Статус Презенс, 2016. — С. 67–68.

15. Combination therapeutic options for the treatment of the luteal phase deficiency of the menstrual cycle / M.R. Orazov, V.E. Radzinsky, M.B. Khamoshina [et al.] // *Gynecological endocrinology.* — 2017. — Т. 34. — N. 0. — P. 1-4.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТАЗОВОЙ БОЛИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Закирова Яна Ряхватевна (Россия)

Диссертационное исследование посвящено проблеме тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом. В ходе исследования разработана новая научная идея, дополняющая существующую концепцию патогенеза тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе. Получены приоритетные данные о роли генов, ответственных за ноцицептивную чувствительность (SCN9A, TRPV1, SCN11A), и гена TAC1, контролирующего секрецию основного болевого нейротрансмиттера субстанции P, который участвует в реализации болевой перцепции при наружном генитальном эндометриозе. Подтверждено отсутствие взаимосвязи ($p \geq 0,05$) между выраженностью болевого синдрома и распространенностью наружного генитального эндометриоза. Выявлены достоверные ($p < 0,05$) различия состояния иннервационного аппарата капсул эндометриом при болевой и безболевого формах заболевания, которые способствуют формированию болевого синдрома с нейропатическим компонентом. Расширены представления о патогенезе тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом. Выявлены значимые факторы риска развития болевого синдрома, обусловленного наружным генитальным эндометриозом. Получены данные, свидетельствующие о многокомпонентном характере тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе. Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных высокоинформативных методов исследования. Продемонстрировано, что пациентки с тазовой болью, обусловленной наружным генитальным эндометриозом, подлежат обязательному двухэтапному (хирургическое+медикаментозное) лечению в связи с генетически детерминированным риском реализации рецидива болевой симптоматики и формирования болевого синдрома с нейропатическим компонентом. Выявлено, что патогенетическая терапия наружного генитального эндометриоза снижает интенсивность болевого синдрома. Выявлено, что эффективность действия диногеста и агнРГ в отношении эндометриоз-ассоциированной тазовой боли в изучаемой когорте сопоставима, при этом терапия агнРГ за счет побочных реакций ассоциирована с более низкой комплаентностью пациенток (отказ от терапии - 7,9% со

слабой интенсивностью тазовой боли; леченные диногестом - 5,6% при выраженной интенсивности $p < 0,05$).

EFFICIENCY OF TREATMENT OF PELVIC PAIN ASSOCIATED WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS

Zakirova Yana Ryavkchatevna (Russia)

The dissertation research is devoted to the problem of pelvic pain caused by external genital endometriosis. The author has developed a new scientific idea that complements the existing concept of the pathogenesis of pelvic pain in external genital endometriosis. Priority data on the role of the genes responsible for nociceptive sensitivity (SCN9A, TRPV1, SCN11A) and the TAC1 gene controlling the secretion of the main painful neurotransmitter substance P, which is involved in the implementation of pain perception in external genital endometriosis, were obtained. The absence of a relationship ($p \geq 0.05$) between the severity of pain and the prevalence of external genital endometriosis was confirmed. Reliable ($p < 0.05$) differences in the state of the innervation apparatus of endometriomas capsules in pain and painless forms of the disease, which contribute to the formation of pain syndrome with a neuropathic component, were revealed. The understanding of the pathogenesis of pelvic pain caused by external genital endometriosis has been expanded. Revealed significant risk factors for the development of pain caused by external genital endometriosis. Obtained data indicating the multicomponent nature of pelvic pain with external genital endometriosis. With regard to the problems of the thesis, a complex of modern, highly informative research methods was effectively used. It was demonstrated that patients with pelvic pain caused by external genital endometriosis are subject to mandatory two-stage (surgical + drug) treatment in connection with a genetically determined risk of recurrence of pain symptoms and the formation of pain syndrome with neuropathic component. It was revealed that pathogenetic therapy of external genital endometriosis reduces the intensity of the pain syndrome. It was revealed that the effectiveness of the action of dienogest and aGNRG in relation to endometriosis-associated pelvic pain in the cohort under study is comparable, while the therapy of aGNRG due to adverse reactions is associated with lower patient compliance (7.9% rejection of therapy with a weak pelvic pain intensity; dienogest - 5.6% with pronounced intensity $p < 0.05$).

Для заметок

Подписано в печать 19.01.2019 г.

Формат А5

Бумага офсетная. Печать цифровая.

Тираж 80 Экз. Заказ № 16770-2-19

Типография ООО «МДМпринт»

(Печатный салон МДМ)

119146, г. Москва, Комсомольский пр-кт, д.28

Тел. 8-495-256-10-00

