

На правах рукописи

ТОКАЕВА ЭЛЬВИРА СЕРИКОВНА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТАЗОВОЙ БОЛИ
ПРИ НАРУЖНОМ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ,
РЕЗИСТЕНТНОМ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2019

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

Научный руководитель:

профессор кафедры акушерства и гинекологии
с курсом перинатологии МИ ФГАОУ ВО РУДН,
доктор медицинских наук

Оразов
Мекан Рахимбердыевич

Официальные оппоненты:

профессор кафедры акушерства и гинекологии №1
лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Унанян
Ара Леонидович

профессор кафедры акушерства и гинекологии,
медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА
Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент

Герасимов
Алексей 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 31 мая 2019 года в 13.00 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>

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. В настоящее время одной из наиболее социально значимых медицинских проблем, наносящей серьезный урон здоровью и снижающей качество жизни населения, является тазовая боль (ТБ). Распространенность ТБ в мире тенденции к снижению не имеет и достигает 15% среди женщин репродуктивного возраста (Оразов М.Р., 2015; Grigorescu B., 2016). Одной из ведущей причин - наружный генитальный эндометриоз (НГЭ), частота встречаемости которого среди женщин с ТБ достигает 80%.

Механизмы формирования ТБ связаны с формированием патологической системы, вовлекающей ноцицептивные, воспалительные, нейропатические и центральные механизмы, являющиеся морфофункциональной основой болевого поведения. Для ТБ, обусловленной НГЭ, свойственно усиление иннервации и кровоснабжения в очагах поражения, что потенцирует развитие болевой симптоматики (Оразов М. Р., 2016). Известно, что ангиогенной активностью обладает сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Экспрессия его рецепторов (*VEGF-1*, *VEGF-2*), в очагах эндометриоза значительно повышена в сравнении с эутопическим эндометрием. Наравне с этим большое значение придается фактору роста нервов (NGF), играющему одну из основополагающих ролей в модуляции болевого синдрома при НГЭ. Аспекты патогенетической терапии ТБ, сохранившейся после хирургической операции, остаются малоизученными.

Степень разработанности темы. В настоящее время вопросы, касающиеся терапии ТБ при НГЭ у женщин репродуктивного возраста, все еще далеки от окончательного решения (Радзинский В.Е., 2014; Vercellini P. et al., 2016; Kim M.L. et al., 2016). Существующий постулат, базирующийся на стремлении к хирургическому удалению любой ценой всех эндометриоидных гетеротопий, при ТБ ассоциированной с НГЭ, должен уступить место подходу, ориентированному на потребности пациенток, желающих после устранения болевого синдрома сохранить генеративную функцию (Ефименко Т.О., 2016; Оразов М.Р., 2016; Ярмолинская М.И., 2017). Возможности консервативного лечения сегодня ограничивают несовершенство сведений о патогенезе ТБ, ассоциированной с НГЭ, резистентном к хирургическому воздействию, и множество побочных эффектов у препаратов, применяющихся для ее купирования (Оразов М.Р. и др., 2017; Lindsay S. F., 2015; Takaesu Y. et al., 2016).

В настоящее время имеющихся сведений об эффективности используемых средств, направленных на предотвращение возобновления ТБ после хирургического лечения НГЭ, недостаточно. При адьювантной терапии ТБ, обусловленной НГЭ, резистентном к хирургическому воздействию, устойчивый терапевтический эффект достигается далеко не всегда: у 18–45% женщин сохраняется резидуальный болевой синдром, возобновление ТБ наблюдается у 78% больных. Агонисты ГнРГ (аГнРГ) - «золотой стандарт» лечения эндометриоза, высокоэффективны в отношении купирования ТБ, ассоциированной с ним. Однако, долгосрочное назначение агонистов ГнРГ влечет за собой риск развития осложнений и побочных эффектов, гипоэстрогенных состояний, из которых наиболее грозное - снижение минеральной плотности костной ткани (Vanhie A. et al., 2016). Имеются данные, демонстрирующие высокую эффективность и безопасность использования антагонистов ГнРГ (антГнРГ) для купирования эндометриоз-ассоциированной тазовой боли (Carr V. et al., 2014; Acs N. et al., 2015). Однако, их пока недостаточно для оценки доказательности эффективности терапии рецидивов ТБ после оперативного лечения НГЭ. На данный момент отношение к приемлемости антГнРГ во время терапии ТБ, обусловленной НГЭ у молодых женщин, неоднозначно (Овакимян А.С., 2016; Schally A.V., 2016).

Противоречивость результатов исследований, сложившаяся рутинная практика терапии ТБ, обусловленной НГЭ, без учета патогенетических механизмов, лежащих в основе болевого синдрома, высокая частота рецидивов подтверждают актуальность настоящего исследования, посвященного разработке алгоритма ведения пациенток с ТБ при НГЭ, резистентном к хирургическому лечению.

Цель исследования: улучшить исходы лечения у женщин с рецидивами тазовой боли после оперативного лечения наружного генитального эндометриоза.

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

1. Выявить факторы риска рецидива тазовой боли после оперативного лечения наружного генитального эндометриоза.

2. Изучить маркеры нейро- и ангиогенеза в эутопическом эндометрии у пациенток с рецидивами тазовой боли после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза.

3. Изучить динамику маркеров неоангиогенеза (VEGF и его рецепторы *VEGFR-1*, *VEGFR-2*) в эутопическом эндометрии пациенток изучаемой когорты в зависимости от его морфофункционального состояния на фоне терапии агонистами и антагонистами ГнРГ.

4. Выявить динамику реакции иммуномечения фактора роста нервов (NGF), а также экспрессии гена его рецепторов *NGF* и *NTRK1* в эутопическом эндометрии на фоне лечения аГнРГ и антГнРГ тазовой боли, не купировавшейся после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза.

5. Изучить динамику ИГХ - маркеров апоптоза и экспрессии про- и антиапоптотических генов в эутопическом эндометрии у пациенток с тазовой болью, не купирующейся после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза на фоне лечения аГнРГ и антГнРГ.

6. Сравнить терапевтическую эффективность аГнРГ и антГнРГ в отношении коррекции рецидива тазовой боли, не купирующейся после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза.

Научная новизна. Разработана новая научная идея, существенно обогащающая концепцию патогенетической терапии тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе. Выявлены факторы риска рецидива тазовой боли после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза.

Получены приоритетные данные о роли генов *NGF*, *NTRK1*, ответственных за локальную чувствительность в эутопическом эндометрии, в реализации формирования болевого синдрома после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза. Установлены различия в состоянии сенсорного иннервационного аппарата эутопического эндометрия при болевой и безболевогой формах заболевания. Показано отсутствие различий по активности неоангиогенеза в эутопическом эндометрии у пациенток с тазовой болью и безболевогой формой наружного генитального эндометриоза. Получены приоритетные данные об эффективности антГнРГ в терапии рецидива тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе, резистентном к хирургическому воздействию.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Расширены представления о патогенезе тазовой боли, не купирувавшейся после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза, подтвержден ее многокомпонентный характер. Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных алгологических,

иммуногистохимических, молекулярно-биологических методов исследования и статистического анализа.

Показана высокая эффективность антГнРГ в терапии тазовой боли, не купированной после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза. Их использование позволяет снизить интенсивность болевого синдрома по шкале V&V в 4,4 раза (с $5,46 \pm 0,54$ до $0,09 \pm 0,04$ против $5,08 \pm 0,49$ и $0,40 \pm 0,10$ у леченных аГнРГ, $p < 0,05$), уменьшить частоту рецидивов тазовой боли в течение последующего года наблюдения в 1,7 раза в сравнении с лечеными аГнРГ (4,62% против 7,69%, $p < 0,05$).

Методология и методы исследования. Исследование выполнено в период 2016–2018 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии (зав. кафедрой — член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, проф. Радзинский В.Е.) Медицинского института Российского университета дружбы народов, в гинекологическом отделении НУЗ ЦКБ №6 ОАО «РЖД» (директор - Мазарчук В.В.).

За время исследования в отделение за стационарной акушерско-гинекологической помощью обратилось 2245 женщин, в том числе 676 (30,1%) - с ТБ (Рисунок 1).

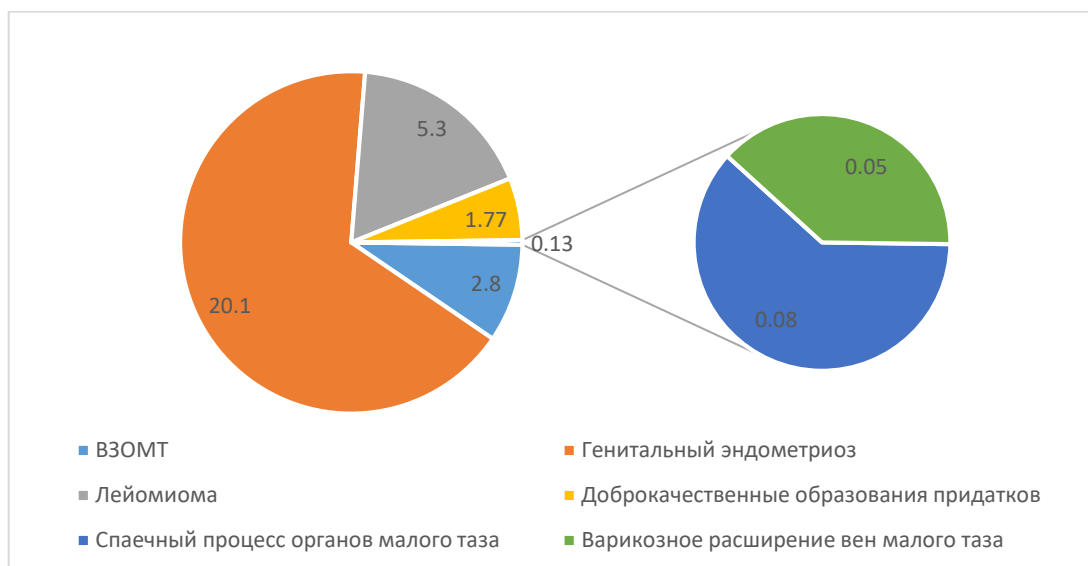


Рисунок 1 – Структура гинекологических заболеваний, сопровождающихся ТБ, у пациенток, поступивших в гинекологическое отделение за период 2016-2018 гг.

Среди всех гинекологических заболеваний у пациенток, ведущей жалобой которых была ТБ, преобладал генитальный эндометриоз – 451 пациентка (20,1%). Помимо того, структура этих болезней была представлена хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза – 63 женщин (2,8%), лейомиомой матки – 119 (5,3%), доброкачественными образованиями придатков матки – 40 (1,77%). У одной (0,05%) пациентки было диагностировано варикозное расширение вен малого таза, у двух (0,08%) – спаечный процесс органов малого таза.

Из числа пациенток с генитальным эндометриозом ($n=451$), обратившихся по поводу ТБ, в клинику ЦКБ №6 ОАО «РЖД», у 83 (18,4%) был верифицирован аденомиоз; у 300 (66,5%) – эндометриозидные кисты яичников, у 50 (11,1%) – перитонеальный эндометриоз, у 18 (4,0%) – эндометриоз маточных труб.

Рецидив болевого синдрома через 3-6 месяцев возник у 139 (31%) пациенток с НГЭ, прооперированных по поводу ТБ (n=451). На участие в исследовании дали согласие 93,5% из них (n=130).

В основу диссертационного исследования был положен анализ данных алгологического обследования и эффективности терапии женщин с ТБ, прооперированных по поводу НГЭ не позднее 3-6 месяцев, которые не получали медикаментозную терапию после хирургического лечения и обратились с рецидивом ТБ (n=130). На первом этапе исследования были проанализированы клиничко-анамнестические данные, результаты алгологического мониторинга (шкалы B&B, NRS, VRS), а также данные специализированного адаптированного опросника качества жизни EHP-30 «Endometriosis Health Profile – 30», заполненного пациентками с ТБ при НГЭ (n=130), резистентном к хирургическому воздействию (Рисунок 2).

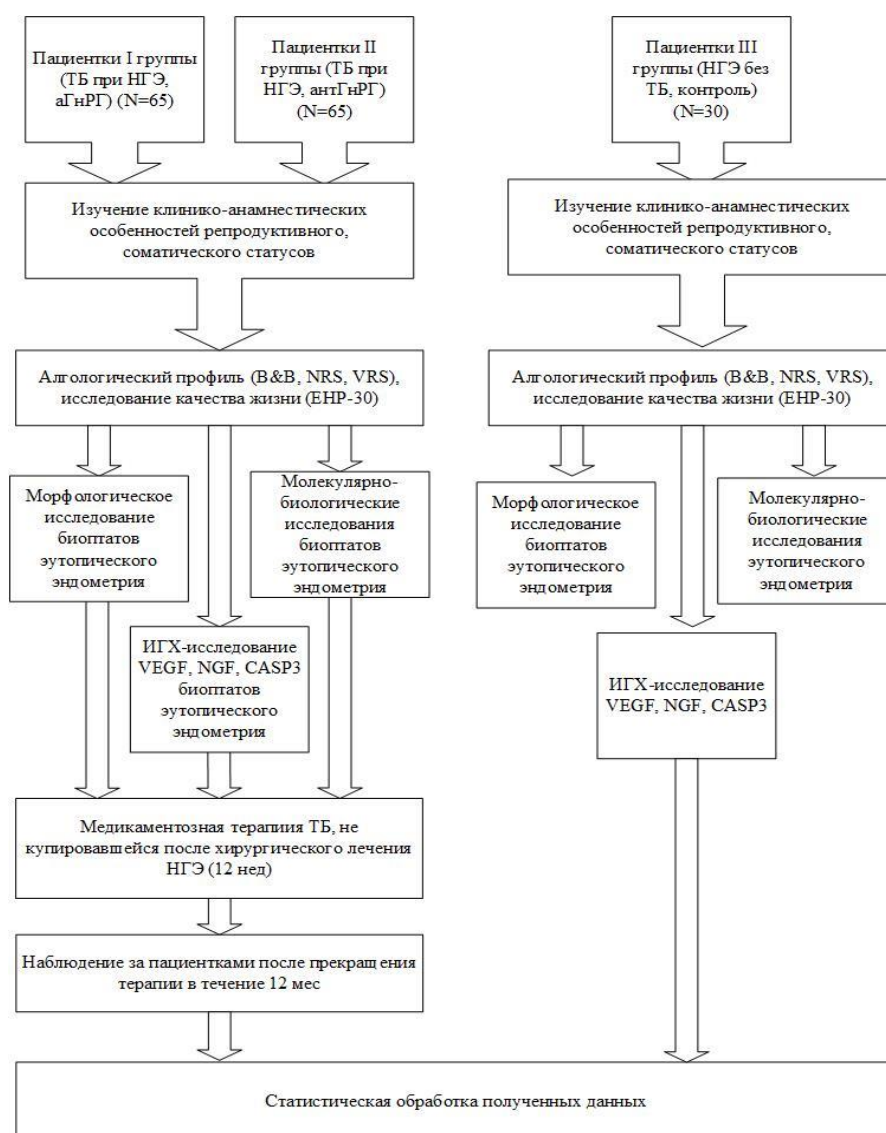


Рисунок 2 — Дизайн исследования

Алгологический профиль и оценку качества жизни пациенток с рецидивами ТБ после оперативного лечения НГЭ оценивали при помощи болевых опросников (Biberoglu & Behrman Scale, Numeral Rating Scale, Verbal Rating Scale), опросника качества жизни (Endometriosis Health Profile-30), которые пациентки заполняли самостоятельно. Помимо стандартных вопросов, касающихся оценки субъективных болевых ощущений пациенток, данная шкала

включает оценку болезненности органов малого таза при специальном гинекологическом исследовании и статической гипералгезии. Совокупный результат оценивали по шкале V&V. По общей сумме баллов формулировали заключение о степени ТБ: легкой степени - при 1-2 баллах, средней степени – при 3-5 баллах, тяжелой – 6-10 баллов. ТБ констатировали как «очень тяжелая», если сумма баллов достигала 11-15. Интенсивность боли оценивали в баллах (от 0 до 10) по методике субъективной алгологической оценки боли с помощью цифровой рейтинговой шкалы (NRS), представляющей собой отрезок прямой линии длиной 10 см, с одной стороны которого (слева) находится точка отсчета (боль отсутствует) – 0 баллов, а с другой стороны (справа) – конечная точка отсчета (нестерпимая боль) – 10 баллов.

Оценку болевых ощущений в соответствии с вербальной рейтинговой шкалой (VRS), использовали для описания таких характеристик, как возникновение болевых ощущений при выполнении ежедневных дел, диспареуния, препятствующая половым контактам, либо другие болевые сексуальные дисфункции.

Качество жизни оценивали при помощи специализированного опросника, адаптированного для пациенток с эндометриозом Endometriosis Health Profile-30 (EHP-30), который включает в себя 30 вопросов, уточняющих аспекты болевого синдрома, жизненной активности, эмоциональной составляющей, социального функционирования, самооценки. Пациентки исследуемой когорты заполняли опросник EHP-30 до начала лечения и после его окончания. Для составления целостной картины качества жизни и эффективности используемых групп препаратов пациенткам предлагали заполнить опросник для оценки общего впечатления об изменении состояния здоровья Physician's Global Impression of Change (PGIC).

В зависимости от вида применяемой терапии пациентки были стратифицированы на две группы (I группа – аГнРГ: n=65, II группа – антГнРГ: n=65), лечение проводили в течение 3 месяцев. Кроме того, была сформирована III группа – контрольная (n=30), из числа женщин с морфологически и эндоскопически верифицированным диагнозом НГЭ без ТБ, поступивших на плановое оперативное вмешательство для лечения бесплодия.

Второй этап диссертационного исследования был посвящен изучению динамики маркеров неоангиогенеза (VEGF), нейрогенеза (NGF) и апоптоза (CASP3), а также уровней экспрессии их рецепторов (*VEGFR-1*, *VEGFR-2*, *NTRK-1*) и про- и антиапоптотических генов (*BAX*, *BAK* и *BCL-2*) в эндометрии. Материалы для исследования эндометрия были получены методом аспирационной пайпель-биопсии до, во время терапии и после ее окончания. Оценивали клиническую эффективность купирования ТБ, учитывали случаи отказа от терапии и частоту возобновления ТБ, не купированной после хирургического лечения НГЭ на фоне получаемой терапии. Также на втором этапе исследования рассматривали частоту возникновения побочных эффектов на фоне различных видов терапии.

Третий этап исследования включал в себя наблюдение за пациентками в течение 12 месяцев после окончания терапии, включая регистрацию частоты возобновления болевого синдрома, оценку сроков наступления первого рецидива и качества жизни с помощью специально адаптированного опросника EHP-30 «Endometriosis Health Profile – 30» для женщин, страдающих эндометриоз-ассоциированной ТБ.

Критериями включения в исследование были: репродуктивный возраст, подтвержденный по данным лапароскопии и морфологического исследования диагноз НГЭ (N80.1, 80.2, 80.3, 80.4), факт наличия тазовой боли, возникшей через 3-6 месяцев после хирургического лечения НГЭ (МКБ N94.8 «Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом»), отсутствие медикаментозного лечения после оперативного лечения

НГЭ, отсутствие противопоказаний для приема гормональных препаратов, информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критериями исключения явились: сосуществование гинекологических заболеваний воспалительного и невоспалительного генеза, имеющих в своей симптоматике ТБ; варикозное расширение вен малого таза; нарушения гемокоагуляции; злокачественные опухоли; синдром болезненного мочевого пузыря; синдром раздраженного кишечника; различные системные заболевания; миофасциальный болевой синдром; ТБ, вызванная неврологическими заболеваниями и заболеваниями опорно-двигательного аппарата; психогенная боль, отказ от участия в исследовании, несоблюдение рекомендаций.

При сборе анамнеза обращали внимание на возраст менархе, характеристику менструальной функции (оценка регулярности и продолжительности менструального цикла), оценивали репродуктивный анамнез (паритет, исход и количество беременностей), перенесенные гинекологические и соматические заболевания.

В ходе антропометрического обследования пациенток исследуемой когорты при общем осмотре определяли индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле, который вычисляли следующим образом: $\text{ИМТ} = \text{масса (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$. ИМТ $< 25,0 \text{ кг/м}^2$ интерпретировали как нормальный, от $25,0$ до $30,0 \text{ кг/м}^2$ соответствовал избыточному весу, при значениях от $30,0$ до $34,99 \text{ кг/м}^2$ его оценивали, как ожирение I степени, от $35,0$ до $39,99 \text{ кг/м}^2$ - соответствовал ожирению II степени, и $> 40,0 \text{ кг/м}^2$ — ожирению III степени.

Специальное гинекологическое исследование включало в себя осмотр наружных половых органов, осмотр шейки матки в зеркалах и бимануальное исследование. При бимануальном исследовании оценивали положение тела матки относительно продольной оси таза, ее размер, форму, консистенцию, подвижность, болезненность при пальпации, а также состояние придатков матки, их размеры, консистенцию, чувствительность при пальпации. Кольпоскопическое исследование выполняли на кольпоскопе Leisegang 3MLS LED 1/2 (Германия).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) производили на базе консультативно-диагностического отделения ЦКБ «РЖД» № 6 г. Москвы (зав. отд. функциональной диагностики – Цека Е.О.) на аппарате «GE Voluson E8» (США), с частотой трансвагинального датчика 7,5 МГц. В процессе исследования оценивали такие особенности строения внутренних половых органов, как положение матки, ее размеры, состояние эндометрия, выраженность фолликулярного аппарата яичников, состояние маточных труб. Объем матки рассчитывали по формуле (Brunn J., 1981):

$$\text{объем матки} = (D1_{\text{м}} \times D2_{\text{м}} \times D3_{\text{м}}) \times 0,457,$$

в которой $D1_{\text{м}}$ – длина, $D2_{\text{м}}$ – ширина, $D3_{\text{м}}$ – толщина матки.

В ходе морфологического исследования биопсийный материал, полученный при пайпель-биопсии эндометрия, подвергали морфологическому и иммуногистохимическому (ИГХ) исследованиям с использованием компьютерной морфометрии, а также молекулярно-генетическому исследованию с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Исследования выполняли на клинической базе кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (зав. кафедрой - д.м.н., проф. Коган Е.Ф.) при непосредственном участии доцента кафедры к.м.н. Демяшкина Г.А.

Гистологическое исследование биоптатов включало фиксацию, проводку и окрашивание гематоксилином и эозином (H&E) согласно стандартному протоколу. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование осуществляли по утвержденной методике (Dabbs D.J., 2010) с

использованием автоматизированного иммуногистостейнера, последующим докрасиванием гематоксилином Майера и заключением в монтирующую среду.

Для ИГХ использовали первичные моноклональные антитела Abscam (Великобритания) к VEGF-A (Anti-VEGFA antibody, Clone ab46154, 1:400) и кроличьи к NGF (Anti-NGF antibody, Clone ab52918, 1:300), а также к каспазе-3 (Casp-3; Clone E87, 1:50) – универсальные вторичные антитела. Полуколичественный метод предусматривал оценку результатов иммуногистохимических реакций по 3-балльной системе с подсчетом количества иммунопозитивных клеток в 10 случайно отобранных полях зрения при увеличении $\times 400$ (в %): «-» – отсутствие, «+» – слабая (5 – 25% клеток, 1 балл), «++» – умеренная (25 – 50% клеток, 2 балла), «+++» – выраженная ($\geq 51\%$ клеток, 3 балла).

Визуализацию биопсийного материала выполняли на светооптическом микроскопе «Leica DM4500» (Leica Microsystems, Германия), совмещённом с видеокамерой «Leica» (Германия) и штатным программным обеспечением. Компьютерную морфометрию полученных препаратов ИГХ проводили с определением плотности маркирования иммунопозитивных объектов в 10-ти случайных фокусах при микрофотосъемке и увеличении $\times 200$. Микрофотографии подвергали анализу с использованием специализированного программного обеспечения в режиме градаций серого с определением суммарной площади ИГХ окрашивания в процентном соотношении.

Молекулярно-биологические методы исследования выполняли методом ПЦР-РВ. Биоптаты эндометрия помещали в стабилизирующий раствор и хранили при -70°C . Гомогенизацию образцов, выделение РНК, синтез комплементарной ДНК и ПЦР-РВ с SYBR Green I выполняли в соответствии с штатным протоколом используемых реактивов. Экспрессию генов подвергали анализу по методу порогового цикла (Ct) согласно протоколу. Уровень пороговой флуоресценции определяли в отношении GAPDH, сравнивали с данными группы контроля. Подбор праймеров осуществляли с использованием базы данных NCBI и Primer-BLAST.

Положения, выносимые на защиту:

1. В основе патогенеза тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом, резистентным к хирургическому воздействию, лежит повышение, в сравнении с безболевым формой ($p < 0,05$), экспрессии генов *NGF* и *NTRK1*, ответственных за нейрогенез в эутопическом эндометрии, свидетельствующее об увеличении плотности локальных нервных волокон и активизации тирозинкиназных рецепторов.

2. Терапия антГнРГ, в сравнении с аГнРГ, более эффективна в коррекции рецидива тазовой боли после хирургического лечения у пациенток с наружным генитальным эндометриозом и сопровождается меньшей частотой побочных эффектов (в 3,2 раза, $p < 0,05$). Использование антГнРГ способствует уменьшению интенсивности болевого синдрома (по шкале V&B - в 4,4 раза, $p < 0,05$) за счет снижения плотности локальных сенситивных нервных волокон ($p < 0,05$) и снижения экспрессии его тирозинкиназного рецептора *NTRK1* ($p < 0,05$). Частота рецидивов тазовой боли в течение года последующего наблюдения у пациенток, получавших антГнРГ, в 1,7 раза ниже, в сравнении с лечеными аГнРГ (4,6% против 7,7%, $p < 0,05$).

Степень достоверности и апробация результатов. Статистический анализ выполняли с помощью программ StatSoft Inc. Statistica v.10, EpiInfo, MedCalc. Исходную информацию собирали и систематизировали в табличном формате в программе Microsoft Office Excel 2010. Перед статистическими подсчетами все анализируемые совокупности подвергали тесту соответствия закону о нормальном распределении. Для этого использовали тесты Kolmogorova-

Smirnova & Lilliefors, а также тест Shapiro-Wilk's W test. Для количественных данных применяли дисперсионный с LSD Test и корреляционный анализ, а также t-критерий Стьюдента. Различия показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для качественных данных проводили анализ таблиц сопряженности с помощью теста χ^2 -квадрат по Pearson & M-L Chi-Square с поправкой Fisher exact two-tailed. Для ранжированных данных использовали U-критерий Манна–Уитни. В качестве количественной меры эффекта при сравнении частоты случаев определенного события в исследуемых группах использовали показатель отношения шансов (ОШ +/-95% доверительный интервал), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в другой группе.

Работа была выполнена в рамках основной научно-исследовательской деятельности кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии 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).

Результаты исследования и основные положения диссертации доложены на: XVIII Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2017); XXIII Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2017); XI Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2017); X Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Сочи, 2017); II Национальном конгрессе «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению» (Москва, 2017); XII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2018).

Апробация диссертации состоялась на научной конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН 30 октября 2018 года, протокол №4.

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу гинекологического отделения НУЗ ЦКБ №6 ОАО «РЖД», а также в учебный процесс кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО МИ РУДН.

Автором было проанализировано более 450 историй болезни пациенток с ТБ, обусловленной НГЭ репродуктивного возраста. Выполнена курация 160 пациенток с НГЭ, обследование, которое включало в себя: сбор анамнеза, анализ лабораторных данных, кольпоскопию, УЗИ и аспирационную биопсию эндометрия.

Участие автора в сборе первичного материала составило более 90%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы — 100%. Выводы и научные положения, выносимые на защиту, сформулированы автором лично.

По материалам диссертации опубликована 21 научная работа в отечественной и зарубежной печати, в том числе 12 статей в журналах, рецензируемых ВАК РФ, 4 - в изданиях, цитируемых в Scopus, издано одно учебное пособие. Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 18 рисунками и 44 таблицами. Список литературы включает 167 источников (21 – отечественных и 146 – иностранных авторов).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты работы и их обсуждение. Проведенный анализ показал, что возраст женщин, включенных в исследование, колебался от 18 до 49 лет, средний возраст составил $32,1 \pm 7,4$ года. У пациенток I группы (ТБ при НГЭ) средний возраст достигал $32,5 \pm 7,6$ лет, во II (ТБ при НГЭ) и III (НГЭ без ТБ) группах - $32,9 \pm 7,8$ лет и $31,3 \pm 7,2$ лет соответственно ($p > 0,05$). При анализе ИМТ обследуемых была выявлена некая закономерность в распределении пациенток по изучаемым группам. Нами было установлено, что ИМТ у пациенток изучаемой когорты был значимо ниже, в сравнении с пациентками контрольной группы ($p < 0,05$ в обоих случаях). Полученные данные коррелируют с результатами, представленными в рамках исследований Hediger M.L. et al. (2005), Missmer S.A. et al. (2004), а также Vitonis A.F. et al. (2010), подтверждающих наличие более низкой массы тела у женщин с эндометриоз-ассоциированной ТБ. Контраверсионные данные были получены в исследовании Nagle C.M. et al. (2009), в котором не выявлено наличие статистической зависимости между возникновением рецидивирующей ТБ при НГЭ и низким ИМТ ($p > 0,05$). При изучении трудового статуса статистической разницы между наличием и отсутствием ТБ у пациенток изучаемой когорты выявлено не было ($\chi^2 = 9,149$, $p > 0,05$). Согласно полученным данным, статистической разницы между количеством курящих женщин в группах с тазовой болью и без нее также не было обнаружено ($p > 0,05$). При изучении влияния табакокурения на риск развития НГЭ, и обусловленной им ТБ, исследователи Garavaglia E. et al. (2017) сообщают о повышенной в 2,4 раза корреляционной взаимосвязи между курением и реализацией болевого синдрома при НГЭ. Интересно, что в публикациях других исследователей единогласного мнения относительно наличия вредных привычек, как фактора риска для реализации ТБ при НГЭ не обнаружено. Так, результаты метаанализа Bravi F. et al. (2014) с включением 38 исследований показали незначительный риск развития НГЭ ассоциированной ТБ у курящих женщин.

Анализ времени наступления менархе ($p > 0,05$), начала половой жизни ($p > 0,05$), вида используемой контрацепции ($p > 0,05$), наличия в анамнезе пациенток беременностей ($p > 0,05$), количества родов ($p > 0,05$) и медицинских аборт ($p > 0,05$), значимых различий между исследуемыми группами женщин также не выявил. Полученные данные созвучны с результатами исследования Candiani G.B. et al. (2013), продемонстрировавшими отсутствие взаимосвязи между количеством медицинских абортов и наличием болевой симптоматики при эндометриозе. Анализ распространенности самопроизвольных абортов демонстрирует достоверное снижение их частоты у пациенток контрольной группы ($p < 0,05$), что коррелирует с результатами, полученными исследователем Parazzini F. (1999).

В ходе исследования было установлено, что встречаемость нормального менструального цикла была достоверно ниже у пациенток изучаемой когорты, в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$) (Таблица 1). Анализ частоты нарушений менструального цикла показал, что распространенность вторичной дисменореи, обильных и частых менструаций при нерегулярном цикле была достоверно выше у пациенток с рецидивами ТБ после оперативного лечения НГЭ, в сравнении с пациентками контрольной группы ($p < 0,05$ для всех параметров). Интересно, что результаты исследования Moini A. et al. (2013) свидетельствуют о наличии прямой корреляционной взаимосвязи между обильными и частыми менструациями и об обратной - между нерегулярным циклом и степенью тяжести тазовых болей при эндометриозе.

Таблица 1 — Характеристика расстройств менструации у пациенток изучаемой когорты в анамнезе

Исследуемая когорта пациенток		Нормальный менструальный цикл	Расстройства МЦ (код по МКБ 10)					
			92.6 Нерегулярные менструации неуточненные	94.4 Первичная дисменорея	92.0 Обильные и частые менструации при регулярном цикле	94.5 Вторичная дисменорея	92.1 Обильные и частые менструации при нерегулярном цикле	93.9 Аномальное маточное и влагалищное кровотечение неуточненное
Агонисты ГнРГ	абс.	16	8	13	3	8	9	3
	%	24,62	12,31	20,00	4,62	12,31*	13,85*	4,61
Антагонисты ГнРГ	абс.	10	13	9	6	14	12	1
	%	15,38	20,00	13,85	9,23	21,54*	18,46*	1,54
Контрольная группа	абс.	18	4	4	4	0	0	0
	%	60,00	13,33	13,33	13,33	0,00*	0,00*	0,00

Примечание – * статистически значимые различия между пациентками I и III, II и III групп.

Анализ распространенности гинекологических заболеваний среди женщин исследуемой когорты продемонстрировал более высокую частоту в анамнезе доброкачественных новообразований яичника, миомы матки, гиперплазии эндометрия и ВЗОМТ у пациенток I и II исследуемых групп (ТБ при НГЭ), в сравнении с распространенностью данных нозологий в контрольной группе ($p < 0,05$ для всех) (Таблица 2).

Таблица 2 — Гинекологические заболевания у пациенток исследуемых групп

Исследуемая когорта пациенток		Отсутствие гинекологических заболеваний	Гинекологические заболевания (код по МКБ 10)						
			Заболевания ШМ (N 84.1, 86, 88, 87)	ИППП (A 50-64)	Заболевания молочных желез (N 60- 64)	Доброкачественные новообразования яичника (D 27.0)	Гиперпластические процессы эндометрия (N 85.0, 85.1, 84.0)	ВЗОМТ (N 70 – 77)	Лейомиома (D 25.0 – D 25.9)
Агонисты ГнРГ	абс.	11	3	8	2	19	8	6	8
	%	16,92*	4,62	12,31	3,08	29,23	12,31	9,23	12,31
Антагонисты ГнРГ	абс.	2	5	5	3	19	13	8	10
	%	3,08*	7,69	7,69	4,62	29,23	20,00	12,31	15,38
Контрольная группа	абс.	15	2	4	3	3	1	1	1
	%	50,00*	6,67	13,33	10,00	10,00**	3,33**	3,33**	3,33**

Примечание:

* статистически значимое отличие в частоте встречаемости гинекологических заболеваний у пациенток всех групп;

** статистически значимое отличие в частоте встречаемости гинекологических заболеваний у пациенток III группы при сравнении с I и II группами

Наши данные созвучны с результатами F.W. Tai et al. (2018), показавшими, что ВЗОМТ и миома матки повышают риск развития ТБ при НГЭ.

Анализ частоты экстрагенитальных заболеваний показал, что распространенность таких нозологий, как заболевания сердечно-сосудистой системы, расстройства настроения (аффективные расстройства), а также болезни кожи и подкожной клетчатки, достоверно выше у женщин с ТБ при НГЭ, резистентном к хирургическому воздействию, в сравнении с женщинами группы контроля ($p < 0,05$ для всех перечисленных). Следует отметить, что каждая пятая обследованная пациентка имела сочетание двух и более экстрагенитальных заболеваний, что свидетельствует о низком индексе соматического здоровья женщин исследуемой когорты. Похожие данные были получены в исследовании Facchin F. et al. (2017), демонстрирующие наличие у пациенток с эндометриозом аллергических заболеваний и депрессивных расстройств.

Для более глубокого понимания патогенеза ТБ при НГЭ, резистентном к хирургическому воздействию, были изучены реакции иммунологического маркирования на антитела к васкулярно-эндотелиальному фактору роста (VEGF-A) и фактору роста нервов (NGF) в эутопическом эндометрии (Таблица 3).

Таблица 3 — Результаты ИГХ-маркирования в эутопическом эндометрии у пациенток изучаемой когорты до лечения, $M \pm m$ (%)

Группы пациенток	VEGF-A	NGF	CASP3
Агонисты ГнРГ	28,9±1,3	58,7±3,1*	27,1±1,8
Антагонисты ГнРГ	27,8±2,2	57,2±1,9*	25,2±2,1
Контрольная группа	29,5±0,8	35,3±2,1	26,1±2,2

Примечание: * – статистически значимые различия I и II групп в сравнении с III группой контроля ($p < 0,05$)

Иммуногистохимический анализ биопатов эндометрия пациенток изучаемой когорты установил умеренную (2 балла) фокальную иммунопозитивную реакцию на антитела к VEGF-A, обнаруживаемому преимущественно в строме, предположительно, в цитоплазме активных фибробластов и эндотелии сосудов (Рисунок 3).

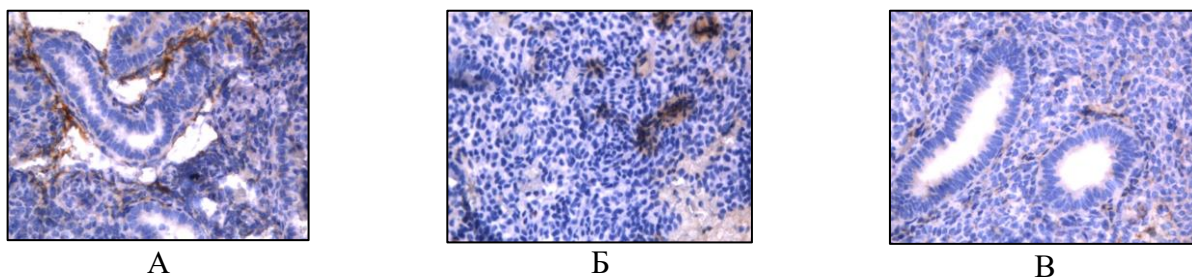


Рисунок 3 – Экспрессия VEGF-A в эутопическом эндометрии пациенток до терапии (метод ИГХ: антитела к VEGF-A, докрасивание – гематоксилином, увеличение $\times 40$): А – I группа (аГнРГ), Б – II группа (антГнРГ), В – III группа (контроль)

По результатам анализа фрагментов биопатов эутопического эндометрия у пациенток с рецидивами ТБ после оперативного лечения НГЭ до начала приема препаратов, наблюдали выраженную реакцию иммуномечения NGF (3 балла) во многих фокусах диффузного характера, местами периваскулярно и перигландулярно (58,7±3,1% и 57,2±1,9%

соответственно), что свидетельствовало о выраженной тканевой иннервации эутопического эндометрия и было статистически значимо выше в сравнении с биоптатами контрольной группы ($35,3 \pm 2,1\%$, $p < 0,05$) (Рисунок 4).

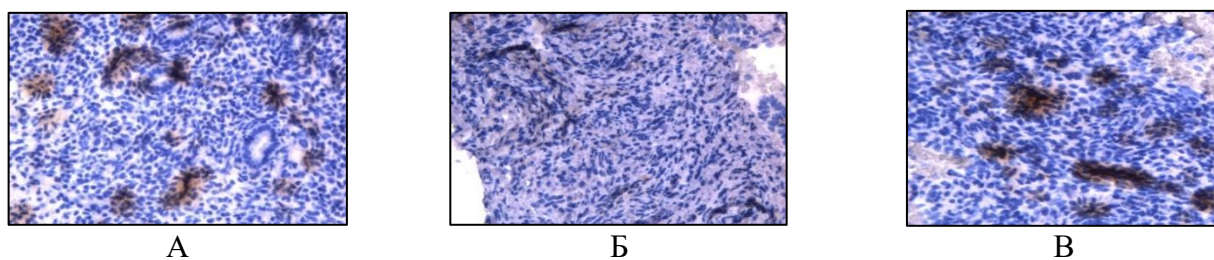


Рисунок 4 – Экспрессия NGF в эутопическом эндометрии до лечения (метод ИГХ: антитела к NGF, докрасивание – гематоксилином, увеличение $\times 40$): А – I группа (аГнРГ), Б – II группа (антГнРГ), В – III группа (контроль)

Результаты молекулярно-биологического исследования подтвердили повышенную в $\sim 1,3$ раза экспрессию генов *NGF* и *NTRK-1* у пациенток с тазовой болью при НГЭ, резистентном к хирургическому воздействию ($p < 0,05$) (Таблицы 4,5).

Интересные данные были получены в исследовании Бурлева В.А. и Ильясовой Н.А. (2017), установивших повышенную экспрессию вазоактивного интестинального пептида и VEGF-A в эутопическом эндометрии женщин с ТБ, обусловленной НГЭ.

Таблица 4 — Экспрессия генов, ответственных за нейроангиогенез, до лечения, $M \pm m$, у.е. – условные единицы

Группы	<i>BAK</i>	<i>BAX</i>	<i>BCL-2</i>	<i>VEGFR-1</i>	<i>VEGFR-2</i>	<i>NTRK-1</i>	<i>NGF</i>
Агонисты ГнРГ	$1,15 \pm 0,13$	$1,25 \pm 0,21$	$1,86 \pm 0,15$	$3,49 \pm 0,37$	$2,57 \pm 0,12$	$2,87 \pm 0,25^*$	$2,67 \pm 0,18^*$
Антагонисты ГнРГ	$1,18 \pm 0,11$	$1,21 \pm 0,13$	$1,78 \pm 0,21$	$3,51 \pm 0,36$	$2,53 \pm 0,11$	$2,78 \pm 0,25$	$2,59 \pm 0,21^*$
Контрольная группа	$1,19 \pm 0,11$	$1,31 \pm 0,12$	$1,79 \pm 0,17$	$3,56 \pm 0,42$	$2,49 \pm 0,19$	$1,56 \pm 0,21$	$1,37 \pm 0,15$

Примечание — * статистически значимые различия в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$)

Таблица 5 — Экспрессия генов, ответственных за нейроангиогенез, после лечения, $M \pm m$, у.е. – условные единицы

Группы	<i>BAK</i>	<i>BAX</i>	<i>BCL-2</i>	<i>VEGFR-1</i>	<i>VEGFR-2</i>	<i>NTRK-1</i>	<i>NGF</i>
Агонисты ГнРГ	$1,96 \pm 0,41^*$	$2,16 \pm 0,84^*$	$1,23 \pm 0,13$	$2,14 \pm 0,17^*$	$1,96 \pm 0,26^*$	$1,12 \pm 0,12^*$	$2,39 \pm 0,21^*$
Антагонисты ГнРГ	$1,07 \pm 0,05$	$1,02 \pm 0,11$	$2,23 \pm 0,29^*$	$4,32 \pm 0,56^*$	$2,86 \pm 0,19^*$	$2,17 \pm 0,22^*$	$1,25 \pm 0,15^*$
Контрольная группа	$1,19 \pm 0,11$	$1,31 \pm 0,12$	$1,79 \pm 0,17$	$3,56 \pm 0,42$	$2,49 \pm 0,19$	$1,56 \pm 0,21$	$1,37 \pm 0,15$

Примечание — * статистически значимые различия в сравнении с контролем и между группами ($p < 0,05$), у.е. – условные единицы

По результатам компьютерного морфометрического анализа у пациенток исследуемых групп выявлена умеренная ИГХ реакция к CASP3 (2 балла) в клетках железистого эпителия

эндометрия – $27,1 \pm 1,8\%$ для I-ой и $25,2 \pm 2,1\%$ для II-ой групп, что было сопоставимо с результатами группы контроля в отсутствии значимых различий ($p=0,473981$, $p>0,05$) – $26,1 \pm 2,2\%$.

Результаты исследования демонстрируют, что в основе патогенеза рецидивов ТБ после оперативного лечения НГЭ лежит активация нейрогенеза, о чем свидетельствует повышение в эутопическом эндометрии экспрессии фактора роста нервов NGF, а также генов *NGF* и *NTRK-1* ($p<0,05$). Контраверсионные данные были представлены группой исследователей *Donnez O. et al.* (2013), где отмечалось отсутствие статистической разницы между количеством нервных волокон в биоптатах эутопического эндометрия как здоровых женщин, так и при наличии НГЭ ассоциированной ТБ, однако, высокая плотность нервных волокон, по данным иммуногистохимического исследования, выявлялась в эндометриоидных гетеротопиях, особенно при инфильтративных формах эндометриоидной болезни.

Алгологический анализ пациенток I группы, до терапии аГнРГ, составил: средний балл по шкале V&B - $5,08 \pm 0,49$, по шкале NRS - $5,46 \pm 0,38$ и VRS - $5,46 \pm 0,38$ баллов; у пациенток II группы, до лечения антГнРГ - $5,46 \pm 0,54$, $5,79 \pm 0,37$ и $5,79 \pm 0,37$ соответственно, что свидетельствует о тазовой боли умеренной и выраженной интенсивности. До начала терапии по интенсивности ТБ, обусловленной НГЭ, статистических различий между пациентками исследуемых групп выявлено не было ($p>0,05$) (Таблицы 6-8).

Таблица 6 – Эффективность лечения ТБ при НГЭ, алгологическая шкала V&B (баллы)

Группы	До лечения	Во время лечения	Период после окончания лечения, мес	
			3	6
Агонисты ГнРГ	$5,08 \pm 0,49$	$0,12 \pm 0,04$	$0,40 \pm 0,10$	$1,11 \pm 0,19^*$
Антагонисты ГнРГ	$5,46 \pm 0,54$	$0,07 \pm 0,03^*$	$0,09 \pm 0,04^*$	$0,37 \pm 0,11$

Примечание — *статистически значимые различия пациенток II группы в сравнении с аналогичными данными пациенток I группы ($p<0,05$)

Таблица 7 – Эффективность лечения ТБ при НГЭ, алгологическая шкала NRS (баллы)

Группы	До лечения	Во время лечения	Период после окончания лечения, мес	
			3	6
Агонисты ГнРГ	$5,46 \pm 0,38$	$0,12 \pm 0,04$	$0,51 \pm 0,11$	$1,65 \pm 0,26^*$
Антагонисты ГнРГ	$5,79 \pm 0,37$	$0,07 \pm 0,03^*$	$0,08 \pm 0,03^*$	$0,41 \pm 0,11$

Примечание - *статистически значимые различия пациенток II группы в сравнении с аналогичными данными пациенток I группы ($p<0,05$)

Таблица 8 – Эффективность лечения ТБ при НГЭ, алгологическая шкала VRS (баллы)

Группы	До лечения	Во время лечения	Период после окончания лечения, мес	
			3	6
Агонисты ГнРГ	$1,93 \pm 0,10$	$0,12 \pm 0,04$	$0,07 \pm 0,03$	$1,05 \pm 0,16^*$
Антагонисты ГнРГ	$2,07 \pm 0,09$	$0,05 \pm 0,03^*$	$0,00 \pm 0,00$	$0,20 \pm 0,05$

Примечание - *статистически значимые различия пациенток II группы в сравнении с аналогичными данными пациенток I группы ($p<0,05$)

При алгологическом анализе в соответствии с расширенным опросником V&B через 3 месяца терапии ТБ, обусловленной НГЭ показал, что средний балл интенсивности болевых ощущений по шкале V&B у пациенток, принимавших аГнРГ, был достоверно выше, в

сравнении с аналогичными данными пациенток, получавших антГнРГ ($p < 0,05$). При этом, средний балл согласно шкале NRS для пациенток I группы (аГнРГ) был $0,12 \pm 0,04$, у пациенток II группы (антГнРГ) - $0,07 \pm 0,03$ ($p < 0,05$), а в соответствии со шкалой VRS - $0,12 \pm 0,04$ и $0,05 \pm 0,03$ баллов соответственно ($p < 0,05$).

Результаты последующих биопсий I группы пациенток, принимавших аГнРГ, свидетельствовали об изменении экспрессии VEGF-A. По данным морфометрического анализа образцов, полученных через 8 недель от начала терапии аГнРГ, положительное иммуномечение стромального компонента на антитела к VEGF-A в значительной степени было снижено ($17,9\% \pm 0,6\%$, $p < 0,05$) и демонстрировало минимальную слабую, очаговую реакцию (1 балл) в образцах 16-ой недели ($11,1\% \pm 0,4\%$, $p < 0,05$). Итоговое снижение иммунологического маркирования VEGF-A в динамике в $\sim 2,7$ раз свидетельствовало об угнетении процессов ангиогенеза в эндометрии на фоне лечения аГнРГ.

Полученные нами данные коррелируют с результатами исследования Meresman G.F. et al. (2003), демонстрирующего снижение содержания VEGF-A, определенного методом иммуноферментного анализа в клетках эутопического эндометрия, на фоне приема аГнРГ. Отрицательная динамика окрашивания на VEGF-A указывала на угнетение пролиферации эндотелия при длительном приеме аГнРГ. Полученные данные косвенно указывают на разобщение клеточных и молекулярных процессов поддержания местного гомеостаза, в том числе говорят о неполноценном восстановлении эндометрия в пролиферативную фазу с последующим нарушением трофики, морфологически проявляющемся его атрофией. Исследователи H. Weng et al. (2014) также показали, что аГнРГ оказывают выраженное ингибирующее влияние на клетки эутопического эндометрия пациенток с эндометриозом, вызывая его атрофию через регуляцию экспрессии белка *GRP78*.

Указанные изменения в гистофизиологии тканей, вероятно, являются одним из ключевых звеньев в патогенезе нежелательных и побочных эффектов, сопровождающих курс приема аГнРГ в связи с развитием лекарственной гипоестрогении, что накладывает существенные ограничения на их длительный прием в рамках терапии ТБ с учётом доказанного отрицательного воздействия на функцию эндометрия *in vivo*. H.W. Tsai et al. (2016) приводят данные, подтверждающие развитие лекарственной гипоестрогении, снижающей качество жизни пациенток, принимающих аГнРГ. Необходимо упомянуть, что из числа пациенток, получавших аГнРГ, у 100% наступила медикаментозная аменорея.

Следует отметить, что иная ИГХ-картина была отмечена в группе у пациенток, получавших антГнРГ. Иммунопозитивные элементы стромы с ИГХ-реакцией на антитела VEGF-A визуализировали во всех образцах биоптатов как на фоне лечения антГнРГ, так и по завершении его. При этом реакция во всех полученных биоптатах эндометрия, оцененная как выраженная (3 балла), обнаруживалась преимущественно в эндотелии кровеносных сосудов мелкого калибра, окружающих маточные железы с признаками неоваскулогенеза, а также в единичных пролиферирующих фибробластах. Важно отметить, что абсолютное число иммунопозитивных клеток, экспрессирующих VEGF-A, увеличивалось на фоне терапии антГнРГ, достигая $31,6 \pm 2,3$ % по результатам морфометрии биоптатов 8-ой недели и $33,4 \pm 2,6$ % - по окончании терапии антГнРГ на 16 неделе исследования ($p < 0,05$).

В ходе молекулярно-биологического анализа было установлено снижение экспрессии обоих типов рецепторов *VEGF* в эутопическом эндометрии пациенток, принимавших аГнРГ, что указывает не только на угнетение ангиогенеза на этапе воздействия самого VEGF, но и на нарушение рецепторного аппарата. Обратную картину демонстрирует оценка экспрессии тех же генов в группе пациенток, принимавших антГнРГ, которая была статистически значимо выше

($p < 0,05$), что свидетельствует о положительной динамике в трофике эндометрия на фоне применения антГнРГ (Таблицы 4, 5).

Таким образом, согласно полученным результатам, аГнРГ оказывают выраженное ингибирующее влияние на процесс неоангиогенеза в эутопическом эндометрии пациенток с рецидивами ТБ после хирургического лечения НГЭ. Их использование сопровождается уменьшением интенсивности реакции иммуномечения к антителам VEGF (в 2,6 раза; с $28,9 \pm 1,3\%$ до $11,1 \pm 0,4\%$, $p < 0,05$). На фоне терапии антГнРГ выраженного подавления неоангиогенеза не происходит, имеет место увеличение интенсивности реакции иммуномечения антител к VEGF (в 1,2 раза; с $27,8 \pm 2,2\%$ до $33,4 \pm 2,6\%$, $p < 0,05$). Необходимо отметить, что, в сравнении с аГнРГ, антГнРГ обладают противоположным эффектом на функциональное состояние эндометрия. Положительная динамика в ИГХ-реакции на VEGF на фоне и по завершении терапии антГнРГ указывает на усиление, предположительно связанного с компенсацией фармакодинамического эффекта антГнРГ в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой (ГГЯ) оси в ответ на снижение секреции ЛГ и эстрадиола. Полученные нами данные сопоставимы с результатами В. Ferrati et al. (2006), в котором изучалась экспрессия VEGF фолликулярной жидкости в режиме индукции овуляции в протоколах ВРТ у женщин с НГЭ и бесплодием.

Следующим этапом нашего исследования явилось изучение ИГХ-реакции антител к NGF. Установлено, что в группе I (аГнРГ) отмечается положительная стромальная реакция во всех образцах, полученных непосредственно на фоне и по завершении терапии рецидивов ТБ после оперативного лечения НГЭ. В ходе морфометрии выявлено, что динамика иммуномечения NGF у пациенток, принимавших аГнРГ, соотносится с таковой при ИГХ-реакции на VEGF-A и характеризуется постепенным уменьшением абсолютного числа иммунопозитивных клеток во время терапии. По результатам анализа фрагментов биоптатов эутопического эндометрия в образцах 8 и 16 недель приема пациентками аГнРГ реакция иммуномечения на антитела к NGF составила соответственно $41,1 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$) и $31,3 \pm 2,6\%$ ($p < 0,05$).

В группе пациенток с рецидивами ТБ после оперативного лечения НГЭ, принимавших антГнРГ, на фоне терапии выявлено стабильное уменьшение уровня иммунопозитивных антител к NFG ($37,2\% \pm 1,9\%$, $p < 0,05$) в сравнении с результатами, полученными до терапии ($57,2\% \pm 1,9\%$, $p < 0,05$). С учётом сохраняющегося фармакодинамического эффекта и кумуляции после окончания терапии на 16-ой неделе, данный показатель также оставался ниже контрольного, составляя $23,5 \pm 1,3\%$ ($p < 0,05$). Аналогичные результаты были получены в исследовании Tokushige N. et al. (2008), где было показано, что плотность нервных волокон в эутопическом эндометрии на фоне применения антГнРГ имеет тенденцию к уменьшению у женщин с болевым синдромом при НГЭ. Снижение экспрессии *NGF* и *NTRK1* при приёме антГнРГ свидетельствует о снижении плотности локальной иннервации ткани, что играет одну из ключевых ролей в разрешении ТБ при НГЭ, резистентном к хирургическому воздействию. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследователей (Meresman G.F. et al., 2003).

Вышеизложенное определило необходимость изучения маркеров апоптоза у пациенток изучаемой когорты. Морфометрический анализ пациенток группы I (аГнРГ) (Рисунок 5) выявил умеренную ИГХ реакцию к антителам CASP3 (2 балла) в клетках железистого эпителия эндометрия, которая к 8-ой и 16-ой неделям исследования составила $47,3 \pm 5,8\%$ и $57,7 \pm 5,4\%$ соответственно ($p < 0,05$), что свидетельствует о значительном повышении экспрессии исследуемого белка в сравнении с группой морфологического контроля ($26,1 \pm 2,2\%$, $p < 0,05$).

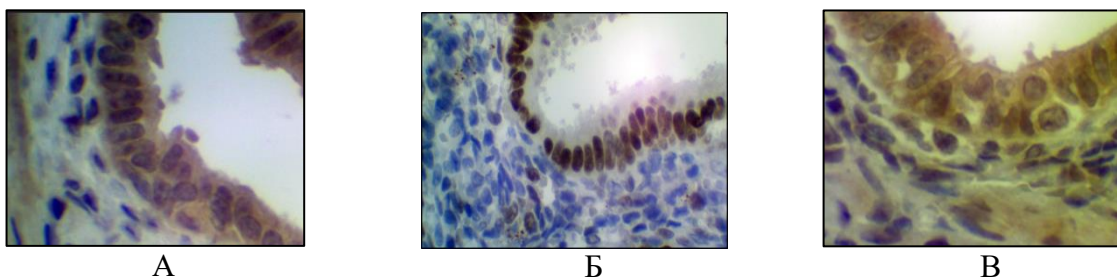


Рисунок 5 — Экспрессия CASP3 в эутопическом эндометрии (метод ИГХ: антитела к CASP3, докрашивание – гематоксилином, увеличение $\times 40$): А - I группа (аГнРГ) на фоне лечения (8 недель); Б – II (антГнРГ) на фоне лечения (8 недель), В – контроль.

Полученные данные подтверждают интенсификацию апоптоза, что также является одним из механизмов развития атрофии эндометрия при приеме аГнРГ, и совпадают с результатами исследования Meresman G.F. et al. (2003). Совершенно противоположные данные были получены во второй группе (антГнРГ), где экспрессия каспазы-3 тоже отличалась в сравнении с III контрольной группой ($26,1 \pm 2,2\%$, $p < 0,05$), но составила: до лечения – $25,2 \pm 2,1\%$ ($p < 0,05$); после терапии антГнРГ – $28,2 \pm 2,7\%$ ($p < 0,05$) и $29,2 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$) через 8 и 16 недель соответственно. Это свидетельствует о незначительном повышении проапоптотического влияния антГнРГ на клеточный состав эндометрия.

В результате настоящего исследования было установлено, что под влиянием аГнРГ происходит значимое повышение экспрессии проапоптотических генов и снижение экспрессии *BCL-2*, примерно в 1,5 раза, что подтверждает полученные ранее ИГХ-данные об изменении генетического паттерна и индукции апоптоза. Иная картина наблюдается в эутопическом эндометрии пациенток, принимавших антГнРГ, где имеет место незначительное снижение экспрессии проапоптотических генов и достоверное увеличение экспрессии антиапоптотического гена *BCL-2*, что подтверждает ранее изложенное предположение о более щадящем воздействии антГнРГ на эндометрий, в сравнении с аГнРГ.

В противовес полученным данным, исследователями Meresman G.F. et al. еще в 2003 г. не было представлено убедительных доказательств относительно различий между аГнРГ и антГнРГ в их проапоптотическом влиянии на эндометрий у женщин с НГЭ.

Проведенный анализ показал, что у пациенток I группы через 3 месяца после окончания терапии аГнРГ средний балл по шкале V&B был равен $0,40 \pm 0,10$, по шкале NRS – $0,51 \pm 0,11$, что достоверно превышало алгологический профиль женщин II группы (антГнРГ): $0,09 \pm 0,04$ ($p < 0,05$) по шкале V&B и $0,08 \pm 0,03$ ($p < 0,05$) баллов по шкале NRS соответственно. При этом алгологический профиль пациенток изучаемых групп, в соответствии со шкалой VRS, не имел достоверных различий ($p > 0,05$). Через 6 месяцев после отмены терапии ТБ при НГЭ, резистентном к хирургическому воздействию, средние показатели алгологических опросников V&B, NRS, VRS для пациенток I группы, принимавших аГнРГ, составили $1,11 \pm 0,19$, $1,65 \pm 0,26$ и $1,65 \pm 0,26$ баллов соответственно; для женщин II группы, получавших антГнРГ – $0,37 \pm 0,11$, $0,41 \pm 0,11$ и $0,41 \pm 0,11$ баллов соответственно. Средний балл в соответствии с алгологическими опросниками V&B, NRS, VRS был достоверно выше у пациенток I группы, завершивших прием аГнРГ ($p < 0,05$).

На следующем этапе исследования анализировали данные алгологических опросников через 12 месяцев после завершения медикаментозной терапии у пациенток исследуемых групп. У женщин I группы через 12 месяцев после окончания терапии аГнРГ средний балл по шкале V&B составил $2,56 \pm 0,34$, по шкале NRS – $4,07 \pm 0,49$ и по шкале VRS – $1,43 \pm 0,16$ баллов. Для

пациенток II группы, завершивших прием антГнРГ, аналогичные данные распределились следующим образом: $1,85 \pm 0,29$, $2,03 \pm 0,31$ и $0,76 \pm 0,11$ баллов по шкалам B&B, NRS, VRS соответственно. Показатели алгологических шкал NRS и VRS у женщин, получавших аГнРГ, были достоверно выше ($p < 0,05$ для обоих показателей), в сравнении с группой пациенток, окончивших терапию антГнРГ (Таблицы 6-8).

У пациенток, получавших аГнРГ, значимо чаще возникали: сухость во влагалище (ОШ=4,24; 95% ДИ:1,66-10,82), аменорея (ОШ=5,91; 95% ДИ:2,68-12,95), обильное потоотделение (ОШ=5,84; 95% ДИ:2,63-12,94), усталость (ОШ=5,38; 95% ДИ:2,39-12,11), депрессии (ОШ=5,69; 95% ДИ:2,65-12,25), нарушения сна (ОШ=23,39; 95% ДИ:8,96-61,08), головная боль (ОШ=4,16; 95% ДИ:1,81-9,58), приливы жара (ОШ=5,38; 95% ДИ:2,02-14,37), снижение либидо (ОШ=4,21; 95% ДИ:1,87-9,47), эмоциональная лабильность (ОШ=20,04; 95% ДИ:5,7-70,41), набор веса (ОШ=14,49; 95% ДИ:1,82-115,09). Таким образом, частота побочных эффектов на фоне приема аГнРГ оказалась статистически значимо выше в сравнении с женщинами, леченными антГнРГ ($p < 0,05$).

Частота рецидивов болевого синдрома в течение последующего года наблюдения оказалась в 1,7 раза ниже у пациенток, принимавших антГнРГ, в сравнении с леченными аГнРГ (соответственно 4,6% против 7,7%, $p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги проведенного исследования, можно заключить, что в патогенезе тазовой боли у женщин, не получавших медикаментозную терапию после хирургического лечения НГЭ, ведущую роль играет активация механизмов нейрогенеза в эутопическом эндометрии. Результаты исследования показали, что агонисты ГнРГ оказывают выраженное ингибирующее влияние на нейрогенез и неоангиогенез, что сопровождается развитием атрофии эутопического эндометрия и аменореей. По сравнению с агонистами ГнРГ, влияние антагонистов ГнРГ на торможение процессов нейрогенеза более выражено, за счет преимущественного ингибирующего воздействия на фактор роста нервов, а не на его рецептор, а воздействие на апоптоз опосредовано преимущественной активацией механизмов антиапоптоза. Антагонисты ГнРГ более эффективны в коррекции рецидива тазовой боли у пациенток, не получавших медикаментозную терапию после этапа хирургического лечения наружного генитального эндометриоза, в сравнении с агонистами ГнРГ. Отсутствие при этом торможения механизмов неоангиогенеза не только не препятствует реализации их терапевтического эффекта в отношении болевого синдрома, но позволяет сохранить менструальную функцию практически у половины пациенток изучаемой когорты. Полученные результаты перспективны в отношении возможного использования антагонистов ГнРГ у пациенток с болевой формой эндометриоза, в том числе с точки зрения персонализации тактики их ведения.

Выполненное исследование позволяет сделать следующие **выводы**:

1. Факторами риска рецидива тазовой боли у пациенток с наружным генитальным эндометриозом после оперативного лечения являются наличие расстройств менструации (ОШ=6,0; 95% ДИ:1,4- 2,5), соматических заболеваний (ОШ=5,84; 95% ДИ:2,5-13,9), гиперплазии эндометрия (ОШ=5,59; 95% ДИ:0,7-43,3), миомы матки (ОШ=4,7; 95% ДИ:0,6-36,3), доброкачественных опухолей яичника (ОШ=3,72; 95% ДИ:1,1-12,9), ВЗОМТ (ОШ=3,5; 95% ДИ:0,4-27,7), самопроизвольных абортов (ОШ=2,93; 95% ДИ:1,1-7,6), а также индекс массы тела менее 19 (ОШ=1,89; 95% ДИ:0,8-4,2).

2. В основе патогенеза болевого синдрома у пациенток с рецидивами тазовой боли, не получавших медикаментозную терапию после хирургического лечения наружного генитального

эндометриоза, лежит активация процессов нейрогенеза. На это указывает повышение в 1,6 раза экспрессии фактора роста нервов NGF ($57,9 \pm 2,5$ против $35,3 \pm 2,1\%$ у пациенток с безболевым формой, $p < 0,05$) и повышение в 1,8 раза экспрессии гена его рецептора *NTRK1* (соответственно $2,78 \pm 0,25$ против $1,56 \pm 0,21$ у.е., $p < 0,05$). Показатели активности неоангиогенеза не имеют различий в сравнении с безболевым формой (экспрессия VEGF-A - $28,4 \pm 1,8$ против $29,5 \pm 0,8\%$, $p > 0,05$).

3. Прием аГнРГ сопровождается уменьшением выраженности реакции иммуномечения к антителам VEGF в сравнении с исходными значениями (в 2,6 раза; с $28,9 \pm 1,3\%$ до $11,1 \pm 0,4\%$, $p < 0,05$), а также снижением экспрессии генов его рецепторов *VEGFR-1* (в 1,6 раза; с $3,49 \pm 0,37$ до $2,14 \pm 0,17$ у.е., $p < 0,05$) и *VEGFR-2* (в 2,7 раза; с $2,57 \pm 0,12$ до $1,96 \pm 0,26$ у.е., $p < 0,05$) на фоне выраженной атрофии эндометрия (высота эпителия $19,1 \pm 1,2$, диаметр желез $-112,3 \pm 3,7$ μm против соответственно $13,1 \pm 1,7$ и $91,3 \pm 3,5$ μm в контрольной группе, $p < 0,05$) и закономерной аменореи у 100% пациенток.

На фоне терапии антГнРГ подавления неоангиогенеза не происходит, напротив, имеет место увеличение интенсивности реакции иммуномечения антител к VEGF (в 1,2 раза; с $27,8 \pm 2,2\%$ до $33,4 \pm 2,6\%$, $p < 0,05$) и экспрессии генов его рецепторов *VEGFR-1* (в 1,2 раза; с $3,51 \pm 0,36$ до $4,32 \pm 0,56$ у.е., $p < 0,05$) и *VEGFR-2* (в 1,1 раза; с $2,53 \pm 0,11$ до $2,86 \pm 0,19$ у.е., $p < 0,05$) при сохранении менструаций у 47% пациенток на фоне незначительной атрофии эндометрия (высота эпителия $19,4 \pm 1,5$, диаметр желез - $119,4 \pm 3,4$ μm против соответственно $18,3 \pm 2,6$, $118,3 \pm 14,2$ μm в контрольной группе, $p < 0,05$).

4. На фоне терапии антГнРГ имеет место значимое снижение интенсивности реакции ИГХ-маркирования антител к NGF (в 1,8 раза; с $58,7 \pm 3,1$ до $31,3 \pm 2,6\%$, $p < 0,05$) экспрессии гена *NGF* (в 1,1 раза; с $2,67 \pm 0,18$ до $2,39 \pm 0,21$ у.е., $p < 0,05$) и экспрессии гена его рецептора *NTRK1* (в 2,5 раза; с $2,78 \pm 0,25$ до $1,12 \pm 0,12$ у.е., $p < 0,05$). На фоне терапии антГнРГ имеет место аналогичная динамика - интенсивность реакции ИГХ-маркирования антител к NGF снижается в 2,4 раза (с $57,2 \pm 1,9$ до $23,5 \pm 1,3\%$, $p < 0,05$), экспрессия гена *NGF* - в 2,1 раза (с $2,59 \pm 0,21$ до $1,25 \pm 0,15$ у.е., $p < 0,05$), и экспрессия гена его рецептора *NTRK1* - в 1,3 раза (с $2,78 \pm 0,25$ до $2,17 \pm 0,22$ у.е., $p < 0,05$).

Однако влияние антГнРГ на торможение процессов нейрогенеза, в отличие от аГнРГ, реализуется за счет преимущественного воздействия на сам фактор роста нервов, а не на его рецептор (интенсивность реакции ИГХ-маркирования антител к NGF - $23,5 \pm 1,3\%$ против $31,3 \pm 2,6\%$, $p < 0,05$; экспрессия гена *NGF* - $1,25 \pm 0,15$ у.е. против $2,39 \pm 0,21$ у.е., $p < 0,05$); экспрессия гена рецептора *NTRK1* - $2,17 \pm 0,22$ против $1,12 \pm 0,12$ у.е., $p < 0,05$).

5. На фоне терапии антГнРГ значимо возрастает интенсивность реакции ИГХ-маркирования антител к CASP-3 (в 2,1 раза; с $27,1 \pm 1,8$ до $57,7 \pm 5,4\%$, $p < 0,05$), а также экспрессия проапоптотических генов *BAK* (с $1,15 \pm 0,13$ до $1,96 \pm 0,41$ у.е., $p < 0,05$) и *BAX* (с $1,25 \pm 0,21$ до $2,16 \pm 0,84$ у.е., $p < 0,05$), при снижении экспрессии антиапоптотического гена *BCL-2* (с $1,86 \pm 0,15$ до $1,23 \pm 0,13$ у.е., $p < 0,05$). Терапия антГнРГ сопровождается менее выраженным увеличением ИГХ-маркирования антител к CASP3 (в 1,2 раза; с $25,2 \pm 2,1$ до $29,2 \pm 1,1\%$, $p < 0,05$). Влияние антГнРГ на апоптоз опосредовано преимущественной активацией механизмов антиапоптоза (повышение экспрессии гена *BCL-2* в 1,3 раза; с $1,78 \pm 0,21$ до $2,23 \pm 0,29$ у.е., $p < 0,05$), экспрессия проапоптотических генов не изменяется (*BAK* - с $1,18 \pm 0,11$ до $1,07 \pm 0,05$ у.е., $p > 0,05$; *BAX* - с $1,21 \pm 0,13$ до $1,02 \pm 0,11$ у.е., $p > 0,05$).

6. АнтГнРГ более эффективны в отношении коррекции рецидива тазовой боли у пациенток изучаемой когорты в сравнении с аГнРГ. Их использование сопровождается снижением болевого синдрома по шкале V&B в 4,4 раза (с $5,46 \pm 0,54$ до $0,09 \pm 0,04$; у леченных

аГнРГ - соответственно $5,08 \pm 0,49$ и $0,40 \pm 0,10$, $p < 0,05$). Частота рецидивов тазовой боли в течение года последующего наблюдения у пациенток, принимавших антГнРГ, в 1,7 раза ниже в сравнении с лечеными аГнРГ (соответственно 4,6% против 7,7%, $p < 0,05$).

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

1. Для объективизации тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом, резистентным к хирургическому лечению и контролю эффективности терапии, необходимо использовать алгоритмические опросники V&B, NRS и VRS.

2. При рецидивах тазовой боли после оперативного лечения наружного генитального эндометриоза, более целесообразно использовать антГнРГ.

3. АнтГнРГ следует рассматривать как терапию выбора у пациенток с рецидивами тазовой боли после оперативного лечения наружного генитального эндометриоза, планирующих в дальнейшем реализовать свою репродуктивную функцию.

Перспективы дальнейшей разработки темы определены необходимостью расширения представлений о патогенезе тазовой боли при других формах эндометриоза, в том числе резистентных к хирургическому воздействию. Представляют интерес возможные исследования, посвященные применению антГнРГ у пациенток с тазовой болью в сочетании с бесплодием при наружном генитальном эндометриозе.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Токаева, Э.С. Качество жизни пациенток с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью / Э.С. Токаева, М.Р. Оразов, Л.К. Барсегян // Московский хирургический журнал. – 2016. – Т. 51, № 5. – С.19-21.

2. Барсегян, Л.К. Предикторы возникновения нарушения костного метаболизма у женщин с тазовой болью, обусловленной эндометриозом / Л.К. Барсегян, М.Р. Оразов, Э.С. Токаева // Московский хирургический журнал. – 2016. – Т. 51, № 5. – С. 13-15.

3. Нарушение обмена гистамина в патогенезе хронической тазовой боли у пациенток с наружным генитальным эндометриозом / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Э.С. Токаева [и соавт.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2016. – Т.61, №2. – С. 56-60.

4. Токаева, Э.С. Особенности коморбидного статуса у пациенток с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью / Э.С. Токаева, М.Р. Оразов, Л.К. Барсегян // Хирургическая практика. – 2016. - №3. – С.24-26.

5. Барсегян, Л.К. Факторы риска при эндометриоз-ассоциированной тазовой боли / Л.К. Барсегян, М.Р. Оразов, Э.С. Токаева // Хирургическая практика. – 2016. - №3. - С. 32-34.

6. Бесплодие и эндометриоз: учебное пособие / В.Е. Радзинский и соавт. – М.; РУДН, 2018. – 101 с.

7. Эффективность лечения тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Э.С. Токаева [и соавт.] // Трудный пациент. – 2017. – Т. 15, №8-9. – С. 24-27.

8. Оценка болевого синдрома пациенток с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью, обусловленной наружным генитальным эндометриозом / М.Р. Оразов, Е.Н. Носенко, М.Б. Хамошина, Э.С. Токаева [и соавт.] // Акушерство, гинекология и репродукция. -2017. – Т. 11, №2. – С. 69-73.

9. Сексуальная функция женщин с эндометриозом. «Когда любовь причиняет боль»: систематический обзор влияния хирургического и медикаментозных методов лечения эндометриоза на сексуальную функцию женщин / М.Р. Оразов, Е.Н. Носенко, Л.В. Покуль,

Э.С. Токаева [и соавт.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2017. - №3. – С. 133-143.

10. Нарушение обмена нейромедиаторов при эндометриоз-ассоциированной тазовой боли / М.Р. Оразов, А.О. Духин, А.А. Оразмурадов, Э.С. Токаева [и соавт.] // Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению. II Национальный конгресс : сборник тезисов. – 2017. – С. 74.

11. Токаева, Э.С. Структура экстрагенитальных заболеваний у женщин с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью / Э.С. Токаева, М.Р. Оразов, Л.К. Барсегян // XI Международный конгресс по репродуктивной медицине : сборник тезисов. – 2017. – С.76-77.

12. Токаева, Э.С. Психоэмоциональный статус пациенток с тазовой болью, обусловленной эндометриозом / Э.С. Токаева, М.Р. Оразов, Л.К. Барсегян // XI Международный конгресс по репродуктивной медицине : сборник тезисов. – 2017. – С. 130-132.

13. Барсегян, Л.К. Маркеры нарушения костного метаболизма у пациенток с тазовой болью, ассоциированной с эндометриозом (тезисы) / Л.К. Барсегян, М.Р. Оразов, Э.С. Токаева // XI Международный конгресс по репродуктивной медицине. – 2017. – С. 22-23.

14. Барсегян, Л.К. Причинно-следственные детерминанты развития эндометриоз-ассоциированной тазовой боли / Л.К. Барсегян, М.Р. Оразов, Э.С. Токаева // XI Международный конгресс по репродуктивной медицине : сборник тезисов. – 2017. – С. 25-26.

15. Предикативные агенты, определяющие развитие тазовой боли, обусловленной эндометриозом / Э.С. Токаева, Л.К. Барсегян, А.В. Минаева, Д.С. Новгинов // X Общероссийский семинар «Репродуктивный потенциал России: версии и контраргументы» : сборник тезисов. – 2017. – С. 60-61.

16. Токаева, Э.С. Взаимосвязь между эндометриоз-индуцированной тазовой болью и некоторыми мультифакториальными заболеваниями / Э.С. Токаева, М.Р. Оразов, Л.К. Барсегян // XXIII Всероссийский конгресс с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» : сборник тезисов. – 2017. – С. 71-72.

17. Токаева, Э.С. Иннервационный аппарат матки при тазовой боли, обусловленной аденомиозом / Э.С. Токаева, М.Р. Оразов, Л.К. Барсегян // Материалы XVIII Всероссийского научно-образовательного форума Мать и Дитя : сборник тезисов. – 2017. – С. 155-156.

18. Токаева, Э.С. Роль ноциогенов в патогенезе тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом / Э.С. Токаева, М.Р. Оразов, Л.К. Барсегян // Материалы XVIII Всероссийского научно-образовательного форума Мать и Дитя : сборник тезисов. – 2017. – С. 156-157.

19. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона в терапии тазовой боли, ассоциированной аденомиозом / Ю.С. Читанова [и соавт.] // Московский хирургический журнал. – 2018. – Т.4, №62. – С. 59-63.

20. Нейрогенез – ключевое звено патогенеза тазовой боли, обусловленной аденомиозом / М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, Э.С. Токаева [и соавт.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2018. – Т. 62, №1. – С. 59 – 64.

21. Gonadotropin-releasing hormone agonists and antagonists: influence on neuroangiogenesis and apoptosis in eutopic endometrium in a therapy for recurring endometriosis genitalis externa – associated pelvic pain in patients / M.R. Orazov [et al.] // Bulletin of national academy of sciences of the republic of Kazakhstan. - 2018. – Vol.6, №376. – P.19-33.

22. Combination therapeutic options in the treatment of the luteal phase deficiency / M.R. Orazov, V.E. Radzinskiy, E.N. Nosenko, E.S. Tokaeva [et al.] // Gynecological Endocrinology. – 2018. – Vol. 33. - № Sup 1. – p. 1-4.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТАЗОВОЙ БОЛИ ПРИ НАРУЖНОМ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ, РЕЗИСТЕНТНОМ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ

Токаева Эльвира Сериковна
(Россия)

В диссертационной работе разработана новая научная идея, существенно дополняющая концепцию патогенеза тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе. Расширены представления об этиологии и патогенезе тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом. Выявлены факторы риска рецидива тазовой боли после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза. Получены приоритетные данные о роли генов, ответственных за локальную чувствительность (*NGF*, *NTKRI*) в эутопическом эндометрии, реализующую формирование болевого синдрома после хирургического лечения наружного генитального эндометриоза. Подтверждено отсутствие различий в показателях активности неоангиогенеза в эутопическом эндометрии у пациенток с безболевым формой наружного генитального эндометриоза. Установлены различия в состоянии сенсорного иннервационного аппарата эутопического эндометрия в плотности локальных нервных волокон и передаче сигнала с помощью тирозинкиназных рецепторов TrkA, при болевой и безболевым формам заболевания. Получены приоритетные данные об эффективности анТГнРГ в терапии тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе, резистентном к хирургическому воздействию.

EFFICIENCY OF TREATMENT OF PELVIC PAIN WITH EXTERNAL GENITAL ENDOMETRIOSIS RESISTANT TO SURGICAL EXPOSURE

Tokaeva Elvira Serikovna
(Russia)

In the thesis, a new scientific idea has been developed, substantially complementing the concept of the pathogenesis of pelvic pain in external genital endometriosis. Expanded ideas about the etiology and pathogenesis of pelvic pain caused by external genital endometriosis. Risk factors for pelvic pain recurrence after surgical treatment of external genital endometriosis were identified. Priority data were obtained on the role of genes responsible for local sensitivity (*NGF*, *NTKRI*) in eutopic endometrium, which implements the formation of pain syndrome after surgical treatment of external genital endometriosis. The absence of differences in the indices of neoangiogenesis activity in the eutopic endometrium in patients with a painless form of external genital endometriosis was confirmed. The differences in the state of the sensory innervation apparatus of the eutopic endometrium in the density of local nerve fibers and signal transduction using tyrosine kinase receptors TrkA, with pain and painless forms of the disease were established. Priority data were obtained on the effectiveness of antHnRH in the treatment of pelvic pain with external genital endometriosis resistant to surgical treatment.