

Эффективность комплексной терапии тазовой боли, ассоциированной с аденомиозом

М.Р.Оразов, В.Е.Радзинский, М.Б.Хамошина,
А.О.Духин, Л.Р.Токтар, Р.Е.Орехов,
Ю.С.Читанова
РУДН, Москва

Одной из актуальных проблем современной гинекологии является тазовая боль, которая остается самым распространенным болевым синдромом и является причиной 20–40% всех обращений к гинекологу и около 3,8% всех первичных обращений за медицинской помощью. Генитальный эндометриоз диагностируется у 20% женщин, среди которых аденомиоз, осложненный синдромом тазовой боли регистрируется у 70% пациенток. *Цель исследования:* повысить эффективность лечения тазовой боли, ассоциированной с аденомиозом. *Материал и методы.* Проспективное сравнительное двойное слепое исследование было проведено на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Российского университета дружбы народов. В исследование были включены 92 (n=92) пациентки репродуктивного возраста с тазовой болью различной интенсивности, обусловленной аденомиозом, верифицированным на основании сонографического и магнитно-резонансно томографического исследования. Пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от выраженности интенсивности болевого синдрома, I группа (n=28) представляла пациенток со слабой интенсивностью болевого синдрома (1–3 балла), II (n=33) и III (n=31) группы – умеренная (3–5 баллов) и тяжелая интенсивность (6–8 баллов) тазовой боли, соответственно. Пациентки всех трех групп дополнительно двойным слепым методом были разделены на две подгруппы. Подгруппа А (n=46), в которой было назначено медикаментозное лечение в режиме монотерапии: диеногест 2 мг 1 раз в день, длительность лечения 6 мес., и подгруппа В (n=46), в которой пациенткам было назначено медикаментозное лечение в режиме комбинированной терапии: диеногест 2 мг 1 раз в день в течение 6 мес. плюс вагинально по 1 суппозиторию 3000 МЕ бовгиалуруонидаза азоксимер (торговое название препарата Лонгидаза®) через 2 дня – 10 введений, далее поддерживающая терапия – по 1 суппозиторию 1 раз в 7 дней в течение 4 мес. У всех пациенток до и после лечения определяли уровни цитокинов в периферической крови на 5–7-й день менструального цикла: интерлейкина-1β (IL-1β), интерферона-γ (IFN-γ), фактора некроза опухоли-α (TNF-α), IL-4, IL-6, IL-10 с помощью метода проточной цитофлуориметрии с использованием тест-систем BD Cytometric Bead Array (BD, США) и проточного цитофлуорометра FACStrack (BD, США). *Результаты исследования.* Через 3 мес. после начала лечения болевой синдром в I группе сохранился только у 3 (10,7%), во II – у 7 (21,87%), а в III – у 9 (28,12%) пациенток, принимавших терапию. Че-

рез 6 мес. лечения болевой синдром сохранился у 2 (7,14%), 4 (12,1%) и 5 (16,1%) пациенток в I, II и III группах, соответственно. Через 12 мес. после лечения болевой синдром сохранился у 2 (7,14%), 3 (9 %) и 4 (12,9%) пациенток в I, II и III группах, соответственно. Можно отметить, что даже в случае выраженной интенсивности болевого синдрома до начала лечения в III группе пациентов, через 12 мес. в случае сохранения болевого синдрома он трансформировался в слабую интенсивность. Уровень качества жизни пациенток улучшался уже через 3 мес. после начала лечения с уверенной тенденцией на улучшение до конца года. Уровень качества жизни и состояние здоровья по сравнению с предыдущим годом были значительно лучше во всех группах пациенток. После окончания лечения у всех женщин произошли позитивные сдвиги в цитокиновом статусе. Установлены статистически значимые ($p < 0,05$) различия в изменениях цитокинового статуса пациенток в подгруппе комплексного лечения с препаратами протеолитических ферментов в сравнении с монотерапией. У женщин подгрупп монотерапии и комбинированной терапии произошли позитивные сдвиги в цитокиновом статусе, статистически значимо снизились сывороточные уровни INF-γ, соответственно, в 1,47 и 1,74 раза, TNF-α – в 1,72 и 1,56, IL-4 – в 1,66 и 2,1, IL-6 – в 1,81 и 2,2 на фоне повышения концентраций IL-1β в 1,18 и 1,30 раза и IL-10 – в 1,27 и 1,33. Статистически значимые улучшения в показателях купирования выраженности болевого синдрома и качества жизни в результате лечения в подгруппе комбинированной терапии (B, n=46) препаратами диеногестом и протеолитическими ферментами превышали те же результаты в подгруппе монотерапии (A, n=46) в 1,41–1,72 раза ($p < 0,05$). *Вывод.* Патогенетически обоснованным лечением тазовой боли, ассоциированной с аденомиозом следует считать применение комбинированной терапии диеногестом и протеолитическими ферментами, обладающими способностью тормозить процессы нейрогенеза в миометрии, снижать концентрацию провоспалительных цитокинов и способствующими быстрому и продолжительному снижению выраженности болевого синдрома и общему улучшению качества жизни.

Ключевые слова: аденомиоз, тазовая боль, диеногест, бовгиалуруонидаза азоксимер.

Effectiveness of Complex Therapy of Pelvic Pain Associated with Adenomyosis

M.R.Orazov, V.E.Radzinskiy, M.B.Khamoshina,
A.O.Dukhin, L.R.Toktar, R.E.Orekhov,
Yu.S.Chitanava
RUDN University, Moscow

One of the pressing problems of modern gynecology is pelvic pain, which remains the most common pain syndrome and is the cause of 20–40% of all visits to the gynecologist and about 3.8% of all primary requests for medical care. Genital endometriosis is diagnosed in 20% of women, among whom adenomyosis complicated by pelvic pain syndrome was registered in 70% of patients. *The objective* of the study is to increase the effectiveness of treatment of pelvic pain associated with adenomyosis.

Material and methods. A prospective comparative double-blind study was conducted at the clinical bases of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of perinatology at the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). The study included 92 (n=92) patients of reproductive age with pelvic pain of varying intensity due to adenomyosis, verified by sonographic and magnetic resonance imaging criteria. Patients were divided into 3 groups depending on the severity of pain syndrome intensity, group I (n=28) consisted of patients with low intensity of pain syndrome (score 1–3), group II (n=33) and group III (n=31) consisted of patients with moderate (score 3–5) and severe (score 6–8) pelvic pain intensity, respectively. Patients of all three groups were additionally double blindly divided into two subgroups. Monotherapy was used to treat patients of subgroup A (n=46): dienogest 2 mg 1 time per day, treatment duration 6 months; patients of subgroup B (n=46) received combination therapy: dienogest 2 mg 1 time per day for 6 months, plus vaginally 1 suppository 3000 ME bovgialuronidase azoximer (trade name Longidaza) every 2 days – 10 times, then maintenance therapy – 1 suppository once every 7 days for 4 months. The levels of cytokines in the peripheral blood in all patients were determined on the 5-7th day of the menstrual cycle before and after treatment: interleukin-1 β (IL-1 β), interferon- γ (IFN- γ), tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-4, IL-6, IL-10 by flow cytometry using BD Cytometric Bead Array test systems (BD, USA) and FACStrack flow cytometer (BD, USA). **Results.** 3 months after the start of treatment, pain persisted only in 3 patients (10.7%) in group I, in 7 patients (21.87%) in group II, and in 9 patients (28.12%) in group III. After 6 months of treatment, the pain syndrome persisted in 2 (7.14%), 4 (12.1%), and 5 (16.1%) patients in groups I, II, and III, respectively. In 12 months after the treatment, the pain syndrome persisted in 2 (7.14%), 3 (9%), and 4 (12.9%) patients in groups I, II, and III, respectively. It can be noted that even in the case of high intensity pain syndrome observed in patients of group III before treatment, after 12 months, even if the pain syndrome persisted, it had low intensity. Patients' quality of life level improved in 3 months after the start of treatment with a strong tendency to improve before the end of the year. The quality of life level and the state of health compared with the previous year were significantly better in all groups of patients. All women experienced positive changes in the cytokine status after the end of treatment. Statistically significant differences ($p < 0.05$) were found in changes in the cytokine status of patients of the complex treatment subgroup with the use of proteolytic enzymes in comparison with monotherapy subgroup. Positive shifts occurred in the cytokine status in women of both the monotherapy and combination therapy subgroups, serum INF- γ levels decreased significantly, by 1.47 and 1.74 times, respectively, TNF- α by 1.72 and 1.56 times, IL-4 by 1.66 and 2.1 times, IL-6 by 1.81 and 2.2 times against the background of an increase in IL-1 β concentrations by 1.18 and 1.30 times and IL-10 by 1.27 and 1.33 times. The statistically significant improvements in pain relief and quality of life as a result of treatment in the combination therapy subgroup (B, n=46) with dienogest drugs and proteolytic enzymes exceeded the same results in the monotherapy subgroup (A, n=46) by 1.41–1.72 times ($p < 0.05$). **Conclusion.** The use of combined therapy with dienogest and proteolytic enzymes should be considered pathogenetically substantiated in treatment of pelvic pain associated with adenomyosis as it has the ability to inhibit neurogenesis in the myometrium, reduce the concentration of pro-inflammatory cytokines, and contribute to

a rapid and long-term decrease in the severity of pain leading to improvement in the quality of life.

Keywords: adenomyosis, pelvic pain, dienogest, bovgialuronidase azoximer.

Автор книги “Спросите меня о моей матке” (Ask Me About My Uterus) Эбби Норман (2018 г.) в течение долгих лет страдала от хронических тазовых болей. Много лет женщине не могли поставить диагноз эндометриоз из-за того, что врачи не придавали значения жалобам женщины на боль во время менструации, считая изложенные жалобы физиологическим явлением. И даже когда в медицинском учреждении начинают воспринимать проблему серьезно, найти ее решение оказывается не так просто.

В действительности, хроническая тазовая боль (ХТБ) остается самым распространенным болевым синдромом и является причиной 20–40% всех обращений к гинекологу и около 3,8% всех первичных обращений за медицинской помощью. Ежегодные расходы на лечение в Великобритании оцениваются в 158 млн фунтов стерлингов, а дополнительные косвенные расходы – 24 млн фунтов стерлингов [1]. В США по оценкам разных авторов, хроническая тазовая боль имеет прямые и косвенные затраты более 3 млрд долларов в год [2]. Однако считается, что эти цифры не полностью отражают масштаб проблемы, так как, по оценкам, только около трети женщин с ХТБ обращаются за медицинской помощью [1]. Также стоит отметить, что ХТБ в 70% случаев регистрируется именно у женщин [3].

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (International Association of Study of Pain – IASP), ХТБ представляет собой самостоятельное заболевание, которое проявляется постоянными болями в нижних отделах живота и пояснице в течение 6 и более месяцев [4].

Имеются задокументированные доказательства того, что в дополнение к физическим симптомам ХТБ, пациенты также испытывают негативные психологические, поведенческие, когнитивные и сексуальные последствия [5]. Страдания, связанные непосредственно с постоянной, длительной болью, а также их эмоциональные последствия могут быть изнурительными и оказывать ощутимое воздействие на качество жизни человека. Не удивительно, что женщины с ХТБ часто сообщают о депрессии, тревоге и сниженной сексуальной функции [6].

Одной из основных гинекологических причин тазовой боли является генитальный эндометриоз. Тазовая боль, ассоциированная с эндометриозом, встречается у 26–80% пациенток гинекологических стационаров [7, 8] и наиболее часто регистрируется у женщин с аденомиозом, удельная частота которого достигает 53–80% в структуре эндометриоза.

По данным М.Р.Орлова [9], в структуре гинекологических заболеваний, сопровождающихся тазовой болью, генитальный эндометриоз диагностировался у 20,2% женщин, среди которых аденомиоз, осложненный синдромом тазовой боли, регистрировался у 68,0% пациенток.

Существует множество теорий патогенеза болевого синдрома при аденомиозе. Различные авторы отмечают ноцицептивные, воспалительные и нейропатические механизмы формирования боли [10], отдельно выделяя психогенную боль, смешанную и идиопатическую [11].

Реализацию ноцицептивного механизма формирования боли у пациенток с эндометриозом можно объяснить увеличением плотности нервных волокон

Подгруппа	Выраженность болевого синдрома по ВАШ, баллы			
	до лечения	через 3 мес.	через 6 мес.	через 12 мес.
IA	3,2±0,2	1,9±0,2*	0,4±0,2*	0,4±0,2*
IIA	5,5±0,6	3,3±0,1*	2,1±0,3*	1,1±0,2*
IIIA	8,3±0,2	6,45±0,2*	3,2±0,2*	2,0±0,2*
IV	3,1±0,2	1,3±0,2*•	0,3±0,2*•	0,3±0,2*
IIV	5,6±0,5	2,2±0,2*•	1,5±0,2*•	0,7±0,2*•
IIIV	8,2±0,3	4,3±0,2*•	2,3±0,2*•	1,2±0,2*•

Примечание. *Статистически достоверная разница с исходными данными до лечения, $p < 0,05$; • статистически достоверная разница с данными того же временного периода другой группы, $p < 0,05$.

Рис. 1. Динамика болевого синдрома на фоне лечения у женщин с ТБ

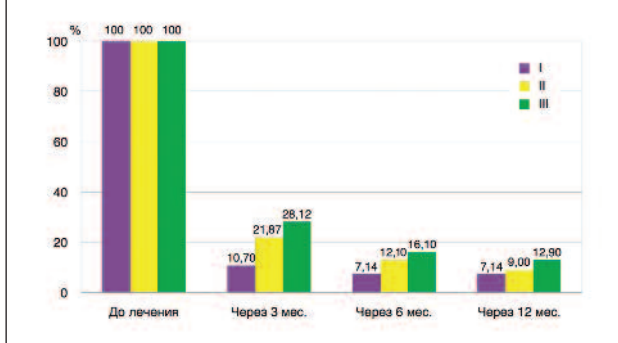
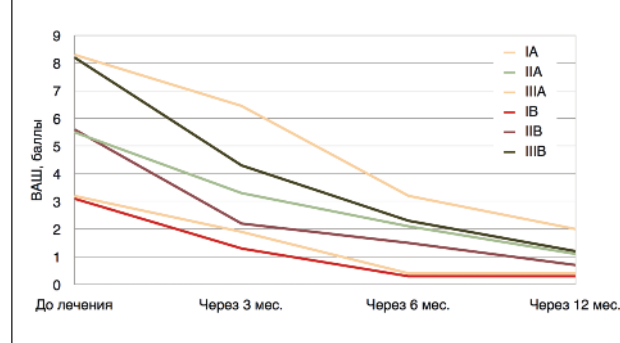


Рис. 2. Динамика выраженности тазовой боли.



в ткани, прилегающей к эндометриоидным очагам, притом, как было показано в исследовании E.J. Millеги соавт. [12], большинство из этих волокон демиелинизированы.

Также, по данным М.Р.Оразова [13], в основе нейрогенеза тазовой боли, обусловленной аденомиозом, лежит увеличение экспрессии белков нейрофиламентов вокруг эндометриоидных гетеротопий, что приводит к расширению иннервационного поля и является ключевым триггером болевой перцепции [13].

Согласно исследованиям М.Р.Оразова и соавт. [14], патогенетически обоснованным механизмом тазовой боли у женщин с диффузным аденомиозом также является изменение рецепторной чувствительности тканей миометрия к действию окситоцина и вазпрессина, что может проявляться спонтанными дисперистальтическими сокращениями миометрия спазматического характера.

Множественные исследования показали значимое отрицательное влияние эндометриоза на качество жизни женщин, их психологическое функционирование и социальные взаимодействия, что во многом связано с длительным воздействием и частым рецидивированием болевого синдрома. Помимо боли, пациентки с эндометриозом часто предъявляют жалобы на слабость, повышенную утомляемость и подавленное настроение.

Метаанализ 24 исследований ($n=99\ 614$ женщин) показал более высокие уровни депрессии среди женщин с эндометриозом по сравнению с группой контроля (стандартизированное среднее различие [SMD] – 0,22, 95% доверительный интервал [CI] – 0,13–0,32). В случае рассмотрения данных только здоровых женщин в группах контроля негативный эффект эндометриоза на депрессию был еще выше (11 исследований, SMD – 0,49; 95% ДИ – 0,24–0,73; I_2 – 69%). Пациенты с эндометриозом, сообщавшие о боли в области таза, имели значительно более высокие уровни депрессии по сравнению с пациентами без боли (4 исследования; SMD – 1,01; 95% ДИ – 0,71–1,31; I_2 – 0%) [15]

Частую усталость испытывали большинство женщин с диагнозом эндометриоз (50,7% против 22,4% у контрольных женщин, $p < 0,001$). Усталость при эндометриозе была связана с бессонницей (OR – 7,31, CI – 4,62–11,56, $p < 0,001$), депрессией (OR – 4,45, CI – 2,76–7,19, $p < 0,001$), болью (OR – 2,22, CI – 1,52–3,23, $p < 0,001$) и профессиональным стрессом (OR – 1,45, CI – 1,02–2,07, $p = 0,037$) [16].

Лечение тазовой боли, обусловленной эндометриозом, остается контраверсионным вопросом, и, несмотря на значительное число исследований, посвященных диагностике и терапии аденомиоза, по данным некоторых авторов, не менее чем у 78% больных, получивших медикаментозную терапию, отмечался рецидив и дальнейшее прогрессирование заболевания [17].

На сегодняшний день к специфической терапии тазовой боли при эндометриозе можно отнести три группы лекарственных препаратов: агонисты ГнРГ, антигонадотропины и некоторые прогестагены [18]. Другие методы лечения тазовой боли, обусловленной аденомиозом, включают НПВС, комбинированные оральные контрацептивы (КОК), препараты, содержащие селективные фитомолекулы, анальгетики, протеолитические ферменты и хирургические методы лечения [19].

Прогестагены, в частности, диеногест, в настоящее время являются одной из наиболее эффективных и хорошо изученных групп препаратов для лечения аденомиоза [18]. В литературе имеется множество клинических и экспериментальных доказательств высокой анальгетической активности диеногеста – единственного прогестагена, столь же эффективного в низкой дозе (2 мг/сут), как и агнРГ, однако превосходящего их по профилю безопасности и переносимости [20–22].

Систематический обзор и метаанализ 2019 г., исследовавший роли цитокинов в патогенезе эндометриоз-ассоциированной тазовой боли подтвердил, что существует связь между повышенными концентрациями IL-6, IL-8 и IL-10 в сыворотке и возникновени-

Таблица 2. Изменения в качестве жизни у пациенток, проходящих моно- и комбинированную терапию								
Шкалы	Опросный лист SF-36, баллы							
	до лечения		через 3 мес.		через 6 мес.		через 12 мес.	
	А	В	А	В	А	В	А	В
Физическое функционирование – PF;	42,3±21,2	44,5±24,3	54,2±21,7*	59,1±23,8*•	58,4±23,5*	63,2±27,7*•	61,7±21,4*	65,7±23,2*•
Физическая роль – RP;	22,5±31,2	21,2±33,4	42,4±31,8*	51,3±32,9*•	46,3±34,8*	56,4±35,8*•	52,3±31,5*	60,3±35,5*•
Интенсивность боли – BP;	25,1±17,4	25,6±18,5	40,2±26,5*	49,1±27,7*•	45,1±27,5*	54,2±28,6*•	50,4±24,2*	60,5±26,1*•
Общее состояние здоровья – GH;	31,2±15,2	33,2±16,3	38,6±21,1*	43,4±22,0*•	41,4±22,3*	48,5±21,1*•	42,4±23,4*	48,4±21,0*•
Жизненная активность – VT;	34,3±17,2	36,3±18,1	50,2±17,4*	54,1±16,5*•	55,1±16,3*	59,2±17,4*•	56,4±18,1*	61,6±17,2*•
Социальное функционирование – SF;	54,5±17,2	52,5±19,4	59,5±21,5*	61,6±24,6*•	61,7±28,4*	65,7±27,5*•	62,4±27,2*	66,3±28,3*•
Эмоциональная роль – RE;	25,1±32,1	24,0±31,2	45,7±30,6*	52,8±31,7*•	47,8±41,4*	54,9±41,6*•	60,6±42,0*	64,7±44,0*•
Психическое здоровье – MH.	42,6±14,1	43,7±15,2	48,2±11,2*	55,3±12,2*•	54,3±12,1*	60,4±13,3*•	63,2±11,2*	60,4±12,2*•

Примечание. * Статистически достоверная разница с исходными данными до лечения, $p < 0,05$; • статистически достоверная разница с данными того же временного периода другой подгруппы, $p < 0,05$.

Рис. 4. Цитокиновый статус пациенток после лечения

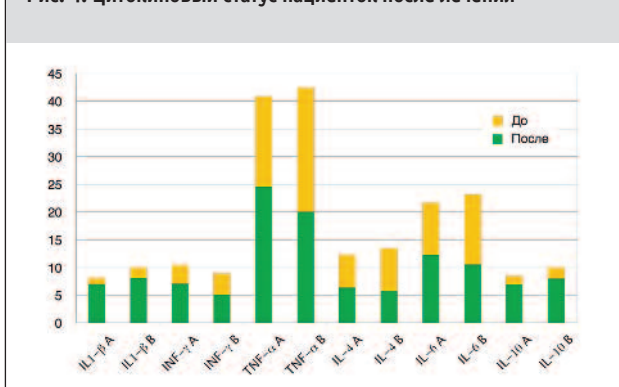
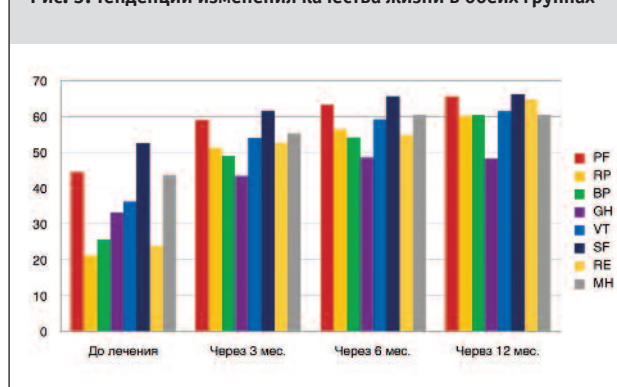


Рис. 3. Тенденции изменения качества жизни в обеих группах



ем тазовой боли, связанной с аденомиозом [21]. В исследованиях другой степени доказательности было показано, что воспалительные факторы (IL-6, IL-10, IL-13 и TNF- α) могут использоваться в качестве важных эталонных показателей для диагностики и контроля менеджмента эндометриоза, осложненного тазовой болью [22]. Несколько исследований последних лет подтвердили эффективность терапии эндометриоза и тазовой боли препаратом Лонгидаза® в гинекологической практике [23, 24]. Так, например, в исследовании, проведенном на группе из 50 пациенток с лапароскопически и гистологически подтвержденным диагнозом НГЭ II–III степени распространенности (R-AFS) было показано, что применение бовгиалурионидазы азоксимер (препарата Лонгидаза®) в комплексной терапии сопровождается снижением выраженности болевого синдрома в области малого таза по сравнению с группой сравнения (93,4% и 85%, соответственно). Также на фоне применения данного лекарственного средства наблюдалось достоверное снижение уровня цитокинов MIG, MCP-1 и RANTES в периферической крови больных НГЭ, а так же повышение IL-10 [16]. В проспективном исследовании другой степени доказательности, включавшем 126 пациенток оперированных по поводу эндометриоза, включавшего эндометриодные кисты яичников, ретроцервикальные и инфильтративные формы, было продемонстрировано, что включение в комплекс стандартной терапии препарата Лонгидаза® (10 инъекций по 3000 ME в 2 мл 2% раствора лидокаина внутримышечно со 2-х суток после операции и далее с интервалом 4 дня) способствует уменьшению выраженности болевого синдрома в 100% случаев, в то время как в группе стандартной терапии субъективное улучшение состояния наблюдалось у 91,6% пациенток. Также было отмечено, что пациентки легче переносили про-

водимую терапию в случае включения в комплекс протеолитических ферментов [25]. В еще одном сравнительном проспективном исследовании, проведенном на группе из 50 пациенток, страдавших НГЭ, было обнаружено, что применение в терапии препарата Лонгидаза® способствует более эффективному избавлению от таких симптомов, как болевой синдром, дизурические расстройства и диспареуния, в сравнении со стандартными методами терапии [26]. Данные результаты подтверждают эффективность препарата Лонгидаза® в предотвращении гиперпролиферации клеток соединительной ткани, купировании болевого синдрома, а также в улучшении общего терапевтического эффекта в терапии эндометриоза.

Таким образом, хроническая тазовая боль, обусловленная аденомиозом, является важной медицинской и социально-экономической проблемой, имеющей сложный, не до конца исследованный патогенез. Для изучения эффективности различных видов терапии и выбора правильной тактики в терапии тазовой боли, обусловленной аденомиозом, требуются дополнительные исследования эффективности известных и повсеместно используемых видов терапии.

Цель исследования: повысить эффективность лечения и качество жизни женщин, страдающих тазовой болью, ассоциированной с аденомиозом.

Материал и методы

Прспективное сравнительное наблюдательное исследование было проведено на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН. В исследование были включены 92 пациентки репродуктивного возраста с тазовой болью различной интенсивности, обусловленной аденомиозом, верифицированным на основании со-

Таблица 3. Динамика уровня сывороточных цитокинов у женщин с тазовой болью, обусловленной аденомиозом до и после лечения $M \pm SE$, пг/мл

Цитокины	Время исследования	Подгруппы	
		A (n=46)	B (n=46)
IL-1-β	До	5,90±0,11	6,21±0,15
	После	6,99±0,12*	8,11±0,11*•
INF-γ	До	10,43±0,33	8,90±0,32
	После	7,05±0,31*	5,11±0,35*•
TNF-α	До	40,93±0,70	42,45±1,35
	После	24,54±0,21*	20,06±1,32*•
IL-4	До	12,30±1,34	13,55±1,13
	После	6,35±0,83*	5,76±0,52*•
IL-6	До	21,70±0,40	23,11±0,84
	После	12,23±0,66*	10,52±0,76*•
IL-10	До	5,45±0,23	6,0±0,23
	После	6,95±0,21*	8,05±0,22*•

Примечание. * статистически достоверная разница с исходными данными до лечения, $p < 0,05$; • статистически достоверная разница с данными того же временного периода другой подгруппы, $p < 0,05$.

нографического и магнитно-резонансно томографического исследования. Алгологический профиль пациенток оценивали при помощи болевых опросных листов.

В связи с субъективным характером восприятия боли, различия порога болевой чувствительности, с целью объективизации алгологического показателя и для определения характера, тяжести и интенсивности боли у обследованных пациенток была использована визуальная аналоговая шкала ВАШ (Visual Analogue Scale (VAS) (Huskinson E.C., 1974) до и после начала лечения. Для оценки изменений качества жизни пациенток применялась Шкала SF-36, состоящая из 36 пунктов, охватывающих восемь различных концепций состояния здоровья, и одного элемента, измеряющего самооценку изменения состояния здоровья: физическую функцию, роль, эмоциональное здоровье, социальное функционирование, энергию/усталость и изменение общего состояния здоровья. Пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от выраженности интенсивности болевого синдрома: I группа (n=28) представляла пациенток со слабой интенсивностью болевого синдрома (1–3 балла), II (n=33) и III (n=31) группы – умеренная (3–5 баллов) и тяжелая интенсивность (6–8 баллов) тазовой боли, соответственно. Пациентки изучаемой когорты дополнительно по методу лечения двойным слепым методом были стратифицированы на две подгруппы. Подгруппа A (n=46), в которой было назначено медикаментозное лечение в режиме монотерапии: диеногест 2 мг 1 раз в день, длительность лечения 6 мес., и B (n=46) подгруппа, в которой пациенткам было назначено медикаментозное лечение в режиме комбинированной терапии: диеногест 2 мг 1 раз в день длительность лечения 6 мес., а также препарат Лонгидаза® вагинально по 1 суппозиторию (3000 МЕ бовгиалуронидаза азоксимер) через 2 дня – 10 введений, далее поддерживающая терапия – по 1 суппозитории 1 раз в 7 дней в течение 3 мес. У всех пациенток до и после лечения определяли уровни цитокинов в периферической крови на 5–7-й день менструального цикла: интерлейкина-1β (IL-1β), интерферона-γ (IFN-γ), фактора некроза опухолей-α (TNF-α), IL-4, IL-6, IL-10 с помощью метода проточной цитофлуориметрии с использованием тест-систем BD Cytometric Bead Array (BD, США) и проточного цитофлуориметра FACStrack (BD, США).

Критерии включения в исследование:

- репродуктивный возраст;
- наличие тазовой боли (МКБ N94.8 «Болевые и другие состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом»);
- аденомиоз (МКБ N80.0), верифицированный на основании сонографического исследования и магнитно-резонансной томографии;
- отсутствие противопоказаний для назначения гормональных препаратов.

Критерии исключения: беременность, период лактации, наличие противопоказаний к проводимой фармакотерапии гормональными препаратами, воспалительные заболевания органов малого таза в стадии обострения или хронического течения рецидивирующего характера, наличие тазовой боли нейрогенной или психогенной природы.

Статистическую обработку массива полученных данных проводили с использованием программного пакета SPSS 7.5 for Windows (IBM Analytics, США). Рассчитывали средние арифметические и среднеквадратические отклонения. Соответствие данных нормальному распределению подтвердили с применением критерия Колмогорова–Смирнова. Для сравнения двух выборок использовали t-критерий с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Средний возраст обследованных пациенток с тазовой болью, ассоциированной с аденомиозом составил $35,3 \pm 4$ года. Алгологический анализ продемонстрировал, что нециклическая прогрессирующая тазовая боль носила постоянный характер у 100% женщин.

Как указано на рис. 1, через 3 мес. после начала лечения болевой синдром в I группе сохранился только у 3 (10,7%), во II – у 7 (21,87%), а в III – у 9 (28,12%) пациенток принимавших терапию. Через 6 мес. лечения, болевой синдром сохранился у 2 (7,14%), 4 (12,1%) и 5 (16,1%) пациенток в I, II и III группах, соответственно. Через 12 мес. после лечения болевой синдром сохранился у 2 (7,14%), 3 (9%) и 4 (12,9%) пациенток в I, II и III группах, соответственно ($p < 0,05$).

Как показано в табл. 1 выраженность болевого синдрома через 12 мес. после начала терапии статистически достоверно снизилась ($p < 0,05$) во всех трех подгруппах. Можно отметить, что даже в случае вы-

раженной интенсивности болевого синдрома до начала лечения в III группе пациенток через 12 мес. в случае сохранения болевого синдрома, он трансформировался в слабую интенсивность. В ходе настоящего исследования было установлено, что через 6 мес. от начала лечения достоверно уменьшилась выраженность болевого синдрома в I группе – в 10,7 раз, во II подгруппе – в 3,7, а в III – в 3,6 раз ($p < 0,05$). Результаты снижения выраженности болевого синдрома в подгруппе комбинированного лечения (подгруппа В) превышают показатели подгруппы монотерапии (подгруппа А) в среднем в 1,41–1,72 раза ($p < 0,05$).

Когда были оценены результаты опросного листа SF-36, было отмечено значительное улучшение во всех областях, включая физическую функцию, физическую роль, эмоциональную роль, энергию/усталость, психическое здоровье, социальное функционирование, боль и общее состояние здоровья уже через 3 мес. после начала лечения с уверенной тенденцией на улучшение до конца года, как отмечено на рис. 2. Результаты суммированы в табл. 2. Стоит отметить, что разница в показателях качества жизни между результатами опроса до начала лечения и после в подгруппе комбинированной терапии превышала разницу тех же показателей в подгруппе монотерапии в 1,53–1,69 раза ($p < 0,05$).

Как видно из табл. 3 и рис. 4, после окончания лечения у женщин подгрупп монотерапии и комбинированной терапии произошли позитивные сдвиги в цитокиновом статусе, статистически значимо снизились сывороточные уровни INF-g, соответственно, в 1,47 и 1,74 раза, TNF- α – в 1,72 и 1,56, IL-4 – в 1,66 и 2,1, IL-6 – в 1,81 и 2,2 на фоне повышения концентраций IL-1 β в 1,18 и 1,30 раза и IL-10 – в 1,27 и 1,33 ($p < 0,05$).

Прием диеногеста способствовал развитию таких побочных эффектов, как головная боль (5,54%), акне и прибавление массы тела (11,95%), боли в области молочных желез (4,34%), снижение либидо (22,82), частые смены настроения (14,13) пациенток.

Жалоб на тошноту, приливы, повышенную потливость и сухость во влагалище у пациенток не было.

Заключение

Патогенетически обоснованным лечением тазовой боли, ассоциированной с аденомиозом следует считать применение комбинированной терапии диеногестом и протеолитическими ферментами, обладающими способностью тормозить процессы нейрогенеза в миометрии, снижать концентрацию провоспалительных цитокинов и способствующими быстрому и продолжительному снижению выраженности болевого синдрома и общему улучшению качества жизни.

Литература

- Twiddy H., Bradshaw A., Chawla R., Johnson S., Lane N. Female chronic pelvic pain: the journey to diagnosis and beyond. *Pain Management* 2017; 7 (3): 155–159. doi:10.2217/pmt-2016-0052
- Vannuccini S., Luisi S., Tosti C., Sorbi F., Petraglia F. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertility and Sterility*. 2018; 109 (3), 398–405. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.01.013
- Гус А.И., Бачурина С.М., Хамошина М.Б., Семендяева М.А., Самчук П.М., Семендяев А.А. Алгоритм обследования женщин с синдромом тазовых болей при подозрении на варикозную болезнь вен малого таза. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. – 2011. – № 105 (6). – С. 83–85. / Gus A.I., Bachurina S.M., Khamoshina M.B., Semendyaeva M.A., Samchuk P.M., Semendyaev A.A. Algoritm obsledovaniya zhenshchin s sindromom tazovykh bolei pri podozrenii na varikoznuyu bolezn' ven malogo taza. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*. 2011; 105 (6): 83–85. [in Russian]
- Неймарк А.И., Шелковицова Н.В. Хронический эндометрит как причина рецидивирующего цистита, осложненного синдромом тазовой боли, у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. – 2011. – № 4. – С. 100–103. / Neimark A.I., Shelkovikova N.V. Khronicheskii endometrit kak prichina retsidiiviruyushchego tsistita, oslozhnennogo sindromom tazovoi boli, u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011; 4: 100–103. [in Russian]
- Яроцкая Е. Л. Тазовые боли в гинекологии: современные подходы к обследованию, лечению и реабилитации больных. *Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения*. – 2016. – № 2 (12). / Yarotskaya E. L. Tazovye boli v ginekologii: sovremennye podkhody k obsledovaniyu, lecheniyu i reabilitatsii bol'nykh // *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniya*. 2016; 2 (12). [in Russian]
- Fourquet J, Gao X, Zavala D et al. Patients' report on how endometriosis affects health, work, and daily life. *Fertil. Steril.* 2010; 93: 2424–2428.
- Кузнецова И.В. Эндометриоз как причина тазовой боли: вопросы диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. – 2012. – № 6. – С. 72–76 / Kuznetsova I.V. Endometrioz kak prichina tazovoi boli: voprosy diagnostiki i lecheniya. *Consilium Medicum*. 2012; 6: 72–76 [in Russian]
- Адамян Л.В. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз и гиперплазия эндометрия). Под ред. Л.В.Адамян. М.: 2015. – 94 с. / Adamyan L.V. Sochetannye dobrokachestvennye opukholi i giperplasticheskie protsessy matki (mioma, adenomioz i giperplaziya endometriya). Pod red. L.V.Adamyan. Moskva, 2015; 94. [in Russian]
- Оразов М.Р. Патогенез, диагностика и лечение тазовой боли, обусловленной аденомиозом: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.01 / М. Р. Оразов. М.: 2016. – 52 с. / Orazov M.R. Patogeneza, diagnostika i lechenie tazovoi boli, obuslovlennoi adenomiozom: avtoref. dis. dokt. med.nauk : 14.00.01 / M. R. Orazov. M.: 2016; 52. [in Russian]
- Triolo O., Lagañ A.S., Sturlese E. Chronic pelvic pain in endometriosis: an overview. *J. Clin. Med. Res.* 2013; 3 (5): 153–163.
- Howard F. Endometriosis and Mechanisms of Pelvic Pain. *J. Minimally Invasive Gynecology*. 2009; 5 (16): 540–550.
- Miller E.J., Fraser I.S. The importance of pelvic nerve fibers in endometriosis. *Womens Health (Lond Engl)*. 2015; 11 (5): 611–618.
- Оразов М. Р. Патологический нейрогенез – ключевое звено патогенеза тазовой боли, обусловленной аденомиозом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 2018. – Т. 62. – № 1. – С. 59–64. / Orazov M. R. Patologicheskii neurogenez – klyuchevoe zveno patogenezaz tazovoi boli, obuslovlennoi adenomiozom. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2018; 62: 1: 59–64 [in Russian]
- Оразов М.Р. Радзинский В.Е. Локшин В.Н. и др. Роль рецепторов к окситоцину и вазопрессину в патогенезе тазовой боли, обусловленной аденомиозом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 2019. – № 2. – С. 99–107. / Orazov M.R. Radzinskii V.E. Lokshin V.N. i dr. Rol' retseptorov k oksitotsinu i vazopressinu v patogenezaz tazovoi boli, obuslovlennoi adenomiozom. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2019; 2: 99–107. [in Russian]
- Гончарова Е.Н., Башинский А.Е. Оценка эффективности применения протеолитических ферментов в комплексной терапии спаечной болезни у пациенток с наружным генитальным эндометриозом В сборнике: *Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины материалы 76-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов*. 2018. – С. 18. / Goncharova E.N., Bashinskii A.E. Ot-senka effektivnosti primeneniya proteoleticheskikh fermentov v kompleksnoi terapii spaечноi bolezni u patsientok s naruzhnym genital'nym endometriozom V sbornike: *Aktual'nye problemy eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny materialy 76-i mezhdunarod-*

- noi nauchno-prakticheskoi konferentsii molodykh uchenykh i studentov. 2018; 18. [in Russian]
16. Ярмолинская М.И., Сельков С.А., Мануйлова Т.Ю. Эффективность применения протеолитического препарата Лонгидаза в комбинированном лечении спаечного процесса у больных наружным генитальным эндометриозом. Иммунология. – 2015. – № 36 (2). – С. 116–121. / Yarmolinskaya M.I., Sel'kov S.A., Manujlova T.Jyu. Effektivnost' primeneniya proteoliticheskogo preparata Longidaza v kombinirovannom lechenii spaechnogo protsesssa u bol'nykh naruzhnym genital'nyy endometriozom. Immunologiya. 2015; 36 (2): 116–121. [in Russian]
 17. Радзинский В.Е., Скальный А.В., Иманалиева П.Г. Элементный статус у женщин с гиперпластическими процессами миометрия. Микроэлементы в медицине. – 2005. – № 4. – С. 17–21. / Radzinskij V.E., Skal'nyj A.V., Imanalieva P.G. Elementnyj status u zhenshchin s giperplasticheskimi protsessami miometriya. Mikroelementy v meditsine. 2005; 4: 17–21. [in Russian]
 18. Dueholm M. Minimally invasive treatment of adenomyosis. Best Practice&Research Clinical Obstetrics Gynaecology. 2018. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.01.016
 19. Brown J., Farquhar C. An overview of treatments for endometriosis. J.A.M.A. 2015; 313: 3: 296–297. doi: 10.1001/jama.2014.17119.192
 20. Оразов М.Р. Радзинский В.Е. Локшин В.Н. и др. Роль рецепторов к окситоцину и вазопрессину в патогенезе тазовой боли, обусловленной аденомиозом. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2019. – № 2. – С. 99–107. / Orazov M.R. Radzinskii V.E. Lokshin V.N. i dr. Rol' retseptorov k oksitotsinu i vazopressinu v patogeneze tazovoi boli, obuslovennoi adenomiozom. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. 2019; 2: 99–107. [in Russian]
 21. Malvezzi H., Hernandez C., Piccinato C.A., Podgaec S. Interleukin in endometriosis-associated infertility-pelvic pain: systematic review and meta-analysis. Reproduction. 2019 Jul; 158 (1): 1–12. doi: 10.1530/REP-18-0618
 22. Wang X.M., Ma Z.Y., Song N. Inflammatory cytokines IL-6, IL-10, IL-13, TNF- and peritoneal fluid flora were associated with infertility in patients with endometriosis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018 May; 22 (9): 2513–2518. doi: 10.26355/eurrev_201805_14899
 23. Sasagawa S., Shimizu Y., Kami H., Takeuchi T., Mita S., Imada K., et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. Steroids 2008; 73: 222–31.
 24. Доброхотова Ю.Э., Филатова Л.А., Гришин И.И. Результаты применения бовгиалуронидазы азоксимера в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. РМЖ. – 2018. – Т. 26. – № 2–1. С. 19–22. / Dobrokhotova Yu.E., Filatova L.A., Grishin I.I. Rezul'taty primeneniya bovgiyaluronidazy azoksimera v kompleksnoi terapii vospalitel'nykh zabolevanii organov malogo taza, RMZh. 2018; 26: 2–1: 19–22. [in Russian]
 25. Лапина И.А., Озолина Л.А., Доброхотова Ю.Э., Насырова Н.И., Патрушев Л.И., Гаврилов М.В. Лечение эндометриоза: фармакологические аспекты противоспаечной активности. Consilium Medicum. – 2016. – № 06. – С. 77–81. / Lapina I.A., Ozolina L.A., Dobrokhotova Yu.E., Nasyrova N.I., Patrushev L.I., Gavrilov M.V. Lechenie endometrioz: farmakologicheskie aspekty protivospaechnoi aktivnosti. Consilium Medicum. 2016; 06: 77–81 [in Russian]
 26. Смирнова Л.Е., Умаханова М.М., Торчинов А.М. Эффективность применения Лонгидазы в комплексной терапии спаечной болезни органов малого таза при эндометриозе. Фарматека. – 2012. – № 4. – С. 48–51. / Smirnova L.E., Umakhanova M.M., Torchinov A.M. Effektivnost' primeneniya Longidazy v kompleksnoi terapii spaechnoi bolezni organov malogo taza pri endometriozе. Farmateka. 2012; 4:48–51. [in Russian]

Сведения об авторах:

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва

Радзинский Виктор Евсеевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва

Хамошина Марина Борисовна – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва

Духин Армен Олегович – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва

Токтар Лилия Равильевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета, Медицинского института Российского университета дружбы народов, Москва

Орехов Роман Евгеньевич – ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва

Читанова Юрий Сергеевич – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва