

На правах рукописи

Чернецова Анна Сергеевна

**СТРУКТУРНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И
ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И
ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ
ТАЗОВОЙ БОЛИ У БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИОЗОМ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва — 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор
академик РАН

Адамян Лейла Вагоевна

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор
профессор РАН

Ярмолинская Мария Игоревна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, отделение гинекологии и эндокринологии, заведующий отделением

Доктор медицинских наук, профессор

Малышкина Анна Ивановна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского» Министерство здравоохранения Московской области

Защита диссертации состоится «__» _____ 2025 года в 14:00 часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, стр. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет) по адресу: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, стр. 6 и на сайте <http://rsmu.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2025 года

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук,
профессор

Хашукоева Асият Зульчифовна



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Эндометриоз – дисгормональное заболевание, одним из основных симптомов которого является хроническая тазовая боль (ХТБ). [Адамян Л.В., 2022; Малышкина М.А. и соавт., 2024]. ХТБ негативно влияет на психоэмоциональный статус, качество жизни пациента [Щукина Н.А. и соавт., 2023; Леваков С.А. и соавт., 2025]. У 71% пациенток с эндометриозом, имеется больше, чем один диагноз: синдром раздраженного кишечника (СРК), миофасциальный болевой синдром (МФБС), мигрень и другие [Хашукоева А.З. и соавт., 2020; Зайцев А.В. и соавт., 2022]. ХТБ при эндометриозе зависит в большей мере от активности и степени поражения нервных волокон в эндометриоидных гетеротопиях, чем от локализации и степени распространения эндометриоидных очагов [Яроцкая Е.Л., 2024]. Нейротрансмиттеры – химические вещества, которые передают сигналы от одного нейрона к другому, контролируют широкий спектр жизненных процессов, включая эмоции, ощущение боли [Yadollar R., 2020]. Дофамин регулирует чувствительность к хронической боли. Серотонин оказывает поддержку нейромедиаторам – норадреналину и дофамину, снижает общий болевой фон, помогает организму в борьбе против воспаления [Введенская Е.С., 2024; Sohn R. et all, 2021]. Норадреналин, воздействуя на α_1 - и α_2 -адренорецепторы, участвует во внутреннем контроле боли. В поврежденных или воспаленных тканях оказывает различное действие, усиливает боль при нейропатии [Давыдов О.С., 2023].

Степень разработанности темы исследования

Продолжается поиск надежных неинвазивных биомаркеров для диагностики ХТБ, ассоциированной с эндометриозом [Кудрявцева Е.В. и соавт., 2023; Ярмолинская М.И., 2023]. Низкое содержание в крови серотонина играет немаловажную роль в развитии ХТБ при эндометриозе, а

также является маркером эффективности ее лечения [Ильина И.Ю., 2021; Хашченко Е.П., 2022]. Доказана роль андрогенов (тестостерона) как модуляторов ХТБ у женщин с эндометриозом, что также может служить маркером диагностики боли [Evans S.F. et all, 2021]. Изучена роль влияния полиморфизма интерлейкина-8 на ХТБ, связанную с эндометриозом [Jéssica V.C. et all, 2023]. Медиаторы боли (PGE2, PGE2a), лейкотриены поддерживают воспалительную среду, играют немаловажную роль в механизмах формирования ХТБ, развитии нейрогенного воспаления [Wolf M. et all, 2022]. Хроническая сенсibilизация таламических структур головного мозга приводит к появлению центральной болевой детерминанты и поддерживает ХТБ даже после удаления эндометриоидных образований [Song S.Y. et all, 2023]. Тяжесть дисменореи коррелирует с уровнями экспрессии бета-2-адренорецепторов (ADRB2) в эндометриоидных очагах, что может быть использовано для объективной оценки боли [Ding D. et all, 2022].

Цель исследования

Повышение эффективности комплексной терапии больных с эндометриозом с учетом биопсихосоциальных факторов развития болевого синдрома и фенотипов боли.

Задачи исследования:

1. Изучить биопсихосоциальную модель хронизации боли при эндометриозе
2. Представить фенотипы хронической тазовой боли при эндометриозе
3. Определить содержание норадреналина и адреналина в периферической крови у пациенток с ХТБ и без нее при эндометриозе
4. Оценить эффективность применения противоболевой терапии и физиотерапии в лечении ХТБ при эндометриозе

5. На основании полученных данных разработать патогенетически обоснованный алгоритм диагностики и лечения ХТБ при эндометриозе

Научная новизна

Проведен анализ неврологического и психологического статуса пациенток с хронической болью. Выявлены изменения количественного содержания в крови адреналина, норадреналина у пациенток с ХТБ, ассоциированной с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), экстрагенитальным эндометриозом (ЭГЭ) и без нее. Изучены фенотипы ХТБ при НГЭ, ЭГЭ. Предложена новая классификация ХТБ и опросник для описания и оценки ХТБ при НГЭ, ЭГЭ. На основании полученных данных проведено комплексное лечение ХТБ, оценена эффективность терапии. Предложены алгоритмы диагностики ХТБ при НГЭ, ЭГЭ.

Теоретическая и практическая значимость работы

В работе проведен анализ анамнестических, клинических, инструментально-лабораторных характеристик женщин с НГЭ, ЭГЭ и ХТБ. Получены данные о высокой частоте встречаемости у пациенток с болью тревожно-депрессивных расстройств, низкого качества жизни, сексуальной дисфункции. Выявлены особенности проявления нейропатии у данной когорты пациенток. Разработана классификация ХТБ при НГЭ, ЭГЭ. Предложен и обоснован клинический комплексный подход к диагностике и лечению ХТБ при НГЭ, ЭГЭ в зависимости от фенотипа боли. На основании исследования разработаны алгоритмы лечения и последующей реабилитации пациенток с НГЭ, ЭГЭ и с ХТБ.

Методология и методы исследования

В исследовании с использованием современных методов диагностики проводилось морфологическое исследование гистологического материала, определение содержания норадреналина, адреналина в крови с помощью иммуноферментного анализа у пациенток с НГЭ, ЭГЭ с ХТБ

и без боли, комплексное лечение групп пациентов и оценка эффективности лечения. Диагностический алгоритм включал в себя клинико-анамнестические данные, ультразвуковое исследование, МРТ исследование органов малого таза и нервных структур, результаты патоморфологического исследования. Выраженность боли оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), наличие нейропатического компонента боли с использованием опросника «PainDetect». Исследование проведено с соблюдением принципов доказательной медицины.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Для женщин с эндометриозом и ХТБ характерно тяжелое течение заболевания. Развитие феномена центральной сенситизации (ЦС) обусловлено образованием очагов патологической импульсации в коре головного мозга. Данные изменения сопровождаются развитием тревожных и депрессивных расстройств, снижением качества жизни. Наличие нейропатического компонента хронической боли обусловлено поражением нервных структур эндометриоидными клетками.
2. В патогенезе хронизации боли, возникновении ЦС в головном мозге при эндометриозе важную роль играют норадреналин и адреналин. Высокая концентрация катехоламинов в периферической крови способствует поддержанию ХТБ.
3. Мультидисциплинарный комплексный подход к лечению ХТБ при эндометриозе, включающий в себя хирургическое лечение, гормональную и противоболевую терапию, физиотерапевтические методы реабилитации, способствует разрешению боли, уменьшению выраженности тревожных и депрессивных состояний, нормализации сексуальной функции, повышению уровня качества жизни.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов подтверждается оптимальным количеством пациентов, включенных в исследование, использованием современных методов диагностики, соответствующих целям и задачам. Статистически значимыми считались различия при значении $p < 0,05$. Выводы и практические рекомендации подкреплены данными в таблицах и схемах.

Апробация диссертации

Полученные в ходе работы результаты доложены и обсуждены на: Итоговой конференции молодых ученых СНО им. Л.И. Фалина, (Москва, Российский Университет Медицины, 2022, 2023); XVI Научно-практической конференции «Репродуктивная медицина XXI века. Взгляд экспертов» (16.01.2023, Москва); XVII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (12.01.2023); 17 Научно-практической образовательной конференции «Высокотехнологичная медицинская помощь в гинекологии XXI века. Взгляд эксперта» (05.06.2023, Москва).

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФГБОУ ВО «Российского университета медицины» Минздрава России, сотрудников ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации» г. Балашиха и ЧУЗ «ЦКБ «РЖД Медицина» г. Москвы 24 декабря 2024 г., протокол № 12.

Личное участие автора

Автор непосредственно участвовала в выборе направления исследования, разработке цели и задач; осуществляла сбор анамнеза у пациенток, тестирование пациенток с помощью опросников, гинекологический осмотр, неврологический осмотр совместно с врачом-неврологом. Принимала участие в хирургическом лечении пациенток, в

разработке тактики послеоперационной реабилитации, назначении медикаментозной терапии. Осуществляла динамическое наблюдение за пациентками в течение 6 месяцев. Совместно с сотрудниками отделения патоморфологии проводила анализ гистологических препаратов. Выполняла анализ и статистическую обработку результатов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пункту 3, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанные практические рекомендации внедрены в работу отделения оперативной гинекологии Частное Учреждение Здравоохранения «Центральная Клиническая Больница «РЖД Медицина» города Москвы (директор – Акчурина И.М.), Федеральное Государственное Казенное Учреждение Здравоохранения «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации» г. Балашиха Московской области (начальник госпиталя – полковник медицинской службы Багаев О.Я.).

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе обучения студентов, ординаторов, аспирантов на кафедре акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФГБОУ ВО «Российского университета медицины» Минздрава России (заведующая кафедрой – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Адамян Л.В.).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 5 – в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертации на соискание степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 159 страницах печатного текста, состоит из 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 213 источников (93 отечественных и 116 зарубежных), 7 приложений. Диссертация содержит 43 таблицы и 2 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование выполнялось с декабря 2020 года по март 2023 года на клинических базах кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» МЗ РФ): ГБУЗ «Городская клиническая больница №15 имени О.М. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы» Минздрава России (главный врач – д.м.н., профессор Вечорко В.И.) и ФГКУЗ «Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации» (начальник госпиталя – полковник медицинской службы Багаев О.Я.).

В работе проведен сравнительный анализ результатов обследования и лечения 318 женщин репродуктивного возраста (18-45 лет), с гистологически верифицированным диагнозом НГЭ, ЭГЭ и другими гинекологическими заболеваниями (бесплодие неясного генеза 71 (64,45%), миома матки 28 (25,45%), доброкачественные кисты яичников 11 (10,0%), поступивших для хирургического лечения в гинекологическое отделение ГВКГ ВНГ РФ и ГБУЗ «ГКБ № 15 ДЗМ».

Контрольную группу (I) составили 110 пациенток с бесплодием (средний возраст $30,41 \pm 3,44$ года), основную группу (II) – 208 пациенток с НГЭ и ЭГЭ (средний возраст $31,21 \pm 3,02$ года). Критерии включения в основную группу: письменное информированное согласие пациентки, репродуктивный возраст (18-45 лет), гистологически верифицированный НГЭ, ЭГЭ. Критерии невключения: острые воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ); тяжелая хроническая экстрагенитальная патология; заболевания почек и надпочечников; злокачественные новообразования; беременность; лактация; аллергия на лекарственные средства; психические заболевания.

Клиническое обследование включало подробное изучение анамнестических, клинических данных, результатов инструментальных и лабораторных показателей, объемов проведенных хирургических вмешательств. Проводилась оценка неврологического статуса и диагностика неврологической патологии у 130 (100%) пациенток с ХТБ совместно с врачом-неврологом. С помощью шкалы ВАШ оценивали интенсивность боли, а опросник «PainDetect» – для определения наличия нейропатического компонента боли. С помощью шкалы психологического стресса PSM-25 определяли уровень стресса. Опросник качества жизни ВОЗКЖ-26 позволял оценить домены качества жизни. Опросник FSFI использовался для оценки сексуальной дисфункции. Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS применялась для оценки наличия тревоги и депрессии.

Всем пациенткам проводилось предоперационное обследование: изучение общего и гинекологического анамнеза, физикальный и гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ ОМТ), клинический и биохимический анализ крови, кровь на гормоны (норадреналин, адреналин), на онкомаркеры (CA-125), на ВИЧ, HBs-Ag, anti-HCV, RW, инфекции,

передающиеся половым путем, экспресс-тест мочи на беременность. Исследование количественного содержания в крови адреналина, норадреналина проводилось с помощью анализатора для проведения иммуноферментного анализа (Labor Diagnostika Nord - LDN).

Всем пациенткам проводилось УЗИ ОМТ на аппарате фирмы «Aloka SSD-5000». Магнитно-резонансная томография (МРТ) области таза – при наличии распространенных и инфильтративных форм НГЭ и ЭГЭ, проведено 94 (45,19%) пациенткам. Для исключения и/или подтверждения поражения эндометриозом соседних органов: цистоскопия 27 (20,77%) пациенткам. МРТ выполняли при помощи МР-томографа Exelart Vantage Atlas-XC. Лапароскопическое обследование проводили с помощью оборудования фирмы «Karl Storz». МРТ поясничного и крестцового отдела позвоночника по назначению врача-невролога выполняли 18 (13,85%) пациенткам с ХТБ.

Для определения степени распространения эндометриоза применялась классификация Американского общества фертильности (AFS, пересмотр 1996). Гистологическое исследование удаленных макропрепаратов проводили в патологоанатомическом отделении ГВКГ ВНГ РФ и ГБУЗ «ГКБ №15 ДЗМ»: микроскоп с высокой разрешающей способностью марки NIKON, модель ECLIPSE 50i, цифровой фотоаппарат.

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistics 20, Excel. Для оценки статистической значимости качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности (четырепольная таблица) – критерий χ^2 , для количественных данных – t-тест. Критический уровень значимости принят: $p < 0,05$ – достоверность различий 95%.

Результаты исследования и их обсуждение

Контрольную I группу составили 110 женщин без эндометриоза и боли (с женской формой бесплодия), в основную II группу вошли 208 женщин с НГЭ – 174 (83,65%), ЭГЭ – 34 (16,35%) пациенток. Хирургическое лечение было проведено всем 318 пациенткам в зависимости от диагноза (отделение гинекологии ГБУЗ «ГКБ №15 ДЗМ», ГВКГ ВНГ РФ): лапароскопия 318 (100%), энуклеация доброкачественных кист яичников – 11 (10,0%), энуклеация эндометриоидных кист – 169 (81,25%), диагностическое выскабливание эндометрия – 47 (15,26%).

II группа была разделена на 2 подгруппы: 1 подгруппу составили 78 (37,50%) женщин с НГЭ, ЭГЭ без боли; 2 подгруппа представлена 130 (62,50%) пациентками с НГЭ, ЭГЭ и ХТБ, которая была разделена на подгруппы: 2А подгруппа – 66 (50,77%) женщин, страдающих НГЭ, ЭГЭ с ХТБ без нейропатии; 2Б подгруппа – 64 (49,23%) женщины с НГЭ, ЭГЭ с ХТБ с нейропатией (нейропатия – это повреждение нервного волокна эндометриоидными клетками) (Juscélio M. F. et all, 2020). После хирургического лечения были сформированы группы для назначения комплексной терапии и оценки ее эффективности. Пациентки 2А подгруппы были разделены на 3 подгруппы:

- 2А1 подгруппа 21 (31,82%) женщин получали диеногест в дозе 2 мг 1 раз в сутки с 1-2 дня менструального цикла в течение 6 месяцев;

- 2А2 подгруппа 25 (37,88%) женщин получали диеногест 2 мг 1 раз в сутки с 1-2-го дня менструального цикла в течение 6 месяцев. Каждая пациентка была консультирована врачом-неврологом. По показаниям для купирования ХТБ без нейропатии был назначен антидепрессант амитриптилин 12,5 мг на ночь в течение 10 дней с последующим повышением дозы до 25 мг в сутки в течение 3 месяцев;

– 2А3 подгруппа 20 (30,30%) женщин, которым проводилось только хирургическое лечение.

Пациентки 2Б подгруппы были разделены на 3 подгруппы:

– 2Б1 подгруппа 19 (29,69%) женщин получали диеногест в дозе 2 мг 1 раз в сутки с 1-2-го дня менструального цикла в течение 6 месяцев.

– 2Б2 подгруппа 25 (39,10%) женщин получали диеногест в дозе 2 мг 1 раз в сутки с 1-2-го дня менструального цикла в течение 6 месяцев. Каждая пациентка была консультирована врачом-неврологом. По показаниям для купирования ХТБ и нейропатии им назначался миорелаксант клоназепам в дозировке 2 мг в сутки на ночь в течение 3 месяцев.

– 2Б3 подгруппа 20 (31,25%) женщин, которым проведено только хирургическое лечение.

Рецепт на получение противоболевых препаратов (амитриптилин, клоназепам) выписывал врач-невролог. Пациентки 2А2 и 2Б2 подгрупп прошли курс сеансов транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС), гипербарической оксигенации (ГБО), лечебной физической культуры (ЛФК), кинезиотейпирование в ГВКГ ВНГ РФ.

Клиническая характеристика пациенток с НГЭ и ЭГЭ

Диагноз НГЭ, ЭГЭ был гистологически верифицирован у 208 пациенток. У пациенток II группы, чаще, чем в I группе встречались в анамнезе заболевания желудочно-кишечного тракта: синдром раздраженного кишечника (СРК) – у 71 (34,13%) и у 7 (6,36%) пациенток соответственно, также заболевания молочных желез фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ) – у 77 (37,02%) и у 28 (25,45%) соответственно ($p < 0,05$). Во 2-й подгруппе 116 (89,23%) пациенток с НГЭ, ЭГЭ и ХТБ отмечали болезненные менструации.

Первичное бесплодие наблюдалось как в I-й, так и во II-й группе: у 62 (56,36%) и у 87 (41,83%) пациенток соответственно. Вторичное бесплодие наблюдалось как в I-й, так и во II-й группе: у 39 (35,45%) и у 83 (39,90%) соответственно, что согласуется с результатами других исследователей (Герасимов А.М, 2021; Румянцева З.С., 2021).

Мигрень чаще встречалась у женщин 2-й подгруппы: 49 (37,70%) случаев, по сравнению с 1-й подгруппой – 3 (3,85%) случаев ($p < 0,05$). Как показал ряд исследований, высокая частота мигренозных болей у пациенток с болевой формой НГЭ, ЭГЭ связана с наличием у них ХТБ, повышенным уровнем стресса, высоким содержанием простагландинов, изменениями на уровне центральной нервной системы (ЦНС), наличием ЦС (Хашенко Е.П., 2022; Dulce C. et al, 2023).

Проведено исследование уровня адреналина, норадреналина (катехоламинов) в плазме крови до хирургического лечения: у 20 (25,64%) из 78 пациенток с НГЭ, ЭГЭ без боли (подгруппа 1), у 41 (31,54%) из 130 пациенток с НГЭ, ЭГЭ и ХТБ (подгруппа (2)), у 19 (17,27%) из 110 пациенток контрольной группы (I). Нами установлено, что содержание данных гормонов было выше во 2-й подгруппе, по сравнению с I-й группой ($p < 0,05$). На высокое содержание катехоламинов в крови пациенток с НГЭ и болью влияли высокий уровень стресса, повышенный тонус симпатической нервной системы (симпатикотония), что отмечали и другие исследователи (Abbas A. K. et al, 2021; Dulce C. et al, 2023).

Результаты оценки неврологического статуса

Нами проведена оценка неврологического статуса с врачом-неврологом у 130 (100%) с НГЭ, ЭГЭ и ХТБ (подгруппа 2) и у 50 (64,10%) пациенток с безболевым НГЭ (подгруппа 1). Группу контроля (I) составили 19 (17,27%) пациенток (из 110 женщин). Выявлены следующие

типы боли у пациенток 2 подгруппы: ноцицептивная соматическая, висцеральная боль у 66 (50,77%) женщин, нейропатическая боль у 64 (49,23%) пациенток.

Выявлены виды расстройств чувствительности у пациенток с нейропатией: гипералгезия – у 29 (45,31%), аллодиния – у 14 (21,87%), парестезии – у 46 (71,87%) пациенток. Синдром грушевидной мышцы зарегистрирован у 14 (21,87%) пациенток. У 11 (17,18%) женщин 2Б подгруппы выявлен положительный симптом Ласега. Результаты согласуются с данными других исследователей (Мамина Р.М., 2022; Jucélio Pereira M. F. et all, 2020)

У пациенток 2-й подгруппы чаще встречалась симпатикотония, чем у пациенток 1-й группы: 92 (70,77%) и 5 (10,0%) соответственно ($p<0,05$). Симпатикотония обусловлена нарушениями функции вегетативной нервной системы (ВНС). При НГЭ, ЭГЭ симпатикотония связана с тревожностью, стрессом, в связи с заболеванием, изменениями функции ЦНС, наличием ЦС на фоне ХТБ (Мамина Р. М., 2022; Yajing W. et all, 2020).

Триггерные точки (ТТ) выявлялись чаще во 2Б подгруппе, чем во 2А: в области большой ягодичной мышцы – у 41 (64,06%) пациенток, средней ягодичной мышц – у 20 (31,12%) пациенток, подвздошно-поясничной мышцы – у 32 (50,0%) пациенток ($p<0,05$). Во 2А подгруппе ТТ в данных зонах мышц диагностировались: 14 (21,21%), 9 (13,64%), 11 (16,67%) соответственно.

При оценке распространенности НГЭ ЭГЭ, во 2А подгруппе у 39 (59,09%) преобладала III-я стадия НГЭ. Во 2Б подгруппе III-я стадия преобладала у 33 (51,56%) и IV-ая стадия и у 29 (45,31%) женщин с НГЭ, ЭГЭ. В 1 подгруппе безболевого формы НГЭ, ЭГЭ у 44 (56,41%) преобладала II-я стадия эндометриоза. Во 2 подгруппе с ХТБ и НГЭ, ЭГЭ у 70 (53,85%) наблюдалась III-я стадия, у 52 (40,0%) женщин – IV-я стадия распространения НГЭ, ЭГЭ.

На основании данных, полученных в ходе исследования, определено 6 фенотипов ХТБ у 130 пациенток с НГЭ, ЭГЭ. Во 2А подгруппе встречался фенотип «воспаление» у 59 (89,39%) пациенток ($p<0,05$). Фенотипы «мышечный спазм» (57 (89,06%)), «центральная сенситизация» (29 (45,31%)) у женщин 2Б подгруппы выявлялись чаще, по сравнению с 2А подгруппой: 40 (60,61%) и 3 (4,54%) соответственно ($p<0,05$). Фенотип «нейропатический» имел место у 64 (100%) пациенток 2Б подгруппы. Фенотип «сексуальная дисфункция» встречался в 2А и 2Б подгруппах: у 64 (96,99%) и у 64 (100%) пациенток соответственно, фенотип «психосоциальный» – у 49 (74,24%) и у 60 (93,75%) пациенток соответственно. Для каждого фенотипа ХТБ при НГЭ, ЭГЭ соответствуют определенные методы диагностики (Рисунок 1).

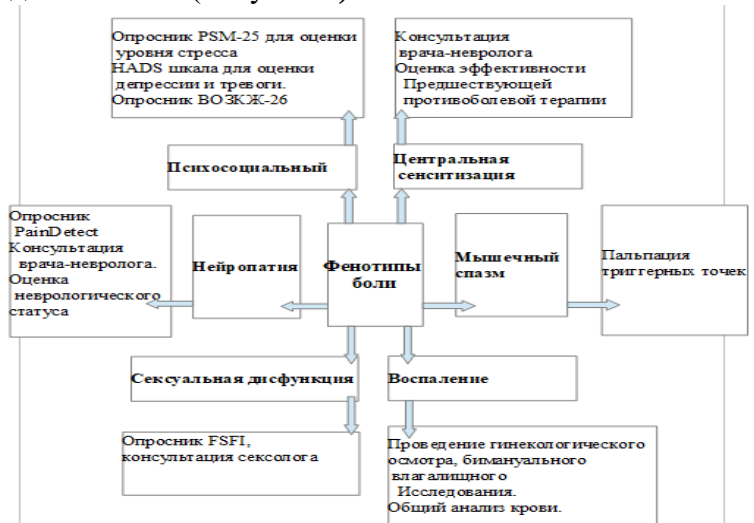


Рисунок 1 — Диагностика и лечение ХТБ при НГЭ, ЭГЭ по фенотипам

Мы разработали классификацию ХТБ при НГЭ, ЭГЭ – GPOINTS, которая позволяет классифицировать пациентов клинически и оптимизирует выбор тактики лечения: G

(Gynecological – гинекологические симптомы), Р (Psychosocial – психосоциальные явления, депрессия, тревога), О (Organ specific – органоспецифические симптомы; органы, пораженные эндометриодными гетеротопиями), I (Infection – инфекционные факторы), N (Neurological – неврологические симптомы), Т (Tenderness of skeletal muskular – ТТ, МФБС), S (Sexual dysfunction – сексуальная дисфункция). У женщин 2А подгруппы чаще выявлялся домен О – у 20 (30,30%) пациенток, по сравнению с 2Б подгруппой пациенток – 6 (9,37%) ($p<0,05$). Во 2Б подгруппе преобладали N и Т домены: 64 (100%) и 57 (89,06%) соответственно ($p<0,05$).

Также, нами представлена биопсихосоциальная модель хронизации боли при НГЭ, ЭГЭ (модель хронизации боли, разработанная Джорджем Энгельсом в 1997 году). К биологическим факторам модели относятся особенности функционирования антиноцицептивной системы, баланс нейромедиаторных систем, генетические факторы. У пациенток 2-й подгруппы наблюдаются высокие показатели адреналина и норадреналина в крови ($85,79\pm 4,28$ пг/мл и $367,12\pm 4,05$ пг/мл соответственно), по сравнению с контрольной группой ($33,12\pm 2,76$ пг/мл и $112,04\pm 4,33$ пг/мл соответственно) ($p<0,05$). У пациенток с эндометриозом без боли показатели составили $61,53 \pm 4,24$ пг/мл и $120,45\pm 5,31$ пг/мл соответственно. У пациенток с ХТБ и НГЭ, ЭГЭ высокие показатели норадреналина в крови могут быть обусловлены разрастанием нервных волокон в гетеротопических эндометриодных очагах и повышением секреции норадреналина. Отягощенная наследственность по эндометриозу наблюдалась у 94 (45,19%) основной группы.

Социальный компонент модели: во II-й группе пациенток с ХТБ и НГЭ, ЭГЭ уровень качества жизни чаще был низким в 139 (67%) случаев ($p<0,05$). В I-й группе уровень качества жизни чаще был средним в 93 (84,54%)

случаев. Во II-й группе 96 (46,15%) женщин с НГЭ, ЭГЭ и болью сообщали о неудовлетворенности семейными взаимоотношениями, конфликтах ($p<0,05$), что подтверждали данные и других исследователей (Улумбекова Г.Э. и соавт., 2022; Ahmed M. S. et all, 2021 Maria S. et all, 2023).

Психологический компонент модели: у 113 (54,32%) женщины 2 подгруппы с ХТБ и НГЭ, ЭГЭ выявлялся средний уровень стресса, у 59 (53,64%) женщин без эндометриоза уровень стресса был низким ($p<0,05$). Клиническая депрессия чаще наблюдалась во 2 подгруппе пациенток с ХТБ при НГЭ, ЭГЭ – у 42 (32,31%), чем в 1 подгруппе без боли – у 11 (14,10%) ($p<0,05$), что согласовалось с данными других авторов (Dulce C. R., 2022; Rizwana R. et all, 2022).

Результаты комплексного лечения

Эффективность проведенного лечения оценивалась через 2, 3, 6 месяцев на основании инструментальных, лабораторных методов исследования и опросников, гинекологического, неврологического статуса. Клиническими критериями эффективности лечения были купирование или уменьшение боли (по ВАШ), улучшение качества жизни, сексуальной функции, снижение уровня тревоги, депрессии.

Таблица 1 – Динамика интенсивности боли по ВАШ с учетом лечения

Группы	2А1 подгруппа (n=21)	2А2 подгруппа (n=25)	2А1 подгруппа (n=20)
Получаемое лечение	Диеногест 2 мг	Диеногест + амитриптилин	Только операция
До лечения	5,71±0,22	5,54±1,01	5,51±1,03
На фоне лечения	4,32±1,34	3,02±1,41*	4,83±1,01
После лечения	2,01±0,24*	0,84±0,42 **	3,35±1,24

Примечание: * – $p<0,05$ при сравнении 2А2 подгруппы с 2А1 и с 2А3 подгруппами. ** – $p<0,001$ при сравнении 2А2 подгруппы с 2А1 и с 2А3 подгруппами

Через 3 месяца от начала терапии во 2А2 подгруппе было выявлено снижение интенсивности боли по ВАШ на 84,84% [Таблица 1].

К концу 3-го месяца об отсутствии боли сообщили 23 (92,0%) пациентки 2А2 подгруппы, 17 (80,95%) пациенток 2А1 подгруппы, 5 (25,0%) пациенток 2А3 подгруппы. Эффективность применения амитриптилина при ХТБ и эндометриозе также была подтверждена и в других исследованиях (Ласкевич А.В., 2017; Кузнецова Д.Е., 2019). Во 2А1 подгруппе выявлено снижение интенсивности боли по ВАШ на 64,80% ($p<0,05$), а в 2А3 подгруппе – снижение интенсивности боли ВАШ на 39,20% [Таблица 1]. Эффективность диеногеста при эндометриозе, боли оценена другими авторами (Оразов М.П., 2021; Han W. et all, 2024). Во 2Б2 подгруппе отсутствие боли отмечено через 3 месяца от начала лечения у 22 (88,0%) женщин. Выявлено снижение интенсивности боли по ВАШ на 88,61% ($p<0,05$) [Таблица 2].

Таблица 2 – Динамика интенсивности ХТБ с нейропатией по ВАШ у обследованных женщин с учетом лечения

Группы	2Б1подгруппа (n=19)	2Б2подгруппа (n=25)	2Б1подгруппа (n=20)
Получаемое лечение	Диеногест 2 мг	Диеногест + клоназепам	Только операция
До лечения	7,72±0,14	7,81±0,21	7,54±1,35
На фоне лечения	6,21±0,34	5,23±0,38*	6,48±0,44
После лечения	5,09±0,33	0,89±0,42**	6,52±1,44

Примечание: *– $p<0,05$ при сравнении 2Б2 подгруппы с 2Б1 и с 2Б3 подгруппами. **– $p<0,001$ при сравнении 2Б2 подгруппы с 2Б1 и с 2Б3 подгруппами

Во 2Б1 и 2Б3 подгруппах не было выявлено отсутствия боли ни у одной пациентки через 3 месяца. Во 2Б3 подгруппе интенсивность боли уменьшилась на 13,53%, во 2Б1 – на 34,07% [Таблица 2].

При оценке в динамике ТТ у пациенток 2А2

подгруппы к концу наблюдения выявлялись ТТ в области длинных мышц спины у 3 (12,0%) женщин ($p < 0,05$). Уменьшение мышечного напряжения после лечения, связано с противоболевым, антидепрессивным действием амитриптилина. Во 2А1 подгруппе к концу наблюдения ТТ в области длинных мышц спины – у 5 (23,81%), большой ягодичной мышцы – у 1 (4,77%), в зоне грушевидной мышцы – у 1 (4,77%) пациенток. У пациенток 2А3 подгруппы не выявлено статистически значимых различий в количестве выявляемых ТТ до и после лечения.

У 2 (8,0%) пациенток 2Б2 подгруппы к концу наблюдения выявлялись ТТ только в области длинных мышц спины ($p < 0,05$). Клоназепам снимает спазмы, уменьшает тревогу. Эффективность применения клоназепама, ТМС, кинейзиотейпирования была подтверждена другими авторами (Барулин А.Е., 2021; Pilot-Monange A. et al., 2019). У пациенток 2Б1 и 2Б3 подгрупп к концу наблюдения не отмечалось статистически значимых различий в количестве диагностируемых ТТ, при оценке неврологического статуса выявлялись нарушения чувствительности: парестезии у 8 (42,10%) и у 6 (31,58%) соответственно и гиперестезия: у 12 (60,0%) и у 9 (45,0%) соответственно ($p > 0,05$).

После проведенного лечения повышенный уровень качества жизни наблюдался у 19 (76,0%) пациенток 2А2 подгруппы, у 12 (57,14%) пациенток во 2А1 подгруппе был средний уровень, у 9 (45,0%) во 2А3 подгруппе преобладал пониженный уровень качества жизни. У 20 (80,0%) пациенток 2Б2 подгруппы наблюдался повышенный уровень качества жизни, у 12 (63,16%) пациенток во 2Б1 подгруппе был низкий уровень, у 14 (70,0%) во 2Б3 подгруппе преобладал пониженный уровень качества жизни. При сравнительном анализе динамики качества жизни женщин во 2Б1 и 2Б3 подгруппах не отмечалось изменений показателей по сравнению с исходными ($p > 0,05$). Уровень стресса

оставался средним у 12 (63,16%) пациенток и у 12 (60,0%) пациенток 2Б1 и 2Б3 подгрупп соответственно. Наличие субклинической тревоги у 8 (42,11%) и у 12 (60,0%) соответственно также влияло на домены качества жизни.

Во 2А2 подгруппе выявлено повышение всех показателей сексуальной функции к концу лечения ($p<0,05$): 25 (100%) пациенток находились в состоянии сексуального комфорта. Во 2А1 подгруппе к концу наблюдения 17 (80,95%) женщин – в состоянии сексуального комфорта, 4 (19,04%) имели низкую степень сексуальной дисфункции. Во 2А3 подгруппе не выявлено изменения показателей, что связано наличием среднего уровня стресса у 14 (70,0%) пациенток, который поддерживает наличие ТТ.

Во 2Б2 подгруппе к концу наблюдения 23 (92,0%) женщины находились в состоянии сексуального комфорта ($p<0,001$). Во 2Б1 подгруппе к концу 3 месяца 3 (15,79%) женщин находились в состоянии сексуального комфорта, 8 (42,10%) имели низкую степень сексуальной дисфункции. Во 2Б3 подгруппе к концу 3 месяца 8 (40,0%) женщин имели умеренную степень сексуальной дисфункции ($p>0,05$).

Улучшение показателей сексуальной функции у 2Б2 подгруппы, связано с тем, что применение адыювантной гормональной, противоболевой терапии, а также дополнительных методов комплексного лечения снизили болевые ощущения (диспареунию), дискомфорт. Эффективность применения кинейзиотейпирования при повышенном мышечном тоне и боли подтверждено исследователями (Барулин А.Е., 2021; Mário L. et all, 2022).

Ни у одной из пациенток не было выявлено побочных эффектов во время и после проведения курса сеансов ТМС. 2 (8,0%) пациенток, получавших антидепрессант, сообщили о сонливости на фоне приема, 6 (24,0%) пациенток пожаловались на сухость во рту. 3 (13,64%) пациентки, получавших миорелаксант, сообщили о чувстве усталости.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что ХТБ при эндометриозе имеет многофакторную природу, включает в себя ноцицептивный, неврогенный и психогенный компоненты, центральные механизмы поддержания боли. Междисциплинарный подход к лечению ХТБ - основной критерий успешного лечения.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективным направлением в разработке диагностических маркеров ХТБ при эндометриозе является определение содержания в крови нейротрансмиттеров для ранней диагностики боли и оценки эффективности ее лечения. Определение содержания в гистологическом материале ADRB2 может повысить эффективность диагностики ХТБ при эндометриозе.

ВЫВОДЫ

1. Психоземotionalное состояние женщин с НГЭ, ЭГЭ и ХТБ характеризуется высокими уровнями стресса ($155,24 \pm 3,17$ баллов), тревоги и депрессии, выраженным снижением уровня качества жизни (качество жизни субъективное ($36,52 \pm 4,01$); физическое и психологическое благополучие ($33,04 \pm 5,11$); социальное благополучие ($30,87 \pm 4,52$), самовосприятия ($32,24 \pm 4,48$). Эти компоненты составляют биопсихосоциальную модель боли при эндометриозе. Компоненты модели позволяют определить факторы, способствующие хронизации боли, подобрать индивидуальный подход для работы с пациентом для эффективного лечения.

2. Для пациенток с ХТБ и НГЭ, ЭГЭ характерны следующие 6 фенотипов: «центральная сенситизация», «мышечный спазм», «воспалительный», «сексуальная дисфункция», «нейропатический», «психосоциальный». Разделение пациенток с ХТБ по фенотипам позволяет адекватно подобрать терапию и повысить эффективность лечения, снизить риск рецидивов.

3. Выявлены статистически значимо повышенные показатели адреналина, норадреналина у женщин с ХТБ и НГЭ по сравнению с безболевым формой, что говорит об симпатикотонии, высоком уровне стресса, тревоги и дисбалансе нейротрансмиттеров.

4. Комплексный подход к лечению ХТБ ассоциированной с НГЭ, ЭГЭ позволил на 84,84% снизить интенсивность боли у пациенток, получавших диеногест, антидепрессант амитриптилин и на 88,61% снизить интенсивность боли у пациенток, получавших диеногест и миорелаксант клоназепам. Применение немедикаментозных методов лечения (ТМС, ЛФК, кинейзиотейпирование) сокращает сроки реабилитации, улучшает показатели качества жизни.

5. Разработанный комплексный патогенетический подход к лечению пациенток с ХТБ и НГЭ, ЭГЭ, который включает в себя консультация врача-невролога и других специалистов по показаниям позволяет повысить эффективность лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с НГЭ, ЭГЭ и ХТБ показано назначение гормональной терапии (диеногест 2мг/сут) после оперативного лечения на 6 месяцев и более для снижения риска рецидива эндометриоза. Консультация врачом-неврологом, назначение противоболевой терапии пациенткам с НГЭ, ЭГЭ и болью: пациенткам с ХТБ без нейропатии: амитриптилин 12,5 мг/сут на ночь с постепенным повышением дозы до 25 мг в течение 3 месяцев; при наличии нейропатического компонента боли – клоназепам 2 мг/сут на ночь 3 месяца. Рецепты на противоболевые препараты выписывает врач-невролог. Противоболевая терапия назначается с целью повышения эффективности купирования ХТБ, нормализации функции ЦНС. Под наблюдением врача-невролога, контролем

лабораторных показателей биохимического анализа и клинического анализа крови.

2. Обучение пациенток восприятию боли и формирование у них навыков правильного восприятия боли для сокращения сроков выздоровления.

3. В комплексную терапию пациентов с ХТБ и НГЭ, ЭГЭ рационально включать дополнительные методы терапии и реабилитации: ГБО, ТМС в количестве 5-10 сеансов по 10-15 минут, ЛФК, кинезиотейпирование.

4. Пациенткам с целью коррекции сроков терапии ХТБ и НГЭ, ЭГЭ показано динамическое наблюдение с интервалами 2, 3, 6 месяцев.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Чернецова, А.С. Оценка эффективности диеногеста в терапии хронической тазовой боли у больных эндометриозом / Адамян Л.В., Мурватов К.Д., Киселев С.И., Арсланян К.Н., Чернецова А.С. // **Проблемы репродукции.** – 2023. – Т.29, №2. – С. 51-56
2. Чернецова, А.С. Объективизация хронической тазовой боли у пациенток с эндометриозом / Чернецова А.С., Адамян Л.В., Шаров, К.Д. Мурватов К.Д., Киселев С.И., Яроцкая Е.Л., Прокофьева Ю.С. // **Проблемы репродукции** – 2023. – Т. 29, №6. – С. 102-105
3. Чернецова, А.С. Возможности повышения эффективности комплексной терапии эндометриоза и хронической тазовой боли у пациенток репродуктивного возраста / Адамян Л.В., Шаров М.Н., Мурватов К.Д., Киселев С.И., Арсланян К.Н., Чернецова А.С., Прокофьева Ю.С. // **Проблемы репродукции.** – 2023. – Т. 29, №3. – С. 91-97
4. Чернецова, А.С. Современные аспекты диагностики и лечения хронической тазовой боли в гинекологии / Адамян Л.В., Мурватов К.Д., Обельчак И.С., Чернецова А.С., Жеребцов А.И., Мареев А.В. // Вестник Медицинского

института непрерывного образования. – 2023. – Т. 3, № 4. – С. 93–98

5. Чернецова, А.С. Синдром хронической тазовой боли: диагностика и лечение / Адамян Л.В., Мурватов К.Д., Обельчак И.С., Чернецова А.С., Мареев А.В. // Медицинский вестник МВД. – 2022. – №5. – С.56-58

6. Чернецова, А.С. Нейропатическая боль у пациенток с эндометриозом – диагностика и лечение: сравнительное проспективное исследование / Шаров М.Н., Чернецова А.С., Адамян Л.В., Мурватов К.Д., Киселев С.И., Прокофьева Ю.С., Гончаров И.Н. // Коморбидная неврология. – 2024. – Т.1, №2. – С. 5–14

7. Чернецова, А.С. Патогенетические аспекты хронической тазовой боли при эндометриозе: перспективы диагностики (обзор литературы) / Чернецова А.С., Адамян Л.В., Мурватов К.Д., Степанян А.А. // **Проблемы репродукции.** – 2023. – Т. (30), №4. – С.112-120

8. Чернецова, А.С. Определение содержания катехоламинов у пациенток с хронической тазовой болью, ассоциированной с эндометриозом / Чернецова А.С., Шаров М.Н., Л.В. Адамян Л.В., Мурватов К.Д., Киселев С.И., Прокофьева Ю.С., Гончаров И.Н. // **Фарматека.** – 2024. –Т. (31), №8. – С. 66-71