

На правах рукописи

МУСОЛЪЯНЦ РУЗАННА АЛЕКСАНДРОВНА

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ У БОЛЬНЫХ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ  
ЭНДОМЕТРИОЗОМ**

14.01.01 - акушерство и гинекология

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

Иваново 2016

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Куценко Ирина Игоревна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры акушерства и гинекологии №1  
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России

**Унанян Ара Леонидович**

доктор медицинских наук  
заместитель директора ФГБУ  
«Ростовский научно-исследовательский  
институт акушерства и педиатрии» МЗ РФ  
по научно-исследовательской работе

**Ермолова Наталья Викторовна**

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д208.028.01, при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, Россия, г.Иваново, ул. Победы 20.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ "Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова" Минздрава России, сайт: <http://www.niimid.ru>.

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

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Панова Ирина Александровна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** По статистике ВОЗ хронической тазовой болью страдают около 15% женщин репродуктивного возраста. ХТБ оказывает существенное влияние на работоспособность, качество повседневной жизни и является поводом для огромных расходов на здравоохранение. У 50-60% женщин и девочек - подростков с тазовой болью верифицируется эндометриоз. Перитонеальный эндометриоз (ПЭ) остается одной из наиболее распространенных локализаций эндометриоза, ведущим проявлением, которого является хроническая тазовая боль (Адамян, Л.В., 2013).

Основной терапией ХТБ, ассоциированной с ПЭ, на современном этапе является лапароскопическая деструкция эндометриоидных очагов. При этом частота рецидивирования ХТБ после оперативного лечения достигает 47 % (Адамян Л.В., 2013, Jacobson T.Z., 2009, Flor H., et. al, 2011 Lyons, T.L., 2002). При рецидивах ХТБ повторные операции нецелесообразны и основным методом признана гормонотерапия (Адамян, Л.В., 2011; Богуславская, Д.В., 2011; Тихомиров, А.Л., 2013; Ярмолинская, М.И., 2009, Harada M., 2010, Kang J.L., 2010). Однако после ее отмены возникают повторные рецидивы (через 5 лет до 73%) (Адамян Л.В., 2013, Fitzgerald C. M., 2011). Таким образом, до настоящего времени ни один из предложенных методов лечения не привел к полному регрессу ХТБ при ПЭ и не позволил избежать рецидивов.

Учитывая многокомпонентность и многообразие перекрестных звеньев в патогенезе ХТБ при ПЭ (ноцицептивный, невропатический и психогенный компоненты), дальнейшее комплексное изучение патогенетических факторов тазовой боли, которое позволит с учетом ее интенсивности и характера течения заболевания (впервые выявленный или рецидив) разработать дифференцированную долговременную программу медикаментозной терапии является, несомненно, актуальным.

**Степень разработанности.** Анализ литературных данных, по проблемам этиопатогенеза и терапии ХТБ при ПЭ показал, что различные факторы патогенеза эндометриоидных очагов, чье образование и персистенция и формирует впоследствии болевые ощущения, активно изучаются.

Так выявлено, что при ПЭ наблюдаются изменения базальной и циклической секреции гонадотропинов, что приводит к нарушению стероидогенеза в яичниках (Марченко Л.А., Ильина Л.М., 2011, Прилепская, В.Н., 2012, Barrier V.F., 2010; Schmidt N. et al., 2015). Доказана роль иммунной системы в патогенезе ХТБ при ПЭ с развитием выраженного дисбаланса иммунного ответа со снижением цитотоксической активности естественных киллеров и Т-лимфоцитов наряду с увеличением активности перитонеальных макрофагов, нарушением цитокинового каскада перитонеальной жидкости и периферической крови пациенток и формированием иммунного асептического воспаления (Адамян Л.В., 2013, Чобанян А.Г., 2009). Имеются многочисленные данные о снижении качества жизни у женщин с эндометриозом, связанное с ХТБ, обеспечивающей формирование нарушений психологического статуса и даже об

эндометриозе, как психосоматическом заболевании (Старцева Н.В., 2002; Фролова О.Г., 2004; Mahutte N.G. et al., 2005; Адамян Л.В., 2006; Stratton P., 2006; Насырова Р.Ф., 2009; Nnoaham K.E. et al., 2009). При этом мы встретили лишь единичные данные о роли серотонина в патогенезе ХТБ, которые подтверждали наличие у пациентов с ПЭ психосоматических нарушений и расстройств (Чернышова И.В., 2013). Практически отсутствуют комплексные исследования факторов участвующих в формировании всех компонентов ХТБ при ПЭ с учетом интенсивности и характера ее течения. При наличии достаточного количества исследований по эффективности терапии ХТБ при ПЭ отдельными препаратами, крайне мало работ посвящено сравнительному анализу препаратов первой линии адъювантной терапии, оценке эффективности диеногеста при рецидивах, а также специфической иммунотерапии для лечения ХТБ при ПЭ при различной интенсивности и характере течения болевого синдрома.

**Цель исследования:** повышение эффективности лечения ХТБ, обусловленной ПЭ путем разработки дифференцированной терапии с учетом патогенетических особенностей при различной интенсивности и характере течения болевого синдрома.

**Задачи исследования.**

1. Оценить зависимость ХТБ от стадии ПЭ, локализации, вида гетеротопий и характера течения заболевания (впервые диагностированный или его рецидив).
2. Изучить исходное состояние гормонального, цитокинового, серотонинового и психоэмоционального статусов у пациенток с различной интенсивностью и характером течения ХТБ у больных с ПЭ.
3. Провести корреляционный анализ показателей цитокинового и психоэмоционального статусов пациенток с ХТБ различной интенсивности и характером течения и концентрацией у них гуморального серотонина.
4. С учетом патогенетических особенностей при различной интенсивности и характере течения болевого синдрома разработать дифференцированный подход к терапии ХТБ при ПЭ.
5. Провести сравнительный анализ клинической эффективности и динамики патогенетических факторов при различном течении и интенсивности ХТБ при ПЭ на фоне дифференцированной терапии.

**Научная новизна.**

Впервые проведена комплексная оценка факторов, участвующих в патогенезе основных компонентов ХТБ (ноцицептивного, невропатического и психогенного), обусловленного ПЭ при различной интенсивности болевого синдрома и различном характере его течения (ХТБ при впервые диагностированном ПЭ или рецидив ХТБ ранее диагностированного ПЭ). Установлены особенности цитокинового баланса (присутствие воспалительного компонента в патогенезе ХТБ любой интенсивности и характере течения, определяемого по статистически значимому увеличению ПВИ (отношение цитокинов ИЛ1 $\beta$ /РАИЛ-1в одном семействе), серотонинового статуса (снижение уровня серотонина периферической крови усугубляется при усилении ХТБ), психоэмоционального статуса (наиболее значимые изменения при одной и той же

интенсивности боли наблюдается при рецидивах ХТБ). Выявлена коррелятивная взаимосвязь факторов, формирующих ХТБ (наличие множества сильных, разнонаправленных по модулю взаимосвязей между цитокиновым, психоэмоциональным статусом и уровнем серотонина) при различном течении ПЭ (наибольшие по модулю связи между ИЛ-2 и уровнем серотонина наблюдались при рецидивах умеренной ХТБ, наименьшие - при рецидивах ХТБ выраженной интенсивности).

Обнаружены достоверные различия в состоянии патогенетических факторов ХТБ в зависимости от выраженности болевого синдрома и от характера его течения, связанного с длительностью существования болевого синдрома. Подтверждено, что выраженность ХТБ не зависит от стадии (II или III) локализации и вида эндометриоидных гетеротопий.

С учетом особенностей патогенеза разработан дифференцированный подход к терапии при различном течении и интенсивности ХТБ при ПЭ. Обоснована целесообразность введения иммуномодулирующей терапии в комплекс лечения рецидивов ХТБ при ПЭ.

Оценена эффективность препаратов первой линии (диеногест и диеногест-содержащие КОК) адьювантной терапии ХТБ при впервые выявленном ПЭ, для купирования болевого синдрома, а также нивелирования патогенетических факторов ХТБ. Установлена терапевтическая ценность диеногеста для медикаментозной терапии рецидивов ХТБ при ПЭ, а также оценена эффективность введения рекомбинантного ИЛ-2 в качестве иммуномодулирующей терапии в комплексном медикаментозном лечении данного контингента больных.

#### **Теоретическое и практическое значение работы.**

На основании проведенных исследований углублены и расширены представления о патогенезе ХТБ при ПЭ. Установлено, что по сравнению с болевым синдромом при впервые выявленном ПЭ в случаях рецидивов ХТБ при идентичной интенсивности боли усугубляются гормональные дисфункции, достоверно значимо возрастают нарушения цитокинового профиля (ноцицептивный компонент) и снижается уровень серотонина, что в целом приводит к усугублению невропатического и психогенного компонентов боли. С патогенетических позиций обоснован выбор и длительность медикаментозной терапии, в зависимости от характера течения и интенсивности болевого синдрома при ПЭ. Практическому здравоохранению предложена эффективная дифференцированная медикаментозная терапия ХТБ при ПЭ с применением наиболее безопасных из существующих на современном этапе гормональных препаратов. Кроме того, в качестве дополнительного критерия мониторинга эффективности терапии предложено использование ПВИ.

**Методология и методы исследования.** Исследование выполняли в гинекологических отделениях и женских консультациях на лечебных базах кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии (Перинатального центра ГБУЗ «ККБ №2», МБУЗ Роддом г. Краснодара, женских консультаций №4, №5 г. Краснодар), на кафедре клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной

диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ) с 2012 по 2014 гг. в несколько этапов. На первом этапе проводили обследование 225 женщин: 195 больных ПЭ страдающих ХТБ, в возрасте от 18 до 45 лет и 30 здоровых женщин этого же возраста (группа контроля).

Критериями включения пациенток в исследование являлись: репродуктивный возраст от 18 до 45 лет, наличие синдрома хронической тазовой боли, эндоскопически и гистологически подтвержденный ПЭ, отсутствие экстрагенитальной патологии в стадии субкомпенсации и декомпенсации в течение года до проведения исследования, отсутствие острой и обострения хронической гинекологической патологии в течение года до проведения исследования, отсутствие гормонотерапии в течение одного года.

Критериями исключения из исследования явились возраст пациентов менее 18 лет, более 45 лет, другие локализации эндометриоза, миома матки, иная гинекологическая патология, наличие тяжелой соматической патологии, наличие высокой личностной тревожности, превалирующей над реактивной, отказ пациентки от участия в исследовании.

В зависимости от характера течения ПЭ (ХТБ при впервые выявленном ПЭ или ее рецидив) и интенсивности ХТБ (оцениваемой по ВАШ) больные были разделены на соответствующие 4 клинические группы: 1 группа - 53 пациентки с ХТБ интенсивностью 4 - 6 баллов, обусловленной впервые выявленным ПЭ; 2 группа - 56 пациенток с ХТБ интенсивностью 7 - 9 баллов, обусловленной впервые выявленным ПЭ; 3 группа - 45 пациенток с ХТБ интенсивностью - 4 - 6 баллов, обусловленной рецидивом ранее выявленного ПЭ; 4 группа - 41 пациентка с ХТБ интенсивностью - 7-9 баллов, обусловленной рецидивом ранее выявленного ПЭ, 5 группа - контроль.

На втором этапе исследования проведен проспективный анализ клинико-лабораторных и инструментальных данных с оценкой гормонального профиля, цитокинового, серотонинового и психоэмоционального статусов. Все больные консультированы психологом с тестированием, определяющим уровень качества жизни, реактивную и личностную тревожность.

На третьем этапе исследования патогенетически обоснован выбор дифференцированной терапии в зависимости от интенсивности и характера течения ХТБ при ПЭ, в том числе с включением лечебный комплекс рекомбинантного ИЛ-2 при рецидивах ХТБ. На завершающем этапе проведена сравнительная оценка эффективности различных методов медикаментозной терапии.

Для сравнительной оценки эффективности различных методов терапии ХТБ, при ПЭ, ранее выделенные клинические группы, были разделены на сателлитные клинические группы: 6 группа - 26 пациенток с впервые выявленным ПЭ и интенсивностью ХТБ 4-6 баллов получали диеногест (2 мг в сутки) 6 месяцев; 7 группа - 28 пациенток с впервые выявленным ПЭ и ХТБ 4-6 баллов - диеногест-содержащие КОК - 6 месяцев в непрерывном режиме; 8 группа - 27 пациенток с впервые выявленным ПЭ и ХТБ 7-9 баллов - диеногест - 9 месяцев; 9 группа - 28 пациенток с впервые выявленным ПЭ и ХТБ 7-9 баллов - диеногест-

содержащие КОК - 9 месяцев в непрерывном режиме; 10 группа - 22 больные с ХТБ 4-6 баллов - получали диеногест (2 мг в сутки) в течение 6 месяцев и внутривенно (с первого дня гормонотерапии) трижды через день рекомбинантный ИЛ-2 по 0,5 мг на 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида; 11 группа - 23 пациентки (ВАШ 4-6 баллов) - диеногест - 6 месяцев; 12 группа - 21 пациентка (7-9 баллов) - диеногест - 9 месяцев и ИЛ-2 по вышеуказанной схеме; 13 группа - 20 пациенток (ВАШ 7-9 баллов) - диеногест - 9 месяцев. После окончания основной терапии все больные получали диеногест-содержащие КОК (диеногест+эстрадиола валеарат) до 24 месяцев мониторинга в циклическом режиме в качестве поддерживающей терапии. Сравнительная эффективность проводимой терапии оценивалась в динамике на фоне лечения течении двух лет мониторинга (через 1, 3, 6, 9, 12 и 24 месяцев).

Всем пациенткам проводилось клиническое обследование, исследовался гормональный статус (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, пролактин, прогестерон) на 2 - 5 день, в дни предполагаемой овуляции (12-14 день) и второй фазы менструального цикла (21 – 23 день). Исследование проводилось методом ИФА, с использованием реагентов 100-02 Стероид ИФА-прогестерон № 100-03 Стероид ИФА-тестостерон № 100-04 ИФА-пролактин, № 100-05 Гонадотропин ИФА-ЛГ № 100-06 Гонадотропин ИФА-ФСГ, Estradiol ELISA KIT- 2693 (производителей компании «АлкорБио», «DRG»).

Определение содержания про - и противовоспалительных цитокинов в периферической крови (ИЛ1 $\beta$ , ИЛ8, ИЛ6, ИЛ2, РАИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-10) до лечения и на фоне терапии у всех пациенток проводили методом иммуноферментного анализа (ASCENT, Финляндия) с использованием соответствующей панели моноклональных антител (ЗАО ВЕКТОР-БЕСТ, г. Ростов-на-Дону). Рассчитывался провоспалительный индекс, отражающий баланс цитокинов в семействе ИЛ-1, как отношение ИЛ1 $\beta$ /РАИЛ-1.

Количественное содержание медиатора антиноцицептивных систем головного мозга серотонина в сыворотке крови определяли методом высокоточного иммуноферментного твердофазного анализа с использованием набора реактивов фирмы «ELISA», Германия. Для повышения точности и упрощение способа объективизации интенсивности боли применялся «Способ регистрации интенсивности хронической невропатической боли» рекомендованный патентом №2254574 (Шутов А.А.; Каракулова Ю.В.; Завалина Т.В., 2005).

Лечебно-диагностическую лапароскопию проводили по общепринятой методике с помощью оборудования фирмы «KarlStorz» (Германия) по общепринятой методике на 5-12 день менструального цикла. ЛС проведена у 109 больных с впервые выявленным ПЭ и только у 42 из 86 пациенток с рецидивированием процесса (в связи отсутствием у них медицинской документации о проведенной операции или отказом от консервативной терапии без оперативного этапа). Степень распространения ПЭ определяли в баллах по пересмотренной классификации Американского общества фертильности r-AFS, оценивающей глубину инвазии, площадь эндометриoidных очагов и

выраженность спаечного процесса: I степень эндометриоза - минимальная (1-5 баллов), II степень - легкая (6-15 баллов), III степень - средняя (16-40 баллов), IV степень - тяжелая (более 40 баллов). Гистероскопия выполнялась одновременно с лапароскопией у пациенток с наличием внутриматочной патологии (полипы, гиперплазия эндометрия) перед отдельным выскабливанием матки и после него.

Оценку психосоматического статуса проводили по результатам тестирования, включавшего в себя вопросник SF - 36 для оценки качества жизни и тест Спилберга-Ханина для оценки реактивной и личностной тревожности.

Оценка эффективности терапии проводилась по следующим критериям: наличие и выраженность ХТБ, дисменореи и диспареунии; нарушений психоэмоциональной сферы; появление рецидивов клинической симптоматики, состояние цитокинового профиля; уровень содержания серотонина в периферической крови.

**Статистическую обработку** полученных данных проводили, используя нахождение характеристик описательной статистики: выборочного среднего, медианы, процентилей, дисперсии, выборочного стандартного отклонения. Предварительный анализ распределения числовых данных в выборках проводили с помощью графического построения, проверку на нормальность закона распределения проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Различия центральных параметров распределений проводилось с помощью критерия Уитни-Манни или для сравнения частот применяли критерий  $\chi^2$ . Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициентов корреляции Спирмена. При статистической обработке использовали надстройку в программе EXCEL "Пакет анализа", а также статистический программный пакет STATISTICA V.8. Достоверным считали различия при  $p < 0,05$ .

#### **Положения диссертации, выносимые на защиту.**

1. При нарастании интенсивности ХТБ обусловленном впервые выявленным ПЭ достоверно значимо усиливаются дисфункции цитокинового и серотонинового звеньев, участвующих в формировании всех компонентов ХТБ.

2. Патогенез рецидивов ХТБ при ПЭ в отличие от ХТБ при впервые выявленном ПЭ при идентичной интенсивности боли характеризуется достоверно значимым усугублением провоспалительной направленности цитокинового баланса, угнетением антиноцицептивной серотонинэргической системы и нарастанием психогенного компонента боли.

3. При впервые выявленном ПЭ адъювантная терапия диеногестом с переходом на диеногест-содержащие КОК по сравнению с монотерапией диеногест-содержащими КОК позволяет добиться более быстрого и эффективного нивелирования цитокиновых и серотониновых дисфункций и соответственно - купировать ХТБ, нарушения психоэмоционального статуса и избежать рецидивов.

4. При рецидивах ХТБ, обусловленной ПЭ, комбинированная медикаментозная терапия диеногестом и рекомбинантным ИЛ-2 с последующим переходом на диеногест-содержащие КОК по сравнению с идентичной терапией без прямой иммунокоррекции значительно повышает клиническую



эффективность, с большей частотой профилактирует дальнейшие рецидивы и сопровождается быстрым восстановлением цитокинового и серотонинового статусов.

#### **Степень достоверности и апробация работы.**

Диссертационная работа представляет самостоятельный труд автора. Автором проведен анализ современной литературы, осуществлен отбор пациенток в группы, их клиническое обследование, ведение пациенток с ХТБ при ПЭ, а также их оперативное лечение. Выполнена статистическая обработка, анализ полученных данных и обобщение результатов клинико-лабораторных исследований.

Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что результаты исследований, приведенные в диссертации, соответствуют первичной документации. Достоверность проведенного исследования не вызывает сомнений в связи с достаточным количеством материала.

Полученные результаты внедрены в практику работы гинекологического отделений и женских консультаций ПЦ ГБУЗ «ККБ№2», гинекологического отделения клинической больницы МБУЗ «Родильный дом». Материалы диссертации используются в учебном процессе при проведении лабораторно-практических занятий, чтении лекций и научных исследований в Кубанском государственном медицинском университете.

Материалы диссертации были представлены на научной конференции на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Кубанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 марта 2016 года (протокол № 9). Основные положения работы доложены, обсуждены и получили положительную оценку на XV, XVI Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (г. Москва 2014г., 2015 г.), VII, VIII Региональном научном форуме «Мать и дитя» (г. Сочи, 2015 г., Геленджик 2015г.), XIII XIV Региональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов Юга России "Медицинская наука и здравоохранение" (г. Краснодар 2016), VII Всероссийской научной конференции «Иммунология репродукции: теоретические и клинические аспекты». - (Ростов-на-Дону, 2015).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 2 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, заключения, списка сокращений, приложений и списка литературы, который содержит 91 отечественных работ и 117 зарубежных. Работа изложена на 187 страниц машинописного текста. Диссертация иллюстрирована 36 таблицами, 32 рисунками и содержит 4 приложения.

### **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Результаты исследования и их обсуждение.** У всех пациенток имелись жалобы на хроническую тазовую боль, у 57 (29,2%) больных - на дисменорею, у 30 (15,4%) - диспареунию, у 9 (4,6%) - мено- и метроррагию. Сочетание

нескольких симптомов имело место у 97 (49,7%) больных. У всех пациенток наблюдались нарушения психоэмоциональной сферы.

Исследование выборки у пациенток с ХТБ при впервые выявленным ПЭ (n=109) и у пациенток с рецидивом ХТБ (n=86) для различных сроков возникновения боли показало, что наибольшая доля среди пациенток с диагнозом, установленным впервые приходилась на возрастную группу «30-34» года и составило 41,3%. Для пациенток с рецидивом ХТБ максимальная доля наблюдалась для возрастной группы «35-39» лет и составила 37,2%. Соматический и акушерско-гинекологический анамнез у пациенток не имел существенных внутригрупповых различий и не влиял на течение основного заболевания.

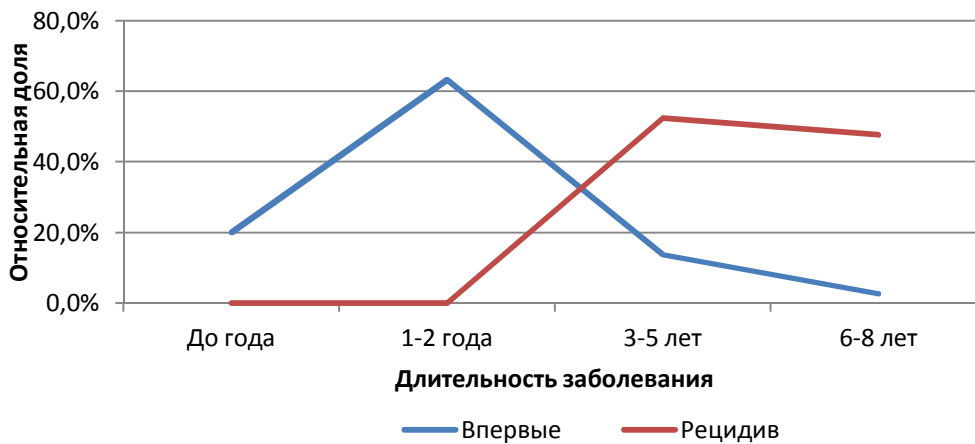


Рисунок 1. Относительные доли пациенток для различных сроков длительности заболевания среди больных с ХТБ при впервые выявленном и рецидиве.

Необходимо отметить, что для выборки пациенток 1 и 2 групп наиболее часто встречались больные с длительностью ХТБ «1-2 года», их доля в выборке равна 63,3%. А для выборки пациенток 3 и 4 групп наибольшие частоты выявлены для сроков с длительностью этого синдрома «3-5 лет» (52,3%) и «6-8 лет» (47,7%). То есть при рецидиве ХТБ при ПЭ отмечалось достоверно более длительное течение процесса (рис. 1).

При эндоскопической оценке у 91 (46,6%) пациентки имела место II степень распространения ПЭ и у 104 (53,3%) - III степень распространения. Встречаемость степеней распространения по группам не зависела от характера течения и интенсивности болевого синдрома. Согласно критериев Савицкого Г.А., Горбушина С.М. (2002) у всех пациенток был выявлен активный процесс.

Общими гормональными изменениями у больных с ХТБ при ПЭ, независимо от характера течения и интенсивности клинических проявлений являлись изменение базальных уровней и овуляторных пиков гонадотропинов, относительная гиперэстрогемия во II фазе менструального цикла, снижение овуляторного пика эстрадиола, снижение уровня прогестерона в середине и во II фазе менструального цикла, что соответствует данным предыдущих исследователей (Леваков С.А., Хамошина М.Б., 2012 и др.) При этом выявлено достоверное усугубление гормонального дисбаланса в репродуктивной системе у пациенток 3 и 4 групп (рецидив ХТБ). Так уровень ФСГ в 3 группе снижался до  $5,21 \pm 1,75$  МЕ/л, в 4 группе до  $5,02 \pm 1,49$  МЕ/л против контрольной группы  $11,4 \pm 2,64$  МЕ/л ( $p < 0,05$ ), уровень прогестерона снижался до  $21,8 \pm 5,87$  нмоль/л в 3

группе и  $19,6 \pm 3,34$  нмоль/л в 4 группе, против  $43,2 \pm 3,3$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ) контроля, а уровень эстрадиола несколько повышался до  $635,7 \pm 113,4$  пмоль/л в 3 группе и до  $675,7 \pm 123,4$  пмоль/л в 4 группе против  $585,4 \pm 98,2$  пмоль/л в контроле. Вероятно, это обусловлено более длительным существованием хронической тазовой боли и истощением психофизиологических механизмов анальгезии, опосредованно влияющих на центральные регуляторные процессы в репродуктивной системе при рецидивах. Выявленный нами гормональный дисбаланс у больных с ПЭ не является непосредственным фактором формирования ХТБ, но как значимый фактор патогенеза ПЭ подтверждает необходимость проведения гормональной терапии.

Состояние цитокинового профиля свидетельствовало о присутствии воспалительного компонента в патогенезе ХТБ любой интенсивности и характере течения ПЭ. При этом у больных в 1 и 2 группах (впервые выявленный ПЭ) уже наблюдалось достоверное увеличение концентрации провоспалительных интерлейкинов в периферической крови по сравнению с группой контроля: 1 группа - ИЛ1 $\beta$   $81,35 \pm 5,67$  пкг/мл, 2 группа -  $98,45 \pm 6,37$  пкг/мл, ИЛ8 -  $37,92 \pm 3,39$  пкг/мл и  $49,95 \pm 3,16$  пкг/мл в 1 и 2 группы соответственно ( $p < 0,01$ ). Это в достаточной мере компенсировалось виражом противовоспалительного профиля: ИЛ4 -  $15,81 \pm 1,70$  пкг/мл в 1 группе,  $14,08 \pm 2,67$  пкг/мл во 2 группе, ИЛ10 -  $16,94 \pm 1,75$  пкг/мл и  $18,35 \pm 2,09$  пкг/мл - 1 и 2 группах соответственно ( $p < 0,01$ ), хотя и сопровождалось небольшим отставанием в нарастании последнего. Достоверно выраженные изменения в интерлейкиновом профиле наблюдались в группах с различной выраженностью болевого синдрома (табл. 1).

Таблица 1- Цитокиновый профиль периферической крови пациенток с хронической тазовой болью, ассоциированной с перитонеальным эндометриозом ( $M \pm m$ )

Группа	ИЛ1 $\beta$ , пкг/мл	РАИЛ-1, пкг/мл	ИЛ8, пкг/мл	ИЛ6, пкг/мл	ИЛ2, пкг/мл	ИЛ4, пкг/мл	ИЛ10, пкг/мл
Контрольная группа, n=30	$68,32 \pm 2,43$	$358,13 \pm 21,11$	$30,15 \pm 1,83$	$45,00 \pm 6,00$	$2,80 \pm 0,06$	$13,02 \pm 0,87$	$13,70 \pm 0,80$
1 группа, n=53	$81,35 \pm 5,67^*$	$368,64 \pm 18,25$	$37,92 \pm 3,39^*$	$59,92 \pm 4,38^*$	$4,87 \pm 0,60^*$	$15,81 \pm 1,70$	$14,08 \pm 2,67$
2 группа, n=56	$98,45 \pm 6,37^{*\wedge}$	$369,12 \pm 18,14$	$49,95 \pm 3,16^{*\wedge}$	$71,51 \pm 3,26^{*\wedge}$	$6,47 \pm 0,39^{*\wedge}$	$16,94 \pm 1,75^*$	$18,35 \pm 2,09^*$
3 группа, n=45	$119,11 \pm 10,22^*$	$165,21 \pm 14,40^*$	$63,11 \pm 4,33^*$	$83,05 \pm 7,23^*$	$9,05 \pm 1,33^*$	$10,05 \pm 1,10^*$	$10,16 \pm 2,86^*$
4 группа, n=41	$64,85 \pm 5,03^{\wedge\wedge}$	$121,50 \pm 15,10^{*\wedge\wedge}$	$27,02 \pm 2,91^{\wedge\wedge}$	$45,55 \pm 3,44^{\wedge\wedge}$	$2,19 \pm 0,47^{\wedge\wedge}$	$9,92 \pm 1,21^*$	$9,56 \pm 2,32^*$

Примечание: \* - достоверность отличий от контроля ( $p < 0,01$ );  $\wedge$  - достоверность межгрупповых различий (группа 1-группа 2);  $\wedge\wedge$  - достоверность межгрупповых различий (группа 3-группа 4).

Выявленные различия наглядно демонстрирует провоспалительный индекс, отражающий в частности баланс цитокинов в семействе ИЛ-1, как отношение ИЛ1 $\beta$ /РАИЛ-1 (ПВИ) -  $0,22 \pm 0,05$  в 1 группе и  $0,26 \pm 0,03$  во 2 группе, против  $0,19 \pm 0,03$  в группе контроля (рис. 2).

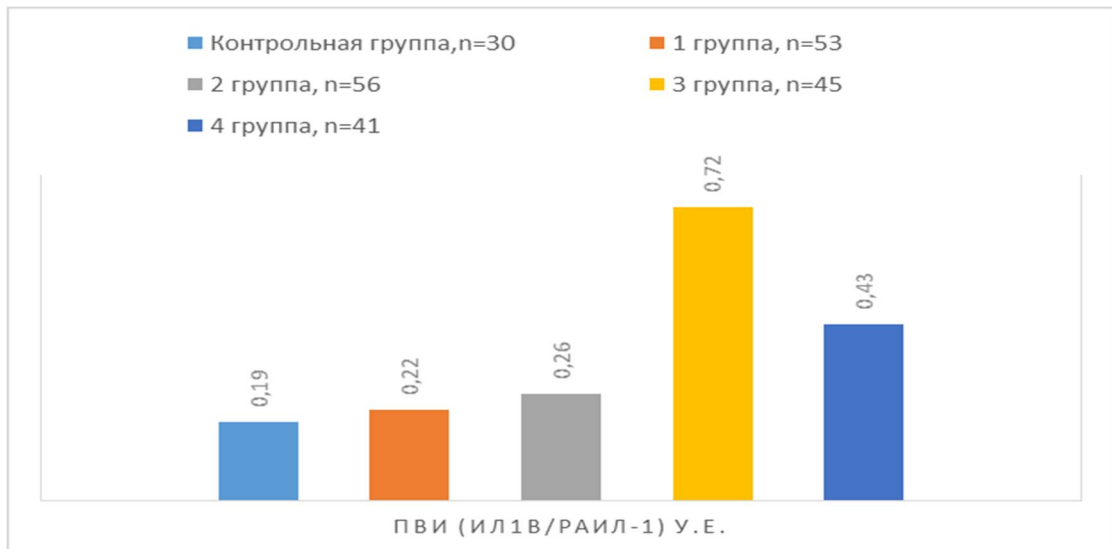


Рисунок 2. Отношения про- и противовоспалительных цитокинов периферической крови пациенток с хронической тазовой болью, ассоциированной с перитонеальным эндометриозом,

У пациенток 3 группы (рецидив умеренной ХТБ) наблюдалось максимально выраженное превалирование провоспалительного цитокинового звена с некоторым угнетением противовоспалительного, что подтверждается ПВИ -  $0,72 \pm 0,05$  ( $p < 0,05$ ) (рис. 2). У пациенток 4 группы (рецидив выраженной ХТБ) отмечена выраженная депрессия уровня про- и противовоспалительных цитокинов с уменьшением абсолютных показателей уровня интерлейкинов (ИЛ1 $\beta$  -  $64,85 \pm 5,03$  пкг/мл, ИЛ8 -  $27,02 \pm 2,91$  пкг/мл), что трактуется как «ложная стабилизация» и является показателем срыва адаптивных возможностей. Однако, даже в условиях срыва адаптации ПВИ свидетельствовал о превалировании провоспалительного компонента в цитокиновом профиле ( $0,43 \pm 0,02$ ) против  $0,19 \pm 0,03$  в контроле ( $p < 0,05$ ). В целом полученные данные позволяют использовать ПВИ как адекватный маркер эффективности проводимой терапии пациенток с ХТБ при ПЭ.

В наших исследованиях у пациенток с ХТБ при ПЭ выявлено существенное (относительно группы контроля) снижение количественного содержания серотонина в сыворотке крови.

Корреляционный анализ на наличие связи между содержанием серотонина и значениями оценок боли по ВАШ показал, что эта связь была отрицательной, то есть с увеличением интенсивности боли концентрация серотонина в крови уменьшалась. Коэффициенты корреляции статистически значимы для всех групп ( $p < 0,05$ ), а различие между значениями коэффициентов статистически значимое выявлено для 4-й группы пациентов ( $p < 0,05$ ) (рис 3).

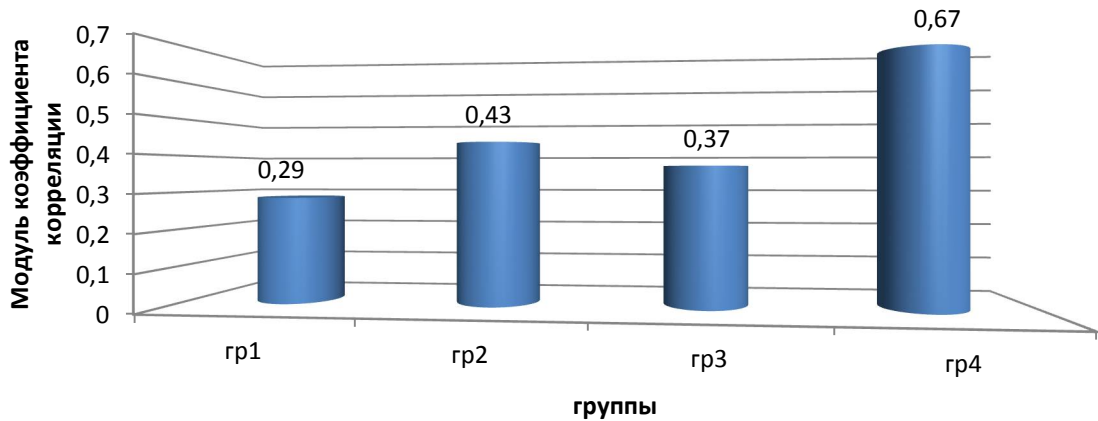


Рисунок 3. Значения модулей коэффициентов корреляции между содержанием серотонина и баллами по шкале ВАШ для исследуемых клинических групп.

Наибольшее значение коэффициента корреляции (0,67) выявлено у больных в 4 группе. Наименьшее значение коэффициента (0,29) регистрируется у больных в 1 группе. Снижение количественного содержания серотонина в сыворотке крови, достоверно усугублялось при усилении интенсивности боли и, особенно, при ее рецидивах - 1 группа -  $164,0 \pm 1,2$  нг/мг, 2 группа -  $110,4 \pm 1,4$  нг/мг, 3 группа -  $150,1 \pm 1,8$  нг/мг, 4 группа -  $96,1 \pm 1,7$  нг/мг ( $p < 0,05$ ). Обращало на себя внимание, что при идентичной субъективной оценке боли по ВАШ количественное содержание серотонина у больных 4 группы было достоверно более низким, чем у больных 2 группы, а в 3 группе - достоверно ниже, чем в 1 группе. По-видимому, это связано с более длительным течением заболевания при рецидивах, истощающим антиноцицептивную активность серотонинергической церебральной системы.

Известно, что хроническая боль любой локализации сопровождается эмоционально-личностными нарушениями. При анализе показателей личностной, реактивной тревожности и качества жизни необходимо отметить достоверно повышенную реактивную и личностную тревожность у всех больных с ХТБ при ПЭ относительно группы контроля. Заслуживает внимания, что при одинаковой интенсивности ХТБ у пациенток с первично выявленным эндометриозом (1 и 2 группы) и его рецидивом (3 и 4 группы) результаты оценки уровня личностной и реактивной тревожности достоверно различались, нарастая при рецидивировании процесса (реактивная тревожность при впервые выявленном ПЭ составила в 1 группе -  $42,45 \pm 5,43$ , во 2 группе -  $46,72 \pm 3,37$ , при рецидиве - в 3 группе -  $56,18 \pm 2,34$  и 4 группе -  $67,34 \pm 6,57$ , ( $p < 0,03$ ) от группы контроля ( $21,56 \pm 2,45$ ); личностная тревожность - 1 группа -  $43,3 \pm 4,57$ , 2 группа -  $42,34 \pm 4,37$ , 3 группа -  $57,31 \pm 3,54$  и 4 группа -  $69,21 \pm 7,32$ , ( $p < 0,05$ ) от контрольной группы). Необходимо отметить, что при одинаковой интенсивности ХТБ при ПЭ у пациенток 1 и 3 групп и 2 и 4 группы результат оценки уровня личностной и реактивной тревожности достоверно различались, нарастая при рецидивировании процесса.

В соответствие с интегративными показателями опросника SF-36 у всех пациентов с ХТБ, обусловленным ПЭ существенно снижается качество жизни.

Минимально страдает качество жизни у пациенток с впервые выявленным процессом не зависимо от субъективной оценки интенсивности тазовой боли. Наиболее выраженное снижение качества жизни наблюдалось в группах с рецидивом ХТБ при ПЭ, что прослеживается по всем показателям. Например, параметр социального функционирования (СФ) пациентки с впервые выявленным эндометриозом оценивают как  $50,34 \pm 3,53$  баллов - 1 группа и  $49,45 \pm 3,44$  во 2 группе, против  $91,31 \pm 4,69$  баллов в контроле ( $p < 0,05$ ); женщины с рецидивом ХТБ оценивают СФ еще более низко: 3 группа -  $35,27 \pm 3,83$  баллов и 4 группа -  $34,21 \pm 4,01$  баллов, что также составляет достоверную разницу как от группы контроля, так и от параметра СФ при впервые выявленном ХТБ обусловленном ПЭ ( $p < 0,05$ ). Таким образом, наши исследования свидетельствуют, что при истощении резервных возможностей организма появляются дисрегуляторные вегетативные нарушения надсегментарного церебрального уровня (определяемое уровнем серотонина), что является патогенетическим фактором формирования психоэмоциональных расстройств, и как следствие, приводит к увеличению личностной и реактивной тревожности и ухудшению качества жизни, особенно при рецидиве заболевания.

Проведенный корреляционный анализ показателей цитокинового, серотонинового и психоэмоционального статусов подтверждает существование определенных закономерностей, позволяющих считать взаимовлияние изучаемых факторов, значимым для формирования хронической тазовой боли при ПЭ и сопровождающих ее психоэмоциональных расстройств.

Особый интерес представляет собой корреляционный анализ взаимосвязи между регуляторным ИЛ - 2 и уровнем серотонина, значениями ПВИ, а также показателями психоэмоционального статуса при хронической тазовой боли, обусловленной ПЭ различной интенсивности и характере течения.

При впервые выявленном ПЭ, сопровождающимся умеренной и выраженной ХТБ, а также при умеренно выраженной ХТБ при рецидиве процесса коэффициент корреляции указывает на сильную положительную связь между уровнем ИЛ2 и ПВИ, которая снижается до средней степени связи ( $r = 0,56$ ) в 4-й клинической группе (коэффициент корреляции для группы 4 статистически значимо отличался от коэффициентов корреляции для всех остальных групп ( $p < 0,001$ ), косвенно подтверждая наблюдаемые процессы дезрегуляции в цитокиновом статусе у больных с длительно текущим ПЭ, сопровождающимся хронической болью выраженной интенсивности.

Умеренная ХТБ при впервые выявленном заболевании и при рецидиве характеризовалась сильной отрицательной взаимосвязью между ИЛ-2 и уровнем серотонина. Напротив, при выраженной ХТБ, независимо от характера ее течения (впервые выраженный или рецидив мы обнаружили уменьшение коррелятивных связей между уровнем серотонина до средних значений (коэффициент корреляции для группы 4 и для группы 2 не имел статистически значимого отличия ( $p > 0,05$ )). Вероятно, это свидетельствует о снижении активности антиноцицептивных механизмов формирования боли, и отрыве процессов формирования болевого синдрома от первичного (ноцицептивного) компонента с

формированием психологического компонента болевого синдрома на фоне дефицитарности нейротрансмиттерной (серотониновой) системы.

Связь ИЛ-2 с остальными показателями (РТ%, ЛТ%, ПЗ% и ФЗ%) по величине коэффициента корреляции статистически значимо отличалась в сторону уменьшения для группы 2, по сравнению с группами 1,3,4 ( $p < 0,018$ ).

Таким образом, корреляционный анализ показал наличие множества сильных, разнонаправленных по модулю взаимосвязей между цитокиновым статусом, показателями психоэмоционального состояния и уровнем серотонина у больных ХТБ при ПЭ. Наибольшие по модулю связи между регуляторным ИЛ-2 и уровнем серотонина наблюдались у женщин с рецидивами умеренной ХТБ при ПЭ. Наименьшие - у пациенток с выраженной интенсивностью ХТБ при рецидиве ПЭ. Ослабление корреляционных взаимосвязей между ИЛ-2, ПВИ и уровнем серотонина при рецидиве выраженной интенсивности тазовой боли косвенно свидетельствует об усугублении психогенного компонента боли с отрывом его от первичного ноцицептивного компонента.

В целом, проведенные исследования показывают, что наличие иммунного воспаления с развитием хронизации воспалительного процесса приводит к персистированию болевой симптоматики и способствует существованию долго длящейся гипервозбудимости ноцицептивной системы, приводящей к уменьшению уровня серотонина при любой интенсивности и характере течения болевого синдрома. При нарастании интенсивности ХТБ имеющиеся дисфункции достоверно значимо усиливаются. Однако, при рецидивах ХТБ обусловленного ПЭ, при идентичной интенсивности боли, на фоне достоверно более длительного наличия иммунного воспаления наряду с ноцицептивным механизмом возникновения тазовой боли наиболее значимо усугубляются неврогенный и психогенный компоненты. Вопрос о дифференцированной медикаментозной терапии ХТБ при ПЭ должен решаться с учетом этих патогенетических особенностей, и учитывая необходимость долгосрочной программы лечения, по возможности, с применением наиболее безопасных из существующих на современном этапе препаратов.

В связи с ключевой ролью иммунной системы в патогенезе ХТБ при ПЭ, большой интерес представляют иммуотропные эффекты лекарственных средств, применяемых в комплексном лечении болевого синдрома. Важным условием успешной терапии ХТБ при ПЭ является способность препаратов купировать иммунное воспаление, как фактор, формирующий ХТБ.

Пациенткам с ХТБ при впервые выявленном ПЭ после проведенной лечебно-диагностической лапароскопии проводилась адъювантная терапия препаратами первой линии - диеногестом или диеногест-содержащим КОК (диеногест+эстрадиола валеарат) в непрерывном режиме (наиболее эффективный режим приема). В отличие от других прогестагенов диеногест, в том числе и в составе КОК, значительно снижает объем эндометриоидных имплантатов, что связано не только с закономерным антипролиферативным прогестагеновым эффектом, но и в связи с его способностью к нормализации вызванных нарушений внутриклеточных сигнальных систем и неблагоприятных иммунных

сдвигов. При этом нами проведен сравнительный анализ эффективности ДНГ и ДНГ-КОК, поскольку литературных данных в отношении приоритетного выбора среди этих групп препаратов недостаточно.

При рецидивах ХТБ препаратом гормональной терапии выбран диеногест. По эффективности он сравним с а-ГнРГ, обладает минимальными побочными эффектами, хотя исследований по эффективности диеногеста при лечении рецидивов крайне мало. При этом наши данные о создавшейся патогенетической ситуации при рецидивах ХТБ обусловленной ПЭ, а также анализ иммуотропных эффектов диеногеста у пациенток с первым эпизодом ХТБ при ПЭ, позволили предположить, что монотерапия диеногестом при всей ее патогенетической обусловленности и некоторым косвенным воздействием на дисбаланс в иммунной системе у пациентов с рецидивом болевого синдрома может не привести к полноценной коррекции иммунных взаимоотношений. В связи с этим, мы посчитали целесообразным включить в терапию специфические иммуномодуляторы, обладающие как замещающим действием, так и непосредственно нормализующие цитокиновые взаимоотношения.

В качестве иммуноориентированной терапии нами был выбран рекомбинантный интерлейкин ИЛ-2 в связи с его плеотропной активностью в отношении перекрестных звеньев иммунной системы, нарушенных при ПЭ, что неоднократно упоминалось в научных исследованиях (Павлов Р. В., 2010, Сельков, С. А., 2015). ИЛ-2 оказывает иммуностимулирующий эффект, что компенсирует проявления иммунной недостаточности (Егорова Е.Н., 2009; Сельков С.А., 2010) и регулирует баланс про- и противовоспалительных цитокинов. В итоге, при рецидиве ХТБ, обусловленном ПЭ разработан новый терапевтический комплекс медикаментозной терапии, включающий диеногест в сочетании с рекомбинантным ИЛ-2. Эффективность предлагаемого комплекса в нашем исследовании сравнивалась с монотерапией диеногестом.

Указанная терапия ХТБ при впервые выявленном ПЭ и ее рецидивах проводилась до купирования или существенного ослабления болевого синдрома (но не менее 6 месяцев). Далее, учитывая полученные нами эффекты ДНГ-КОК при впервые выявленном ПЭ, продолжен длительный прием (до 24 месяцев общего периода мониторинга) ДНГ-КОК в циклическом режиме с целью контрацепции и профилактики рецидивов.

Проведенные исследования показали, что за время наблюдения у всех пациенток с ХТБ отмечалось купирование или значительное уменьшение интенсивности тазовой боли, дисменореи, диспареунии и психоэмоциональных расстройств. Однако эффективность лечения в зависимости от различных методов медикаментозной терапии отличалась.

Так у пациенток с умеренной интенсивностью ХТБ (6 группа) на фоне адьювантной терапии ДНГ статистически значимое отличие доли больных с тазовой болью в сторону уменьшения наблюдалось уже через 3 месяца ( $p < 0,05$ ) и сохранялось в течение всего последующего периода мониторинга, а к шестому месяцу терапии жалобы на тазовую боль отсутствовали у всех пациенток. На фоне ДНГ-КОК в непрерывном режиме (7 группа) болевые ощущения к третьему



месяцу лечения сохранялись у 18 (66,6%) пациенток, что составило статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 6 группой, и только к 6 месяцу боль прекратилась у 21 (72,7%) женщины, что составило достоверное различие по сравнению с исходными данными до лечения ( $p < 0,05$ ). В течение всего последующего периода мониторинга на фоне циклического приема ДНГ-КОК у пациенток 6 группы рецидивов симптома тазовой боли не было, тогда как в 7 группе, рецидив тазовой боли произошел у 2 (7,4%) женщин.

У больных с выраженной интенсивностью ХТБ при впервые выявленном ПЭ на фоне лечения ДНГ (8 группа) отмечалось купирование тазовой боли почти у половины пациенток - 22 (42,9%) больных - к 3 месяцу терапии ( $p < 0,05$ ). К 9 месяцу терапии только у 4 (14,2%) пациенток оставались жалобы на тазовую боль, а к концу 2х летнего мониторинга, на фоне циклического приема ДНГ-КОК - у 1 (3,6%) больной. Рецидивов тазовых болей до конца мониторинга не наблюдалось. В 9 группе на фоне непрерывного применения ДНГ-КОК, достоверно значимое купирование ХТБ отмечалась только к 9 месяцу, на этом этапе тазовая боль выявлялась у 12 (42,8%) больных ( $p < 0,05$ ), уменьшившись на  $3,0 \pm 0,75$  баллов), что составило достоверную отрицательную статистическую разницу с 8 группой ( $p < 0,05$ ). Рецидив болевых ощущений наблюдался у 2-х женщин 9 группы на фоне последующего циклического приема КОК.

Таким образом, использование ДНГ в качестве адъювантной терапии с переходом на циклический режим ДНГ-КОК было более эффективно по сравнению с терапией ДНГ-КОК (непрерывный и последующий циклический режим). Диеногест обеспечивал более быстрое купирование тазовой боли (в 2 раза быстрее при умеренной интенсивности тазовой боли и в 3 раза - при выраженной), а также способствовал полноценному регрессу процесса, обеспечивая полноценный противорецидивный эффект.

При рецидивах ХТБ умеренной интенсивности применение в качестве терапии ДНГ в сочетании с ИЛ-2 с последующей поддерживающей терапией ДНГ-КОК (10 группа) по сравнению с аналогичной терапией без применения ИЛ-2 (11 группа) привело к купированию тазовых болей к концу 1-го месяца у 8 (36,4%) пациенток, тогда как в 11 группе болевой синдром сохранялся у 100% пациенток ( $p < 0,05$ ), хотя 11 (47,8%) из них отмечали уменьшение интенсивности боли на  $2 \pm 0,75$  балла по ВАШ. После 6 месяцев комбинированной терапии болевой синдром легкой интенсивности в 10 группе отмечала только 1 (4,5%) пациентка. При переводе на последующий режим циклического приема ДНГ-КОК рецидив тазовой боли возник только у 1 (4,5%) больной, причем боль оценивалась как легкая (3 балла по ВАШ по сравнению с 6 исходными баллами). В 11 группе к моменту окончания 6 месячной монотерапии диеногестом ХТБ отсутствовала у 11 (47,8%) пациенток ( $p < 0,05$ ), остальные отмечали лишь уменьшение ее интенсивности на 3 балла. Таким образом, комбинированная терапия ДНГ и ИЛ-2 при рецидивах боли умеренной интенсивности в 6 раз быстрее купировала болевой синдром и в 6 раз реже сопровождалась рецидивами на фоне поддерживающей противорецидивной терапии ДНГ-КОК в циклическом режиме.

При рецидиве выраженной боли после введения ИЛ-2 на фоне приема ДНГ

(12 группа) жалобы на тазовую боль к третьему месяцу лечения предъявляли 8 (38,1,9%) больных ( $p < 0,05$ ), к шестому месяцу приема - 4 (19,1%) ( $p < 0,05$ ) и только 1 (4,8%) больная - к концу периода мониторинга ( $p < 0,05$ ). На фоне монотерапии ДНГ (13 группа) тазовая боль имела тенденцию к снижению лишь к концу 6 месяца терапии и фиксировалась у 15 (75%) больных ( $p < 0,05$ ), после 9 месяцев лечения болевой симптом наблюдался у 12 (60%) пациенток, хотя в целом пациенты и отмечали уменьшение его интенсивности в среднем на  $3 \pm 0,75$  балла по ВАШ. При переводе на циклический режим приема ДНГ-КОК рецидив боли возник у 3 (15%) пациенток.

Таким образом, монотерапия ДНГ эффективно воздействовала лишь на 15% пациенток с рецидивом тазовой боли выраженной интенсивности, тогда как комбинированная терапия привела к купированию болевого синдрома у 95,2% пациенток (6,3 раза) причем статистическая достоверность межгрупповой разницы прослеживалась уже с первого месяца терапии. Заслуживает внимание и то, что при переводе с ДНГ на циклический прием ДНГ-КОК у 23% пациенток возникли рецидивы ХТБ, тогда как при комбинированной терапии рецидивы отсутствовали до конца периода наблюдения.

Наиболее эффективной в отношении улучшения качества жизни и состояния психоэмоционального статуса при ХТБ умеренной и тяжелой степени, вызванной впервые выявленным ПЭ, также оказалась адъювантная терапия ДНГ с последующим переходом на ДНГ-КОК. Терапия ДНГ-КОК имела достоверно менее выраженный эффект как по скорости купирования психоэмоциональных нарушений (в 1,5 раза), так и по противорецидивной эффективности (в 2 раза).

При лечении рецидива ХТБ, обусловленной ПЭ, достоверно более эффективно влияла на психоэмоциональный статус комбинированная терапия ДНГ с применением ИЛ-2, относительно соответствующего лечения без использования иммуномодуляции, в 10 раз при умеренной и в 16 раз при выраженной интенсивности тазовой боли. Это подчеркивает патогенетическую обоснованность иммунокоррекции в комплексном лечении рецидивов ХТБ при ПЭ, как фактора, полноценно блокирующего ноцицептивный и частично невропатический компонент боли, и, следовательно, опосредованно восстанавливающий создавшуюся дефицитарность анальгетической серотониновой системы.

Необходимо отметить, что динамические изменения психоэмоционального статуса и качества жизни на фоне проводимой дифференцированной терапии у пациенток с ХТБ, обусловленном ПЭ, соответствовали клинической картине и коррелировали с изменениями в цитокиновом и серотониновом статусе.

Оценивая в целом иммунологическую эффективность сравниваемых видов терапии больных с ХТБ умеренной интенсивности, обусловленной впервые выявленным ПЭ, следует отметить, что отмеченные положительные клинические эффекты ДНГ сопровождаются более ранним нивелированием дисбаланса исследуемых цитокинов, чем при назначении ДНГ-КОК. В частности, нормализация содержания исходно повышенного ИЛ- $1\beta$  в 6 группе наблюдалась через 6 месяцев от начала адъювантной терапии (ИЛ $1\beta$  -  $68,25 \pm 6,23$  пкг/мл

( $p < 0,05$ )), тогда как при использовании ДНГ-КОК (7 группа), такое было отмечено лишь в поздние сроки мониторинга (через 12 месяцев) -  $67,94 \pm 7,35$  пкг/мл. Мониторинг расчетной величины ПВИ явился наиболее показательным у пациенток всех сателлитных групп. Так при умеренной и даже выраженной ХТБ, обусловленной впервые выявленным ПЭ ПВИ был приближен по значению к контрольному диапазону во все сроки наблюдения, однако у пациенток 6 и 8 групп на фоне приема ДНГ с последующим приемом ДНГ-КОК в циклическом режиме значения ПВИ были наиболее приближены к средним значениям группы контроля после 6 месяцев адъювантной терапии ДНГ ( $0,2 \pm 0,05$  и  $0,22 \pm 0,05$  соответственно против  $0,19 \pm 0,03$  у здоровых женщин). На фоне приема ДНГ-КОК в непрерывном и затем циклическом режиме (7 и 9 группы) ПВИ приблизился к значениям контрольной группы лишь к 12 месяцу мониторинга ( $0,22 \pm 0,03$  и  $0,24 \pm 0,03$  соответственно).

Оценка содержания в периферической крови регуляторного ИЛ-2, у больных с ХТБ умеренной и выраженной интенсивности, обусловленной впервые выявленным ПЭ, также показала преимущества адъювантной терапии диеногестом с переходом на КОК относительно таковой ДНГ-КОК. Так, в динамике наблюдений за больными 6 и 8 клинических групп установлено снижение уровня ИЛ-2 в 2 раза уже с 3-месяцев от начала терапии диеногестом с достижением средних величин группы контроля в конце мониторинга ( $2,51 \pm 0,19$  пкг/мл и  $2,52 \pm 0,19$  пкг/мл, соответственно против  $2,80 \pm 0,06$  пкг/мл в контроле), тогда как при использовании в адъювантной терапии ДНГ-КОК такие изменения имели место лишь через год от начала терапии в 7 группе ( $3,11 \pm 0,19$  пкг/мл) и через 24 месяца в 8 группе ( $3,12 \pm 0,35$  пкг/мл).

Сравнительная оценка иммунологической эффективности терапии диеногестом без включения в нее ИЛ-2 у больных с рецидивами ХТБ при ПЭ умеренной и выраженной интенсивности (11 и 13 группы) не позволила выявить ее ранних и даже отдаленных позитивных эффектов. В частности, несмотря на тенденцию к нормализации, определяемой по ПВИ, его значения не вошли в диапазон группы контроля даже в самые отдаленные сроки мониторинга - 24 месяца ( $0,39 \pm 0,04$  и  $0,41 \pm 0,04$  соответственно).

Терапия ДНГ с включением ИЛ-2 у больных с рецидивом ХТБ при ПЭ (10 и 12 группы) позволяет полностью нормализовать величину ПВИ ( $0,22 \pm 0,04$  и  $0,20 \pm 0,03$  соответственно) к 6-му месяцу от начала лечения. Следует отметить, что сочетание ДНГ с ИЛ 2 уже в ранние сроки (к 3 месяцу наблюдений) влияло на цитокиновый дисбаланс и, следовательно, на расчетное число ПВИ, приводя к его уменьшению в 1,6 раз в 10 группе и 2,4 раза в 12 группе.

Резюмируя изложенное в целом, следует заключить, что при лечении больных с ХТБ умеренной и выраженной интенсивности, обусловленной впервые выявленным ПЭ, более эффективной в отношении нивелирования цитокинового дисбаланса является терапия с использованием ДНГ с переходом на профилактический циклический режим ДНГ-КОК, а у пациентов с рецидивами ХТБ умеренной и выраженной интенсивности - сочетанная иммуностропная терапия ДНГ и рекомбинантным ИЛ-2 с переходом на поддерживающий режим

## ДНГ-КОК.

При мониторинге серотонинового статуса у пациенток с ХТБ умеренной и выраженной интенсивности, обусловленной впервые выявленным ПЭ установлено достоверно более быстрое и полноценное восстановление уровня серотонина периферической крови при назначении адъювантной терапии ДНГ с переходом на циклический режим ДНГ-КОК по сравнению с длительной терапией ДНГ-КОК. Так, в течение первого месяца, на фоне приема ДНГ отмечался достоверный положительный прирост уровня серотонина до значения  $201,4 \pm 4,9$  нг/мл при умеренной интенсивности боли (6 группа), и к 3 месяцу терапии - до значения  $193,7 \pm 6,5$  нг/мл при выраженной интенсивности (8 группа) ( $p < 0,05$ ). Уровень серотонина достиг нормативных значений в 6 и 8 группах к 6 и 9 месяцу терапии соответственно. Достоверный прирост серотонина при приеме ДНГ - КОК отмечался в 7 и в 9 группах (умеренная и выраженная интенсивность) к 6 месяцу терапии ( $184,9 \pm 6,4$  нг/мл и  $174,3 \pm 5,8$  нг/мл соответственно), однако достиг нормативных значений к 9 месяцу лечения только при умеренной исходной выраженности тазовой боли.

Таким образом, ДНГ-КОК достоверно менее эффективно увеличивают прирост показателя уровня серотонина у пациенток с ХТБ при впервые выявленном ПЭ умеренной и тем более выраженной интенсивности.

В результате комбинированной терапии ДНГ и ИЛ-2 у пациенток 10-й и 12 групп уже через месяц после начала лечения уровень серотонина статистически значимо увеличился до  $182,5 \pm 4,8$  и  $168,8 \pm 5,0$  нг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ), к 6-му месяцу терапии содержание серотонина в периферической крови у пациенток обеих групп соответствовало норме ( $256,4 \pm 5,4$  и  $232,5 \pm 5,8$  нг/мл) без последующего снижения. Напротив, в 11 и 13 группах уровень серотонина хоть и достоверно повышался от исходных значений к 3 месяцу терапии, однако так и не достиг нормативных значений к концу периода мониторинга ( $204,8 \pm 5,8$  нг/мл и  $162,1 \pm 5,1$  нг/мл, соответственно). Это доказывает, что при рецидивах ХТБ у пациентов с ПЭ к более эффективному восстановлению серотонинового статуса приводит комплексное применение ИЛ-2 и ДНГ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные нашего исследования доказывают, что в отличие от ДНГ-КОК гормоно- и иммуномодулирующих эффектов диеногеста достаточно для купирования ХТБ при впервые выявленном ПЭ. ДНГ-КОК эффективны в последующем, в качестве длительной поддерживающей терапии при любом течении ПЭ. При рецидивах, монотерапия диеногестом не позволяет в полной мере справиться с факторами формирования ХТБ при ПЭ, что соответствует и клинической картине. Установлено, что дополнительное введение ИЛ-2 ведет к полноценному устранению цитокиновых дисфункций (нейтрализует воспалительный механизм формирования компонентов боли), соответственно повышается концентрация серотонина в периферической крови (как маркера изменения уровня серотонина в ЦНС), способствуя значительному ослаблению невропатического и психогенного компонентов боли.

Подводя итоги проведенного исследования, можно сделать следующие

**ВЫВОДЫ:**

1. Интенсивность ХТБ при ПЭ не зависит от стадии (II или III) локализации, вида гетеротопий и характера течения болевого синдрома (впервые выявленный или рецидив).

2. Гормональный статус у пациенток с ХТБ, ассоциированной с ПЭ характеризуется дисфункцией центрального звена регуляции репродуктивной системы (уменьшение соотношения ЛГ/ФСГ) и периферического звена (относительная гиперэстрогемия и гипопрогестеронемия), усугубляющейся при рецидивах ХТБ.

3. Цитокиновый профиль периферической крови свидетельствует о присутствии воспалительного компонента (статистически значимое увеличение ПВИ) в патогенезе ХТБ любой интенсивности и характере течения. При впервые выявленном заболевании отсутствует достоверная зависимость ПВИ от выраженности болевого синдрома. В случае рецидива ХТБ умеренной интенсивности наблюдается максимальное повышение ПВИ, при рецидиве выраженной тазовой боли - «ложная стабилизация» определяемая по ПВИ, свидетельствующая о срыве адаптивных возможностей.

4. Снижение уровня серотонина периферической крови усугубляется при усилении ХТБ ( $p < 0,05$ ). Наиболее существенно, при идентичной интенсивности боли, синтез серотонина угнетен при рецидивах болевого синдрома.

5. Уровень реактивной и личностной тревожности повышается, а оценка качества жизни снижается при нарастании интенсивности болевого синдрома. Наиболее значимо данная динамика (при одной и той же интенсивности боли) наблюдается при рецидивах ХТБ ( $p < 0,05$ ) - более длительной персистенции болевого синдрома.

6. Корреляционный анализ показал наличие множества сильных, разнонаправленных по модулю взаимосвязей между цитокиновым, психоэмоциональным статусом и уровнем серотонина у больных ХТБ при ПЭ. Наибольшие по модулю связи между ИЛ-2 и уровнем серотонина наблюдались при рецидивах умеренной ХТБ, наименьшие - при рецидивах ХТБ выраженной интенсивности.

7. При ХТБ у пациенток с впервые диагностированным ПЭ адъювантная терапия диеногестом с переходом на поддерживающий режим диеногест-содержащими комбинированными оральными контрацептивами по сравнению с монотерапией ДНГ-КОК обеспечивает более быстрое купирование тазовой боли (в 2,5 раза), психоэмоциональных нарушений (в 2,25 раза), в 2 раза эффективнее предупреждает рецидивы, а также быстрее и эффективнее нивелирует дисфункций цитокинового и серотонинового статусов.

8. При рецидивах ХТБ при ПЭ более эффективной явилась комбинированная терапия диеногестом в сочетании с рекомбинантным ИЛ-2, с переходом на поддерживающий режим КОК по сравнению с аналогичной терапией без иммунокоррекции: в 6 раза чаще и быстрее купировался болевой синдром, уменьшалась тревожность, опосредованно позитивно влияя на качество жизни, и обеспечивала стойкий противорецидивный эффект. Положительные

клинические эффекты сопровождались восстановлением цитокинового и серотонинового статусов.

Результаты исследования позволяют сделать **практические рекомендации:**

1. В качестве адъювантной терапии у пациенток с впервые выявленной ХТБ при ПЭ рекомендуется использовать диеногест по 2 мг в сут. в течение 6 - 9 месяцев (в зависимости от выраженности болевого синдрома).

2. При рецидиве ХТБ, обусловленной ПЭ, целесообразна комбинированная терапия диеногестом и рекомбинантным ИЛ-2: (диеногест 2 мг в сутки в течении 6 - 9 месяцев (в зависимости от интенсивности боли) и параллельное введение рекомбинантного ИЛ-2 по 0,5 мг на 400 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно трижды через день).

3. Пациенткам с ХТБ при ПЭ не планирующим беременность после окончания первого этапа адъювантной и противорецидивной терапии необходимо продолжить длительную ингибирующую терапию для профилактики рецидивов диеногест-содержащими КОК.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

##### **Публикации в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ:**

1. Колесникова Н.В. Особенности продукции цитокинов у пациенток с хронической тазовой болью, ассоциированной с перитонеальным эндометриозом [Текст] / Н.В. Колесникова, И.И. Куценко, А.Е. Хорольская, Е.И. Кравцова, **Р.А. Мусольянц** // Российский иммунологический журнал. - Том 9 (18), № 1 - 2015г. - С. 108.

2. Мусольянц Р.А. Клиническая эффективность различной медикаментозной терапии рецидивов синдрома хронической тазовой боли при перитонеальном эндометриозе. [Текст] / **Р.А. Мусольянц**, И.И. Куценко, Е.И. Кравцова, Н.Р. Данилова // Кубанский научный медицинский вестник. - 2015. - № 6 (155) - С. 89.

##### **Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций и тезисы докладов:**

3. Мусольянц Р.А. Цитокины крови при перитонеальном эндометриозе, ассоциированном с бесплодием [Текст] / **Р.А. Мусольянц**, И.И. Куценко, Н.В. Колесникова, А.Е. Хорольская // Материалы VII Регионального научного форума «Мать и Дитя». – Геленджик, 2014г.- С.255.

4. Мусольянц Р.А. Иммунотропные эффекты адъювантной гормонотерапии перитонеального эндометриоза, ассоциированного с бесплодием [Текст] / **Р.А. Мусольянц**, И.И. Куценко, Н.В. Колесникова // Материалы XV Всероссийского научного форума «Мать и Дитя». - Москва, 2014г.- С. 303.

5. Мусольянц Р.А. Иммунотропные эффекты агонистов гонадолиберинов в адъювантной терапии перитонеального эндометриоза [Текст] / **Р.А. Мусольянц** // Материалы XIII Региональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов Юга России "Медицинская наука и здравоохранение". – Краснодар, 2014г. - С.89.

6. Мусольянц Р.А. Взаимосвязь клини-иммунологических и психоэмоциональных расстройств у пациентов с синдромом хронической тазовой боли, обусловленной перитонеальным эндометриозом [Текст] / Р.А. Мусольянц, И.И. Куценко, Е.И. Кравцова // Материалы VIII Регионального научного форума «Мать и Дитя».- Сочи, 2015г.- С. 118.

7. Куценко И.И. Продукция серотонина и особенности психоэмоционального статуса при синдроме хронической тазовой боли у больных перитонеальным эндометриозом [Текст] / И.И. Куценко, Р.А. Мусольянц, Е.И. Кравцова // Материалы XVI Всероссийского форума «Мать и Дитя». - Москва 2015г.-С.114.

8. Мусольянц Р.А. Особенности гормонального статуса при различном характере течения и интенсивности синдрома хронической тазовой боли у больных перитонеальным эндометриозом [Текст] / Р.А. Мусольянц, И.И. Куценко // Журнал Pro test - №2 - 2015. - С. 43.

9. Мусольянц Р.А. Повышение эффективности терапии рецидивов хронической тазовой боли при перитонеальном эндометриозе [Текст] / Р.А. Мусольянц, И.И. Куценко // Материалы XIV Региональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов Юга России "Медицинская наука и здравоохранение".- г. Краснодар, 2015г.- С.- 74.

### Список условных сокращений

**ВАШ** - визуально-аналоговая шкала

**Гн-РГ** - гонадотропин-релизинг гормон

**ИЛ** - интерлейкин

**ИФА** - иммуноферментный анализ

**ДНГ** - диеногест

**ДНГ** - КОК - диеногест-содержащий комбинированный оральные контрацептив

**КОК** - комбинированные оральные контрацептивы

**ЛГ** - лютеинизирующий гормон

**ЛС** - лапароскопия

**ЛТ** - личностная тревожность

**ХТБ** - хроническая тазовая боль

**ПЭ** - перитонеальный эндометриоз

**ПЗ** - психическое здоровье

**ПВИ** - провосполнительный индекс

**РАИЛ-1** - рецепторный антагонист интерлейкина 1

**РТ** - реактивная тревожность

**СФ** - параметр социального функционирования

**УЗИ** - ультразвуковое исследование

**ФГ** - фолликулостимулирующий гормон

**ФЗ** - физическое здоровье

**ЦДК** - цветное доплеровское картирование

**ЦНС** - центральная нервная система

**СА** - опухлеассоциированный антиген

**СД** -кластер дифференцировки

**ИЛ** -интерлейкин