

Эффективность лечения тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом

М.Р.Оразов¹, В.Е.Радзинский¹,
М.Б.Хамошина¹, Е.Н.Носенко², Д.Г.Арютин¹,
А.О.Духин¹, Э.С.Токаева¹, Л.К.Барсегян¹

¹Российский университет дружбы народов,
Москва

²Одесский национальный медицинский
университет МОЗ Украины, Одесса, Украина

Цель – оценить эффективность лечения тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом в репродуктивном возрасте. *Материал и методы.* Под наблюдением находилось 65 пациенток репродуктивного возраста с установленным диагнозом наружный генитальный эндометриоз с синдромом хронической тазовой боли различной степени выраженности, средний возраст которых составил в среднем 36 ± 2 года. Пациентки получали терапию антагонистами ГнРг и агонистами ГнРг в течение 12 нед. После лечения пациентки наблюдались 12 мес. *Методы исследования:* оценка интенсивности болевого синдрома по шкале Бибероглу и Бермана, цифровой рейтинговой шкале, вербальной рейтинговой шкале, анализ побочных эффектов, статистический метод. *Результаты.* На фоне курса применения антГнРг и аГнРг наблюдалось достоверное уменьшение болевого синдрома. Так, выраженность хронической тазовой боли у пациенток, принимавших антГнРг снизилась в 4,1 раза в группе со слабым болевым синдромом; в 3,7 в группе – с умеренным болевым синдромом и в 1,7 раза в группе – с выраженным болевым синдромом. У пациенток, принимавших аГнРг, болевая симптоматика снизилась в 3,9, в 2,8 и в 1,2 раза в соответствующих группах. Контрольные ультразвуковые показатели экоструктуры эндометрия не выявили гиперпролиферативных изменений к концу лечения, а также через три, шесть и двенадцать месяцев после отмены препаратов. *Выводы.* Терапия хронической тазовой боли антГнРг оказалось более эффективной, в сравнении с аГнРг.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, хроническая тазовая боль, антагонисты гонадотропин-релизинг гормона, агонисты гонадотропин-релизинг гормона.

Treatment Efficacy In Patients with Pelvic Pain Caused By External Genital Endometriosis

M.R.Orazov¹, V.E.Radzinskiy¹, M.B.Khamoshina¹,
E.N.Nosenko², D.G.Aryutin¹, A.O.Dukhin¹,
E.S.Tokaeva¹, L.K.Barsegyan¹

¹RUDN University, Moscow

²Odessa National Medical University, Ukraine,
Odessa, Ukraine

Objective: to study the efficacy of treatment of endometriosis-associated chronic pelvic pain in patients of the reproductive age. *Materials and Methods:* 65 patients of reproductive age with the established diagnosis of external genital endometriosis with chronic pelvic pain syndrome of various severity, who had an average age of 36 ± 2 years, were observed. Patients received therapy with gonadotropin-releasing hormone antagonists (antGnRg) and gonadotropin-releasing hormone agonists (aGnRg) for 12 weeks. After the treatment, patients were observed for 12 months. *Research methods:* evaluation of pain syndrome intensity according to the Biberoğlu and Berman scale, the numeric rating scale, the verbal rating scale, the analysis of side effects, the statistical method. *Results:* During the antGnRg and aGnRg therapy the pain syndrome has significantly decreased. Thus, the severity of chronic pelvic pain in patients taking antGnRg decreased by 4.1 times in the group with mild pelvic pain syndrome, by 3.7 times in the group with moderate pelvic pain syndrome, and by 1.7 times in the group with severe pelvic pain syndrome. In the patients who received aGnRg, the pelvic pain syndrome expressiveness decreased by 3.9, 2.8, and 1.2 times, respectively. The control ultrasound indices of the endometrial echostructure did not reveal hyperproliferative changes at the end of treatment, and also three, six, and twelve months after drug withdrawal. *Conclusions:* Therapy of chronic pelvic pain with antGnRg proved to be more effective, in comparison with aGnRg.

Keywords: external genital endometriosis, chronic pelvic pain, gonadotropin-releasing hormone antagonists, gonadotropin-releasing hormone agonists.

Эндометриоз является хроническим, гормонозависимым, иммунозависимым заболеванием, распространенность которого среди популяции составляет 11% [1, 2]. Известно, что эндометриоз может протекать бессимптомно, и, напротив, основным симптомокомплексом, патогномичным для его течения различной локализации, может включать в себя хроническую тазовую боль, дисменорею, диспареунию, дизурию, дисхезию, и бесплодие [3, 4]. Доказано, что среди женщин репродуктивного возраста приблизительно у 35–50%, страдающих от вышеизложенных симптомов, лидирующую позицию занимает хроническая тазовая боль, которая крайне негативно отражается на качестве жизни пациенток путем дезорганизации центральных механизмов регуляции важнейших функций организма [5, 6].

Проблема наружного генитального эндометриоза (НГЭ) имеет особую актуальность для пациенток репродуктивного возраста, так как заболевание сопровождается значительными нарушениями менструальной и генеративной функций. Физиологическое функционирование данных пациенток значительно ограничено, кроме того, также у них в большей мере диагностируется явление ментального дистресса, вследствие чего снижается уровень качества жизни [7–9]. На сегодняшний день, хроническая тазовая боль (ХТБ) является совокупностью взаимодействия разнообразных биологических, психологических и социокультурных факторов [4].

Предложено множество различных консервативных и хирургических методов лечения тазовой боли

(ТБ), обусловленной НГЭ, однако в настоящее время не выработан единый алгоритм, определяющий стратегию и тактику ведения таких пациентов. Модуляция боли при ХТБ может быть обусловлена или обострена болевыми импульсами, поступающими от других внутренних органов, что обусловлено наличием висцеро-висцеральных рефлексов [10]. Было обнаружено существование динамической взаимосвязи между различными стимулами, поступающими в ЦНС от ноцицептивных нейронов спинного мозга, проходящих по дорсальным канатикам спинного мозга и одиночных нейронов [11]. Клеточный медиатор сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР) способствует неогенезу сосудов, кровоснабжающих нервы, поддерживая, таким образом, невральные «спраутинг» (sprouting), усиливая ХТБ [12]. Предполагается также роль фактора роста нервов (NGF) в зоне повреждения, поскольку наличие глубоких очагов эндометриоза было ассоциировано с повышением экспрессии данного фактора роста и развитием боли [13]. Известно, что для лечения ТБ, обусловленной НГЭ, используются агонисты гонадотропин-релизинг гормона (аГнРг) и антагонисты гонадотропин-релизинг гормона (антГнРг).

Гонадотропин-релизинг гормон (ГнРг) – декапептид, обеспечивающий высший уровень регуляции репродуктивной функции, высвобождается гипоталамусом и связывается с рецепторами ГнРг в гипофизе, приводя к выбросу лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [14]. Правильное функционирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси полностью зависит от выработки ГнРг в пульсирующем режиме [15]. Длительный прием натуральных ГнРг приводит к подавлению стероидогенеза яичниками и угнетает секрецию гонадотропинов [16]. Вследствие того, что ГнРг быстро инактивируются дишпептидазой, за последние 30 лет были синтезированы такие агонисты ГнРг, как трипторелин, лейпролид ацетат и гозерелин, которые в 50–100 раз активнее натурального ГнРг [17].

Антагонисты ГнРГ – фармакологическая группа веществ, чей механизм действия реализуется благодаря связыванию с теми же рецепторами ГнРг, с которыми взаимодействуют агонисты ГнРг. Современные антГнРг имеют синтетическую непептидную структуру, механизм действия которых заключается в конкурентном связывании с рецепторами к гонадотропин-релизинг гормону, не вызывая активацию данных рецепторов, и не способствуют первоначальному высвобождению гонадотропинов до или после начала действия препарата [18]. При этом супрессия выработки гонадотропинов наступает немедленно, в отличие от агонистов ГнРг, фармакологический эффект достигается наиболее быстро и «мягко», не вызывая первоначального высвобождающего эффекта и связанных с ним побочных действий, наблюдаемых при использовании депо-форм агонистов ГнРг [19].

Агонисты ГнРГ вызывают состояние медикаментозной менопаузы, и поэтому их применение ассоциируется с характерными для этого состояния клиническими проявлениями: приливами жара и обильным потоотделением (отмечают до 90% пациенток), нарушением сна, урогенитальными симптомами (50–60% пациенток), потерей минеральной плотности костной ткани (более выражено, чем при естественной менопаузе, – примерно 1% в месяц), снижением либидо (35–45% пациенток), головными болями, депрессиями, резкими перемена-

ми настроения, набором массы тела (18%) [20]. Самым критичным среди описанных побочных эффектов представляется потеря минеральной плотности костной ткани – именно этот фактор ограничивает применение агонистов ГнРГ выше 6 мес, если только не применять возвратную терапию, которая частично компенсирует эффекты снижения уровня эстрогена без активации образования новых эндометриоидных очагов или возобновления болевого синдрома [21].

Цель исследования – оценка эффективности лечения тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом в репродуктивном возрасте.

Материал и методы

На клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН – ГБУЗ ГКБ №29 и ЦКБ РЖД №6 проведено проспективное когортное сравнительное исследование, в которое было включено 65 пациенток с тазовой болью, обусловленной наружным генитальным эндометриозом.

Критериями включения явились наличие ТБ, обусловленной НГЭ; репродуктивный возраст (18–45 лет); регулярный менструальный цикл; согласие пациентки на использование методов контрацепции на период лечения.

Критериями исключения служили: наличие сопутствующих гинекологических заболеваний воспалительной и невоспалительной этиологии, сопровождающиеся ТБ, варикозная болезнь; системные заболевания; заболевания свертывающей системы крови; злокачественные новообразования; спаечная болезнь; интерстициальный цистит; миофасциальный болевой синдром; синдром раздраженного кишечника; ТБ, обусловленная неврологическими расстройствами; психогенная боль.

Диагноз наружного генитального эндометриоза (НГЭ) был верифицирован на основании данных лапароскопии, результатов гистологического исследования материала, полученного во время операции.

Оценку тяжести болевого синдрома производили по модифицированному опроснику болевого синдрома Бибероглу и Бермана (mV&B), опросникам болевого синдрома по цифровой рейтинговой шкале (NRS) и вербальной рейтинговой шкале (VRS). Оценка хронической тазовой боли и дисменореи составляла минимум 2 балла по шкале mV&B, оценка болевого синдрома – минимум 4 балла по шкале NRS и 2–3 балла – по шкале VRS.

В зависимости от получаемой терапии были выделены две группы больных: первая группа – 35 пациенток (n=35), получающих терапию антагонистами ГнРг, вторая группа включала в себя 30 пациенток (n=30), получавших терапию агонистами ГнРг.

В зависимости от выраженности болевого синдрома обе группы пациенток были подразделены на подгруппы. Первая группа (n=35) – пациентки подразделялись на три подгруппы: 15 пациенток (n=15) с болевым синдромом слабой степени выраженности, 10 пациенток (n=10) с болевым синдромом средней степени выраженности и 10 пациенток (n=10) с выраженным болевым синдромом.

Вторая группа (n=30), пациентки подразделялись на 10 пациенток (n=10) с болевым синдромом слабой степени выраженности, 10 пациенток (n=10) с болевым синдромом умеренной степени выраженности и 10 пациенток (n=10) с резко выраженным болевым синдромом.

Результаты исследования

Эффективность лечения производилась в течение 12 нед приема антагонистов гонадотропин-релизинг гормона (антГнРг) и агонистов гонадотропин-релизинг гормона (аГнРг). Оценивали интенсивность болевого синдрома, производили эхографический мониторинг органов малого таза. В течение 12 мес после прекращения лечения оценивали частоту возникновения рецидивов болевого синдрома.

Средний возраст пациенток составил 36 ± 2 лет.

На фоне проводимой терапии в первой группе пациенток со слабо выраженным болевым синдромом купирование ТБ отмечалось уже в конце первой недели у 12 (34%) человек, у троих (8,6%) – в конце 2-й недели, в группе с умеренно выраженным болевым синдромом купирование боли наблюдалось у 7 (20%) пациенток в конце 2-й недели, у троих (8,6%) пациенток – на 3-й неделе лечения.

В первой группе пациенток с резко выраженным болевым синдромом купирование ТБ наблюдалось у 8 (23%) пациенток – в конце 3-й недели лечения, у 2 (5,7%) пациенток – на 6-й неделе.

Во второй группе пациенток с резко выраженным болевым синдромом купирование ТБ отмечалось только у 8 (26,7%) пациенток в конце 4-й недели лечения, у одной (3,3%) пациентки – на 9-й неделе, а у одной пациентки (3,3%) болевой синдром сохранялся, и это явилось основанием для изменения тактики лечения. Со слабо выраженным болевым синдромом купирование ТБ наблюдалось в конце 3-й недели у 7 (23,3%) человек, у троих (10%) – в конце 4-й недели, в группе с умеренно выраженным болевым синдромом купирование боли наблюдалось у 7 (23,3%) пациенток в конце 4-й недели, у двух (6,7%) пациенток – на 6-й неделе лечения, у одной (3,3%) пациентки ТБ сохранялись до 8-й недели.

После отмены терапии, к концу 12-го месяца у пациенток, принимавших агонисты ГнРг, в первой и во второй подгруппах у 16 пациенток (53,3%) отмечена аменорея, а также регресс болевого синдрома. Среди пациентов, принимавших антГнРг, сохранная менструальная функция наблюдалась у 30 (85,7%) женщин, регресс болевого синдрома отмечался у всех пациенток.

Выраженность хронической тазовой боли у пациенток первой группы снизилась в 4,1 раза в группе со слабым болевым синдромом; в 3,7 в группе с умеренным болевым синдромом и в 1,7 раза в группе с выраженным болевым синдромом. У пациенток второй группы болевая симптоматика снизилась в 3,9, в 2,8 и в 1,2 раза в соответствующих группах ($p < 0,05$).

Наиболее часто побочные эффекты отмечались у пациенток второй группы, получавших лечение аГнРГ. Наиболее часто при приеме аГнРГ пациентки предъявляли жалобы на приливы (87%), потливости (88,6%), сухость во влагалище (42%), депрессии (50%), головная боль (35%), кожные высыпания (56%).

В первой группе пациенток отмечались: межменструальные кровотечения (22,8%), головная боль (22%).

Частота рецидивов после прекращения лечения в течение года на 3-м, 6-м и 12-м месяцах наблюдения в первой группе составила 5, 12 и 20%, соответственно, и во второй группе – 10, 24 и 3%, соответственно.

Заключение

Проведенное исследование позволяет заключить, что сравнительная оценка двух классов препаратов демонстрирует весьма схожую эффективность купирования болевого синдрома, обусловленного наружным генитальным эндометриозом. Достоверная разница ($p < 0,05$) отмечалась в количестве побочных эффектов и периодах терапевтического воздействия. При наблюдении пациенток в течение года после отмены терапии также было отмечено меньшее количество рецидивов в группе, принимавшей антГнРг.

В заключение следует сказать, что наибольшую эффективность и безопасность при купировании ТБ, обусловленной НГЭ, продемонстрировали антагонисты ГнРг. Данный класс препаратов является довольно многообещающим и имеет возможность стать мощным инструментом в борьбе с состояниями, отягочающими жизнь пациентов, имеющих эндометриоз-ассоциированную тазовую боль.

Литература

1. Buck Louis G.M., Hediger M.L., Peterson C.M., Croughan M., Sundaram R., Stanford J. et al. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO study. *Fertil Steril.* 2011; 96: 360–5.
2. Sensky T.E., Liu D.T. Endometriosis: associations with menorrhagia, infertility and oral contraceptives. *Int J Gynaecol Obstet.* 1980; 17: 573–6.
3. Houston D.E. Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race and socioeconomic status. *Epidemiol Rev.* 1984; 6: 167–91.
4. Оразов М. Р., Чайка А.В., Носенко Е.Н. Диеногест в лечении хронической тазовой боли при аденомиозе. Медико-социальные проблемы сит. 2013; 18: 3: 49–54. / Orazov M. R., Chajka A.V., Nosenko E.N. Dienogest v lechenii hronicheskoy tazovoy boli pri adenomioze. *Mediko-social'ni problemi sim'i.* 2013; 18: 3: 49–54. [in Russian]
5. Токаева Э.С., Оразов М.Р., Барсегян Л.К. Качество жизни пациенток с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью. Московский хирургический журнал. 2016; 5 (51). / Tokaeva Je.S., Orazov M.R., Barsegjan L.K. Kachestvo zhizni pacientok s jendometrioz-associirovannoj tazovoj bol'ju. *Moskovskij hirurgicheskij zhurnal.* 2016; 5 (51). [in Russian]
6. Оразов М.Р. Иммуный гомеостаз периферической крови у женщин с болевым синдромом аденомиоза. Трудный пациент. 2014; 12: 12: 39–44. / Orazov M.R. Immunnyj gomeostaz perifericheskoy krovi u zhenshin s bolevym sindromom adenomioza. *Trudnyj pacient.* 2014; 12: 12: 39–44. [in Russian]
7. Оразов М.Р. К вопросу о некоторых серологических маркерах при тазовой боли, обусловленной аденомиозом. Трудный пациент. 2014; 12: 1–2: 5–8. / Orazov M.R. K voprosu o nekotoryh serologicheskikh markerah pri tazovoj boli, obuslovlennoj adenomiozom. *Trudnyj pacient.* 2014; 12: 1–2: 5–8. [in Russian]
8. Оразов М.Р. Особенности эндокринного баланса у женщин с болевым синдромом аденомиоза. Трудный пациент. 2014; 12: 8–9: 10–13. / Orazov M.R. Osobennosti jendokrinnogo balansa u zhenshin s bolevym sindromom adenomioza. *Trudnyj pacient.* 2014; 12: 8–9: 10–13. [in Russian]
9. Оразов М.Р. Некоторые гистероскопические критерии диагностики тазовой боли, обусловленной аденомиозом. Трудный пациент. 2013; 11: 8–9: 10–13. / Orazov M.R. Nekotorye gisteroskopicheskie kriterii diagnostiki tazovoy boli, obuslovlennoj adenomiozom. *Trudnyj pacient.* 2013; 11: 8–9: 10–13. [in Russian]
10. Manero M.G., Alcazar J.L. Interleukin-8 serum levels do not correlate with pelvic pain in patients with ovarian endometriosis. *Fertil. Steril.* 2011; 92: 2: 450–452.
11. Chiantera V. Abesadze E. Mechsner S. How to understand the complexity of endometriosis-related pain. *J Endometr Pelvic Pain Disord.* 2017; 9 (1): 30–38.
12. Chopin N., Ballester M., Borghese B., Fauconnier A., Foulot H., Malartic C., Chapron C.. Relation between severity of dysmenorrhea and endometrioma. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2006; 85 (11): 1375–1380.
13. Howard F.M. Endometriosis and mechanisms of pelvic pain. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2009; 16 (5): 540–550.

14. Jones A.V., Hockley J.R., Hyde C., Gorman D. et al. Genome-wide association analysis of pain severity in dysmenorrhea identifies association at chromosome 1p13.2, near the nerve growth factor locus. *Pain*. 2016 Nov.; 157 (11): 2571–2581.
15. Neil J.D. GnRH and GnRH receptor genes in the human genome. *Endocrinology*. 2002; 143: 737–43.
16. Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle. *Recent Prog Horm Res*. 1980; 36: 53–88.
17. Lemay A., Maheux R., Faure N. et al. Reversible hypogonadism induced by a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist (Buserelin) as a new therapeutic approach for endometriosis. *Fertil Steril*. 1984; 41: 863–871.
18. Schally A.V., Comaru-Schally A.M. Hypothalamic and other peptide hormones. In: Holland J.F., Frei E., editors. *Cancer medicine*, 7th ed. Hamilton: Decker; 2006; 802–816.
19. Felberbaum R.E., Ludwig M., Diedrich K. Clinical application of GnRH antagonists. *Mol Cell Endocrinol*. 2000; 166: 9–14.
20. Acs N., O'Brien C., Jiang P. et al. Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist: results from a phase 2, randomized controlled study. *J Endometriosis*. 2015; 7: 56–62.
21. Lee D.Y., Park H.G., Yoon B.K., Choi D. Effects of different add-back regimens on hypoestrogenic problems by postoperative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in endometriosis. *Obstet Gynecol Sci*. 2016 Jan; 59 (1): 32–8. doi: 10.5468/ogs.2016.59.1.32. Epub 2016 Jan 15.

Сведения об авторах:

- Оразов Мекан Рахимбердыевич** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва
- Радзинский Виктор Евсеевич** – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва
- Хамошина Марина Борисовна** – д.м.н., профессор акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва
- Носенко Елена Николаевна** – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета МОЗ Украины, Одесса, Украина
- Арютин Дмитрий Геннадьевич** – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва
- Духин Армен Олегович** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва
- Токаева Эльвира Сериковна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва
- Барсегян Лилит Корюновна** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва