

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В. Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КУЗНЕЦОВА ДАРЬЯ ЕВГЕНЬЕВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ
БОЛИ У ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ
ЭНДОМЕТРИОЗОМ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Макаренко Т.А.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Прокопенко С.В.

Красноярск — 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	10
1.1. Синдром хронической тазовой боли: актуальность проблемы и механизмы формирования	10
1.2. Патогенез тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе	14
1.3. Вегетативная нервная система и ее роль в развитии патологических процессов	23
1.4. Методы лечения тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом	27
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
Глава 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ И СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ	48
Глава 4. ПАРАМЕТРЫ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА И ОСОБЕННОСТИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ И СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ	74
Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ У ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	112
ВЫВОДЫ	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	128
ПРИЛОЖЕНИЕ	152

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Хроническая тазовая боль (ХТБ) является одной из актуальных проблем в современной гинекологической практике. Частота обращений с данным симптомом к врачу составляет 60% [126]. Устойчивые болевые ощущения носят стрессогенный характер, отрицательно влияющий на психоэмоциональную сферу, а также участвуют в формировании нейроэндокринных, соматических и психопатологических нарушений. При этом изменение общего состояния приводит к временной или постоянной утрате трудоспособности и негативно сказывается на семейных взаимоотношениях. Отмечено, что у женщин, длительное время страдающих болями внизу живота, в 48% встречаются сексуальные нарушения, тогда как в популяции они регистрируются лишь в 6,5% [126].

Боль - это самый частый и характерный симптом для пациенток с эндометриозом [126, 155]. Тазовая боль при данном заболевании характеризуется разнообразием, которое зависит больше всего от локализации процесса, чем от площади его распространения. Отмечено, что даже эндометриомы III-IV стадии (ст.) по классификации Л. В. Адамян (1992) [21] могут не вызывать болевых проявлений, и диагностируются на профилактическом осмотре или при ультразвуковом исследовании (УЗИ). В то же время, малые формы перитонеального эндометриоза, крестцово-маточных связок и/или прямокишечно-влагалищной клетчатки могут сопровождаться сильным болевым синдромом [37, 89, 176].

Следует отметить, что хроническая боль формирует сложное психоэмоциональное состояние «погружения в болезнь». Очень часто (до 77,2% случаев) пациентки с генитальным эндометриозом отмечают переменчивость настроения, раздражительность, психоэмоциональные расстройства, среди которых: эмоциональная лабильность (в 55,6%), тревожность, фобии, бессонница (у 12,3% больных), ипохондрия, истерия, депрессия (в 9,3%). Длительность

данных симптомов наружного генитального эндометриоза (НГЭ) во времени приводит к формированию психопатического типа личности, которая характеризуется аутизацией, аффективной ригидностью и интравертированностью [34]. К сожалению, у 54,9% женщин с болевым синдромом отмечаются объективные симптомы вегетативной дисфункции: кардиоваскулярные симптомы, дизрегуляторные расстройства деятельности желудочно-кишечного тракта, нарушения потоотделения. Психопатологические реакции при эндометриозе, ассоциированном с ХТБ, расцениваются как вторичные, усугубляющие субъективное ощущение боли, сопровождающиеся вегетативной дисфункцией и приводящие к социальной и семейной дезадаптации пациенток [104, 193].

Степень научной разработанности темы. Сложность в диагностике и лечении синдрома хронической тазовой боли (СХТБ) связана еще и с тем, что до конца не изучена причинно-следственная связь между локализацией и распространенностью НГЭ и выраженностью болевого синдрома. Можно предположить, что в основе этого лежат не только органические причины, включающие воспалительный и невропатический компоненты в зоне эктопических очагов, но и механизмы дезадаптации организма к стрессовым и патологическим процессам, к которым можно отнести СХТБ. Многофакторные компоненты возникновения болевого синдрома диктуют необходимость расширенного диагностического поиска, направленного на выявление причин хронизации боли у пациенток с НГЭ.

Вопрос терапии пациентов с СХТБ, ассоциированным с НГЭ, остается нерешенным, причем на сегодняшний день до конца не ясны патогенетические механизмы его формирования. Локальное высвобождение провоспалительных цитокинов с одной стороны, и формирование синдрома центральной сенситизации - с другой, позволяют предполагать смешанный характер болевого синдрома.

На сегодняшний день с позиции современных рекомендаций по диагностике и лечению эндометриоза Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) в

качестве этиотропного лечения эндометриоза используются гормональные препараты, направленные на купирование лишь ноцицептивного компонента боли. Однако, учитывая невропатический болевой компонент у женщин с СХТБ, целесообразно проводить коррекцию боли на основании ее смешанной этиологии, включающей ноцицептивный и невропатический механизмы формирования.

Гипотеза исследования: включение в программу терапии синдрома хронической тазовой боли у пациенток с наружным генитальным эндометриозом препаратов для купирования ноцицептивного и невропатического компонентов боли может существенно снизить ее уровень и повысить качество жизни данной категории больных.

Цель исследования

улучшение результатов терапии синдрома хронической тазовой боли у женщин с наружным генитальным эндометриозом.

Задачи исследования

1) Провести сравнительный анализ клинико-anamnestических данных и оценить качество жизни у больных с наружным генитальным эндометриозом, осложненным синдромом хронической тазовой боли, и у пациенток без данного синдрома.

2) С целью выявления особенностей локальной инфламации в очагах эндометриоза, как компонента ноцицептивной боли, провести гистологическое и иммуногистохимическое исследования иссеченных эктопических очагов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом, осложненным синдромом хронической тазовой боли, и у женщин без данного синдрома.

3) Изучить особенности вегетативного статуса у пациенток с наружным генитальным эндометриозом, осложненным синдромом хронической тазовой боли, и у женщин без данного синдрома.

4) Разработать комплексную терапию синдрома хронической тазовой боли у женщин с наружным генитальным эндометриозом с учетом

патофизиологического механизма развития болевого синдрома, оценить ее клиническую эффективность, параметры вегетативного статуса и качество жизни в динамике проводимого лечения.

Научная новизна

Впервые в сравнительном аспекте изучены особенности вегетативного статуса у пациенток с НГЭ в зависимости от наличия или отсутствия СХТБ, при этом у женщин с НГЭ и СХТБ обнаружены надсегментарные и сегментарные расстройства: преимущественно симпатикотонический тип вегетативной реактивности (у 40,9% больных), высокий уровень реактивной (49,5 баллов) и личностной (51 балл) тревожности, встречаемость вегетативной дисфункции в 95% случаев.

Выявлена взаимосвязь между продолжительностью боли у пациенток с НГЭ и макроскопической характеристикой эктопических очагов, а также дополнены данные по перифокальному продуктивному воспалению в очагах эндометриоза: определены особенности лимфоцитарной инфильтрации в эктопических очагах и ее взаимосвязь с продолжительностью СХТБ.

На основании полученных результатов была обоснована и предложена комплексная терапия СХТБ с учетом патогенетического механизма его развития, направленная на снижение боли, нормализацию показателей вегетативного гомеостаза и повышение качества жизни больных с НГЭ и хронической тазовой болью.

Теоретическая значимость

В результате проведенных исследований получен ряд новых научных данных в отношении особенностей вегетативной нервной системы у больных с НГЭ и СХТБ: выявлены надсегментарные и сегментарные нарушения, которые являются причиной хронизации и рецидивирования боли.

Была установлена взаимосвязь между продолжительностью болевого синдрома и макроскопической характеристикой эктопических очагов, а также

определены особенности перифокального продуктивного воспаления в очагах эндометриоза у пациенток с СХТБ и у женщин без данного синдрома.

Практическая значимость

На основании выявленных вегетативных нарушений, представленных надсегментарными и сегментарными расстройствами, была предложена и оценена с позиции клинической эффективности схема комплексной терапии СХТБ. Данный алгоритм лечения продемонстрировал выраженное положительное воздействие в отношении снижения ноцицептивного и невропатического компонентов болевого синдрома у женщин с III-IV ст. НГЭ, а также позволил повысить качество жизни данной категории больных.

Кроме этого, результаты проведенного исследования доказали смешанный характер боли у женщин с наружным генитальным эндометриозом, а также позволили обосновать необходимость направления таких пациенток к неврологу для назначения патогенетического лечения болевого синдрома с использованием препаратов, воздействующих на невропатический компонент боли: противозептических препаратов и трициклических антидепрессантов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Длительность болевого синдрома у пациенток с наружным генитальным эндометриозом имеет прямую взаимосвязь с частотой встречаемости макроскопически буровато-синюшных эктопических очагов, что обусловлено наличием в очагах эндометриоза мини-кровоотечений и развитием локального воспаления.

2. У пациенток с наружным генитальным эндометриозом и синдромом хронической тазовой боли имеются изменения со стороны вегетативной нервной системы: надсегментарные и сегментарные расстройства, которые являются одним из механизмов хронизации болевого синдрома.

3. Для улучшения результатов лечения синдрома хронической тазовой боли у пациенток с наружным генитальным эндометриозом в комплекс терапии

необходимо включать препараты для купирования невропатической боли: противоэпилептические препараты, трициклические антидепрессанты, а также нестероидные противовоспалительные средства для воздействия на ноцицептивную боль.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в клиническую практику гинекологического отделения Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н. С. Карповича», хирургического отделения «Профессорская клиника КрасГМУ», г. Красноярск, Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница № 4», а также в амбулаторно-поликлиническую работу женских консультаций № 2 и № 3 Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Красноярский межрайонный родильный дом № 5».

Практические и теоретические положения работы внедрены в педагогический процесс при обучении студентов, ординаторов, врачей-курсантов на кафедре оперативной гинекологии института последипломного образования, кафедре перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, кафедре акушерства и гинекологии института последипломного образования, а также на кафедре нервных болезней с курсом медицинской реабилитации последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

Апробация работы

Основные результаты исследования представлены на научно-практической конференции на английском языке «Стремление к успеху», г. Красноярск, 2017 г.; на краевой научно-практической конференции «Репродуктивная медицина: достижения и перспективы в акушерстве и гинекологии», г. Красноярск, 2018 г.; на IX Международном научном конгрессе «Оперативная гинекология - Новые

технологии», г. Санкт-Петербург, 2018 г.; на XI межрегиональной конференции РОАГ «Женское здоровье», г. Красноярск, 2018 г.; на межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии», г. Красноярск, 2019 г.; на XIII Международном конгрессе по репродуктивной медицине, г. Москва, 2019 г.; на научно-практической конференции «Здоровье женщины — здоровье нации», г. Красноярск, 2019 г.

Личный вклад автора

Автором исследования лично осуществлено создание дизайна исследования, отбор, курация больных с НГЭ и СХТБ, выполнение операций в качестве оператора или ассистента, проведение иммуногистохимического исследования. Также выполнена разработка и внедрение лечебно-диагностического алгоритма терапии СХТБ у больных с НГЭ, организация и проведение клинического исследования, анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных результатов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 6 в журналах, входящих в перечень ВАК, и 1 статья в издании, индексируемом в международной базе данных Scopus, а также учебно-методическое пособие для практикующих врачей акушеров-гинекологов, неврологов «Синдром хронической тазовой боли у пациенток с эндометриозом: сложности диагностики и междисциплинарный подход».

Объем и структура диссертации

Текст диссертации изложен на 153 страницах машинописного текста. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, приложения. Диссертация иллюстрирована 39 таблицами и 32 рисунками, 1 приложением. Библиографический указатель включает 209 источников, из них 69 отечественных и 140 зарубежных.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Синдром хронической тазовой боли: актуальность проблемы и механизмы формирования

Болевой синдром - это наиболее четко осознаваемая жалоба у пациентов, она же является одной из самых частых причин всех обращений к врачу. Проблема боли как проявление соматической патологии все больше привлекает внимание специалистов различного профиля, при этом увеличивается количество публикаций и исследований. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) около 22% обращений за медицинской помощью связано именно с хронической болью [104, 134, 193].

Под хронической болью понимают состояние, которое формируется при длительном болевом воздействии – сверх нормального периода заживления (3 месяца) [34]. По определению Европейской ассоциации урологов «ХТБ это незлокачественная болезнь, испытываемая в структурах тазовой боли как мужчинами, так и женщинами. Если подтвержден ноцицептивный характер боли, то для отнесения ее к категории «хронической» боль должна быть постоянной или периодически повторяющейся на протяжении не менее 6 месяцев» [34]. Боль считается хронической, если патогенетический механизм ее формирования связан с повышением чувствительности нейронов центральной нервной системы (ЦНС) и не совпадает с развитием острой боли. Для пациентов с хронической болью практически во всех случаях характерны отрицательные изменения со стороны высшей нервной деятельности (познавательной и поведенческой функции), следствием чего является переменность эмоционального состояния человека и расстройства его сексуальной жизни [104, 134, 171].

Ежегодно более 60% пациенток (Deguara C. S., 2012) обращаются к гинекологу с жалобами на боли в тазовой области. Чаще всего ХТБ является маркером именно гинекологических заболеваний (около 73%), а также она может выступать ведущим симптомом других патологических соматических состояний (примерно в 22%). Редко боль имеет самостоятельное патологическое или синдромное толкование (лишь в 1,5% случаев) [92].

В различных странах частота встречаемости дисменореи колеблется от 16,8% до 81%, нециклической тазовой боли – от 2,1% до 24%, диспареунии – от 8% до 21,8% [27, 79, 145]. В Германии показатель частоты встречаемости диспареунии является наиболее высоким у молодых женщин и составляет в среднем 12% [62]. В США от 5% до 15% пациенток страдают тазовыми болями, в Великобритании данная проблема ежегодно диагностируется у 38 женщин из 1000 [195]. Кроме этого, по данным ВОЗ 15% пациенток репродуктивного возраста предъявляют жалобы на боли внизу живота. По материалам International Pelvic Pain Society ХТБ является причиной 10% всех обращений к гинекологу, до 27% – выполнения всех лапароскопий и 10-15% – гистерэктомий [27, 62, 199].

Немаловажное значение имеет и финансовая составляющая данной проблемы: специалистами из США подсчитано, что амбулаторные визиты пациенток к врачу по поводу ХТБ обходятся страховым компаниям в \$881,5 млн. ежегодно, а на диагностику и лечение таких женщин они тратят более \$2 млрд. каждый год [7].

По данным исследования Слесаревской М.Н., Кузьмина И.В. (2015) у 93,8% пациенток с СХТБ выявлены психосоматические расстройства, причем у 49,7% из них отмечены признаки депрессивных состояний средней или тяжелой степени [54, 64, 194]. Становится очевидным, что ХТБ относится к разряду междисциплинарных проблем. Основными факторами и причинами ее развития являются заболевания репродуктивной системы, болезни мочевыводящих путей и кишечника, неврологические состояния [34].

Нередко точную этиологию развития тазовой боли определить крайне сложно. ХТБ можно описать как хронический локальный болевой синдром

преимущественно функционального характера или как синдром соматической боли. Она обычно является следствием других соматических заболеваний, таких как: синдром раздраженного кишечника, неспецифический синдром хронической усталости и психических расстройств (например, посттравматическое стрессовое расстройство, депрессия). Как правило, диагноз ставится на основе данных анамнеза и физикального обследования [194].

СХТБ может формироваться по основным 4 механизмам, которые составляют основу патофизиологической классификации боли. В ее структуре выделяют: ноцицептивную (соматическую и висцеральную), невропатическую, психогенную и смешанную боль.

Ноцицептивная боль развивается после повреждающего воздействия на ткань раздражителя, вследствие чего происходит локальное повреждение периферических болевых рецепторов. Причинными факторами могут быть различные травматические, инфекционные, дисметаболические и другие воздействия, которые приводят к активации периферических рецепторов боли [60, 201]. Для ноцицептивной боли, являющейся в своем патогенезе острой болью, характерна четкая локализация болевого синдрома, которую могут показать пациенты.

Невропатическая боль – это боль, которая развивается в результате первичного повреждения или дисфункции нервной системы. Для данного механизма болевого синдрома характерны большая длительность, персистирующий характер, неэффективность анальгетиков для ее купирования, сочетание с вегетативными симптомами [53, 60, 61, 201]. Следует отметить, что основой развития СХТБ является феномен центральной сенситизации (ЦС). Для него характерен определенный уровень возбуждения в центральных сенсорных нейронах заднего рога даже после прекращения воздействия серии периферических болевых стимулов. Что очень важно – данный синдром может существовать на протяжении определенного времени автономно или поддерживаться очень низким уровнем ноцицептивной стимуляции. При этом слабые болевые или не болевые стимулы, поступая в задний рог спинного мозга,

воспринимаются как боль. Кроме этого ЦС меняет характеристики уже имеющейся или подпороговой соматогенной боли, искажает и повышает степень ее выраженности, продолжительности и пространственной протяженности [164].

В норме при репарации ткани феномен периферической и центральной сенситизации должны элиминироваться. Однако в условиях измененной реактивности (поддерживающееся иммунное воспаление при перитонеальном эндометриозе) центральная и периферическая сенситизация может персистировать и после заживления тканей, в результате чего формируется хроническая боль за счет повреждения периферической нервной системы или центральных отделов соматосенсорного анализатора (невропатический компонент боли). Кроме этого, определяющую роль в формировании невропатического компонента боли играют особенности иннервации в эндометриоидных гетеротопиях за счет развития собственной нервной сети и нарушения структуры нервов вследствие глубокой стромальной инфильтрации тканей [74].

В основе ЦС лежит усиленная активация N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов. Повышенная деятельность системы NMDA-рецепторов и морфофункциональные изменения в периферических нейронах и ЦНС, значительно усиливающиеся при их непосредственном поражении (при нейрогенных болях), приводят к повышению возбудимости центральных ноцицептивных структур мозга и, как следствие, к формированию ЦС [164]. В поддержании синдрома ЦС участвует феномен «взвинчивания», так называемый, wind-up. Одно из первых его определений было описано Price в 1977 году, согласно которому, феномен «взвинчивания» (что является временной суммацией боли) – это нарастающее усиление болевых ощущений в ответ на повторные (с частотой 0,3-5 Гц) ритмические температурные или механические стимулы при условии, что интенсивность стимуляции остаётся неизменной [84].

Нарушение функции ЦНС приводит к тому, что ощущение боли формируется даже при отсутствии периферического воздействия. Данные процессы лежат в основе механизма памяти [203]. Боль приобретает хронический характер и может существовать автономно даже после полного излечения

причинного заболевания, которым достаточно часто является эндометриоз. Именно поэтому хирургическое и медикаментозное лечение эндометриоза могут оказаться неэффективными для купирования боли при длительном течении заболевания. Также доказано, что болевой синдром может рецидивировать даже без возобновления роста эндометриоидных очагов.

Таким образом, СХТБ имеет сложный многокомпонентный механизм развития, в основе которого заложены ноцицептивные и невропатические изменения [35, 36]. Тем не менее, проблема хронического болевого синдрома у женщин с НГЭ изучена недостаточно, продолжает страдать диагностика и, как следствие, своевременное патогенетическое лечение.

Разработка комплексной терапии пациенток с болевым течением НГЭ является приоритетным направлением в современной гинекологической практике. Данное лечение должно воздействовать не только на патогенез НГЭ как основного заболевания, но и снижать патологическую болевую импульсацию, лежащую в основе СХТБ, как осложнения НГЭ.

1.2. Патогенез тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе

Известно, что наиболее частыми причинами ХТБ в гинекологической практике продолжают оставаться следующие патологические состояния: спаечный процесс и воспалительные заболевания органов малого таза, стенозирующие цервициты, эндометриоз. Анатомо-физиологические изменения в соседних органах также могут стать этиологическим триггером ХТБ. Например, урологические заболевания (рецидивирующий и/или интерстициальный цистит, мочекаменная болезнь), нарушения функции желудочно-кишечного тракта (синдром раздраженной толстой кишки, хроническое воспалительное заболевание кишечника, дивертикулез, полипоз), варикозное расширение вен малого таза, синдром миофасциальных болей, патология спинного и головного мозга [27].

Таким образом, в структуру причин развития СХТБ входит около 40 различных соматических состояний. Однако в реальной клинической практике около 60% пациенток с соответствующими жалобами остаются без уточненного диагноза, а в 40% случаев гинекологи выставляют неполный или ошибочный диагноз сальпингоофорита, в результате чего дифференциальная диагностика причин болевого синдрома удлиняется во времени или становится неинформативной [200].

И, тем не менее, наиболее частой причиной развития СХТБ у женщин является эндометриоз. По данным официальной статистики показатель заболеваемости эндометриозом неуклонно растёт и в России за период 1999–2009 год его прирост составил 72,9% [28]. Поэтому на III Мировом конгрессе по эндометриозу в Брюсселе его предложили рассматривать как «новую болезнь цивилизации».

Изучение этого заболевания является крайне актуальной проблемой, так как НГЭ поражает от 10% до 45% женщин репродуктивного возраста, и выявляется примерно у 25–50% женщин с бесплодием [130, 202].

Однако в вопросах этиологии и патогенеза такого многофакторного заболевания как эндометриоз и ассоциированной с ним тазовой боли нет однозначного ответа. Очень часто пациентки не могут указать точную локализацию боли, она носит разлитой или диффузный характер.

В 2012 году под руководством Всемирного исследовательского фонда эндометриоза (World Endometriosis Research Foundation (WERF)) были опубликованы результаты исследования EndoCost, подтверждающие, что эндометриоз, приводя к функциональным и структурным изменениям в репродуктивной системе, нередко влияет на психоэмоциональное состояние, а также снижает качество жизни и работоспособность женщин [46, 153].

За последние годы было выполнено три крупномасштабных международных исследования под руководством WERF, по результатам которых получены следующие данные: у 47% женщин из всей исследуемой популяции был выявлен эндометриоз или сообщалось о подозрении на него. Средний возраст

больных при постановке им диагноза составил 28 лет, а средняя продолжительность от клинического проявления до постановки диагноза – 6,1 лет. Эндометриоз, осложненный ХТБ, был диагностирован у 65% пациенток, до 1/3 женщин имели эндометриоз-ассоциированное бесплодие, а 38% обследуемых отметили снижение производительности труда [49].

Однако реальная частота НГЭ значительно выше, что объясняется обнаружением микроскопических эктопических очагов в макроскопически неизменной брюшине во время лапароскопии, хотя клинических проявлений заболевания может и не быть. За последние 10-15 лет частота встречаемости НГЭ возросла, что связано с применением усовершенствованных методов диагностики заболевания, в том числе с более частым использованием лапароскопии у женщин с болевыми симптомами. Такая тактика позволяет выявлять НГЭ на ранних стадиях.

Наиболее тяжелые проявления заболевания все-таки чаще встречаются при распространенных формах НГЭ с поражением соседних органов и клетчаточных пространств малого таза. Клинический опыт свидетельствует, что консервативное лечение в этих случаях малоэффективно, а наиболее тяжелые инфильтративные формы, вовлекающие в процесс соседние органы, сопровождаются симптомами их поражения. Тяжесть заболевания обусловлена в каждом конкретном случае степенью поражения того или иного органа, наличием или отсутствием нарушения их функции [49, 66, 132].

Площадь поражения НГЭ и степень тяжести клинических проявлений при инфильтративных формах генитального эндометриоза с поражением соседних органов свидетельствуют, что продолжает страдать своевременная диагностика данной патологии [92]. Однако в данном вопросе имеется много трудностей: недостаточное знание проблемы пациентками и врачами, многокомпонентность и сложность симптомов и признаков заболевания, прежде всего, боли.

Причина сложного патофизиологического механизма развития боли у пациенток с НГЭ заключается также в наличии общей афферентной и эфферентной иннервации, кровообращения и мышечно-связочного аппарата у

смежных органов малого таза. Кроме этого, существует феномен перекрестной сенсibilизации, который основан на сенсорной и моторной иннервации большинства тазовых органов n. pudendus, а также на имеющемся общем представительстве в одних и тех же соседних центрах головного мозга [9].

Следует предположить, что в основе формирования болевого синдрома у пациенток с НГЭ заложены две принципиально важные позиции: локальная инфламация в эктопических очагах как ноцицептивный компонент болевого синдрома и формирование синдрома ЦС – как причина развития невропатической боли.

На биохимическом уровне механизм боли при НГЭ заключается в формировании перифокальной воспалительной реакции в результате имплантации в брюшину жизнеспособных клеток эндометрия. При этом происходит выделение различных биологических медиаторов инфламации и боли (простагландинов, гистаминов, кининов), кроме этого, а глубокая пенетрация эктопических очагов приводит к поражению тканей, в том числе нервных окончаний. При внедрении гетеротопичных клеток в брюшину возникает ее локальная реакция, которая носит преимущественно неспецифический воспалительный характер. На развитие данного процесса оказывают влияние ростовые факторы и агенты воспаления в перитонеальной жидкости. В результате некоторых исследований было показано, что вокруг гетеротопий обнаруживается увеличение числа тканевых базофилов [209], повышение активности нейтрофилов и макрофагов [141], что приводит к активизации воспалительной реакции и ангиогенеза на ранних стадиях развития НГЭ [178].

Морфологической основой формирования СХТБ при НГЭ являются факторы, которые действуют локально в зоне очагов заболевания. Кроме этого, в патогенезе боли ведущую роль играет инфилтративный периваскулярный, интраваскулярный и периневральный рост эндометриоидных гетеротопий. Таким образом, к формированию соматогенного болевого синдрома, проявляющегося на биохимическом уровне усиленной экспрессией альгогенов, приводят воспаление и фиброз в очагах эндометриоза, а к развитию невропатического болевого

синдрома – хроническое повреждение нервов, как источника ноцицептивной стимуляции [127].

При НГЭ в перитонеальной жидкости происходит накопление таких цитокинов, как интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, основными продуцентами которых являются макрофаги. Кроме этого, N. A. Bersinger (2017) отметил достоверно значимую корреляционную связь между уровнем ИЛ-1 и стадией распространения НГЭ [135]. Цитокины, которые накапливаются в ходе локальной активации макрофагов, замыкают цепь обратной связи, обеспечивающей вовлечение в процесс новых медиаторов. Кроме того, полагают, что ИЛ-1 обладает рядом свойств, которые могут быть связаны с прогрессированием эндометриоза. Так, ИЛ-1 активирует синтез простагландинов, стимулирует пролиферацию фибробластов, накопление коллагена и образование фибриногена. Данные механизмы лежат в основе развития спаек и фиброза, что также является причиной формирования СХТБ у пациенток с НГЭ [135].

Помимо этого, ИЛ-1 стимулирует пролиферацию В-клеток и индукцию образования аутоантител. Интересно отметить, что при моделировании эндометриоза в эксперименте, его развитие было тесно связано с накоплением в эктопических очагах эпидермального фактора роста, инсулиноподобного фактора роста и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) [135].

На биохимическом уровне болевой синдром инициируется за счет локального выделения определенных химических соединений, которые рассматриваются как медиаторы боли, к которым относятся гистамин, кинины (брадикинин, каллидин и др.), простагландины (ПГЕ) (например, ПГЕ₂), ацетилхолин и некоторые метаболиты, в частности ионы водорода и калия [175].

По данным С. Harris (2018), IP-10 – хемоаттрактант для активированных Т-лимфоцитов, который секретируется различными клетками и обладает антиангиогенной активностью, ингибирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, что, в свою очередь, подавляет рост опухолей [127]. Кроме того, IP-10 является хемоаттрактантом для лимфоцитов, которые инфильтрируют опухоль и инициируют цитотоксические реакции в отношении

опухолевых клеток. А. Funamizu с соавт. (2014) в своем исследовании отметил достоверное увеличение концентрации IP-10 в 1,5 раза в перитонеальной жидкости больных НГЭ на ранних стадиях заболевания по сравнению с аналогичным показателем у здоровых женщин, тогда как на поздних стадиях заболевания концентрация IP-10 увеличивалась в 3 раза по сравнению с группой контроля. Таким образом, увеличение концентрации IP-10 может являться маркером интенсивности воспаления при НГЭ на фоне возрастающего ангиогенного потенциала [114].

В исследованиях Овакимян А.С., Кречетовой Л.В. (2015) было выявлено, что содержание ИЛ-1 β , ИЛ-8 и субстанции P в плазме крови и в перитонеальной жидкости у больных с эндометриозом значимо выше. Кроме этого, у женщин с выраженным болевым синдромом концентрация цитокинов и субстанции P была достоверно больше по сравнению с концентрацией тех же субстанций у пациенток с безболевым синдромом НГЭ [56].

Помимо этого, по данным ряда авторов был обнаружен следующий факт: в перитонеальной жидкости больных НГЭ концентрации хемокинов IP-10, MIG, MCP-1, которые принимают активное участие в процессах воспаления и фиброза, коррелировали со степенью тяжести НГЭ и достигали максимальных значений при IV степени распространения заболевания, сопровождающейся выраженным спаечным процессом. Эти особенности подтверждаются морфологическими изменениями, которые указывают на снижение интенсивности ангиогенеза и нарастание процессов склерозирования очагов эндометриоза у женщин с НГЭ III-IV степенью тяжести по пересмотренной классификации эндометриоза Американского общества фертильности (R-AFS) [148].

Следовательно, при эндометриозе формируется «болевым импульсом» на биохимическом уровне. Эти факты говорят в пользу ноцицептивного характера боли у данной категории больных.

Однако остается до конца не решенным вопрос о взаимосвязи иннервации эктопического эндометрия с клиническими проявлениями СХТБ. Перспективным подходом к изучению боли является анализ ее биохимических и молекулярных

основ [165]. В настоящее время активно исследуются функции полимодальных ваниллоидных рецепторов 1 типа (TRPV-1). Они отвечают за мониторинг ноцицептивной информации. На сегодняшний день получены первые результаты, свидетельствующие о возможной роли TRPV-1 в развитии ХТБ при НГЭ и дисменорее при аденомиозе [158].

Активность TRPV-1 приводит к релизину нейрпептидов, которые обеспечивают нейрогенное воспаление, результатом которого являются активация нейтрофилов, макрофагов, окислительного стресса, индукция секреции ИЛ-1,6 и ФНО, дегрануляция тучных клеток [133]. Совокупность происходящих изменений помимо генерации болевого синдрома, может способствовать прогрессированию эндометриоза.

По результатам гистологического исследования очаги глубокого инфильтративного эндометриоза представлены плотной фиброзной тканью, состоящей из коллагена I типа. Эти изменения могут являться причиной развития тазовой боли и бесплодия. Пролиферация фибробластов жестко регулируется, при этом фибриллярный, полимеризованный коллаген I типа может ее блокировать [133].

Не так давно начался поиск биохимических маркеров, направленных на выявление изменений в эктопическом эндометрии, которые смогут помочь своевременно диагностировать НГЭ, а также выполнять прогностическую функцию в отношении прогрессирования этого заболевания [112].

В последнее время большое количество исследований посвящено определению содержащихся в крови биомаркеров эндометриоза, включая cancer antigen 125 (CA 125), лептин, ряд хемоаттрактантов, таких как: MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1), RANTES (regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted) и фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF). Однако все они оказались бесполезными в качестве диагностических предикторов из-за их низкой чувствительности или специфичности, небольшого размера изучаемой выборки или недостоверности различий [151].

В настоящее время вектор исследований направлен на изучение плотности нервных волокон в эктопическом эндометрии с помощью иммуногистохимических методов (ИГХ) [156] и на определение экспрессии маркеров эндометриоза в моче (структурный белок цитокератин 19, мочевого пептид 1.8 килодальтона (kDa)) [151].

Коган Е.А., Овакимян А.С. (2016) получили данные, которые указывают на различия в экспрессии Protein Gene Product 9.5 (PGP9.5), нейрофиламентов (NF), фактора роста нервов (NGF) и его рецептора p75 (NGF Rp75) в очагах и окружающей ткани при болевой и безболевой форме эндометриоза независимо от локализации эктопических очагов. Выявленные молекулярные особенности являются результатом ремоделирования нервных волокон и нервных окончаний в очагах эндометриоза, а PGP9.5, NGF и NGF Rp75 способствуют образованию нервных волокон «de novo» и формированию болевого синдрома при НГЭ. При этом ИГХ фенотип очагов НГЭ не зависит от их локализации, но отражает наличие или отсутствие болевого синдрома [32, 56].

Следует отметить, что у больных эндометриозом эутопический эндометрий значительно отличается от такового у здоровых женщин. Доказаны различные изменения в его структуре, пролиферативной активности, концентрации молекул адгезии, цитокинов, факторов роста, экспрессии различных генов [183]. Наличие данных изменений приводит к развитию своеобразного ангиогенного потенциала, создающего условия для имплантации эутопического эндометрия при ретроградном забросе его в брюшную полость во время менструации. Экспрессия фактора роста эндотелия сосудов, так называемого Vascular endothelial growth factor (VEGF), в перитонеальной жидкости может способствовать поддержанию ангиогенного потенциала и, как следствие, может приводить к дальнейшему существованию гетеротопий на брюшине, а также к стимуляции роста новых эктопических очагов [183].

Что немаловажно, роль VEGF в ангиогенезе связана со стимуляцией нейрогенеза и нейропротекции, что является основным патогенетическим фактором в развитии тазовых болей у пациенток с НГЭ [100].

По мнению Y. Liang (2018), эндометриоидные поражения участвуют в развитии болевого синдрома за счет сдавления или прорастания эктопической ткани через близлежащие нервы. Последний механизм играет важную роль в связи с наличием в очагах эндометриоза фактора роста нервов (Nerve growth factor, NGF) [169, 187]. Гетеротопии получают иннервацию одновременно с васкуляризацией, причем эти процессы потенцируют друг друга, что особенно выражено при НГЭ [154].

Ефименко Т. О. (2016) в своих исследованиях выявила взаимосвязь между степенью тяжести болевого синдрома и особенностями локального воспалительного ответа в эктопических очагах: при тяжелой степени болевого синдрома в основном преобладают инфильтраты с большим количеством желез и стромы, с усиленным сосудистым компонентом, множественными очагами кровоизлияний и выраженной степенью инфильтрации клетками воспалительного ряда [41]. Тогда как при болевом синдроме средней степени тяжести, как и при легкой степени, в эндометриоидных гетеротопиях отмечено преобладание железисто-стромального компонента и инфильтрация клетками воспалительного ряда [11, 41].

Интересное исследование представила Меньшикова Н.С. (2013), результаты которого продемонстрировали, что НГЭ сопровождается увеличением концентрации иммуносупрессорных цитокинов IL-10 и трансформирующего ростового фактора β (Transforming growth factor beta, TGF- β) в сыворотке крови. Высокий уровень IL-10 ассоциирован с генотипом AA и аллелем A полиморфизма C-592A гена IL10, а TGF- β – с генотипом TT и аллелем T полиморфизма C-509T гена TGF- β . У женщин-носительниц генотипов AA полиморфизма C-592A гена IL10 и TT полиморфизма C-509T гена TGF- β риск развития генитального эндометриоза значимо выше, чем у здоровых женщин [30].

По мнению Sauvan M. (2018), эндометриоидные поражения, особенно с глубокой инвазией в подлежащие ткани, пронизаны нервными волокнами. Таким образом, изменения в ЦНС и развитие хронического болевого синдрома могут объясняться наличием в эндометриоидных гетеротопиях денервации или ре-

иннервацией нервных волокон [151]. Представленные выше факты говорят в пользу формирования невропатической компонента в патогенезе боли у женщин с НГЭ.

Сопоставляя два механизма, которые имеют место при НГЭ (выделение медиаторов воспаления и формирование синдрома ЦС), можно предположить смешанный характер болевого синдрома у данной категории больных.

Однако на сегодняшний день нет однозначного мнения о причинах формирования СХТБ у пациенток с НГЭ. Поиск новых данных о патогенезе ХТБ, ассоциированной с НГЭ, продолжаются. Кроме этого, до сих пор не определено, почему нет корреляции между локализацией и обширностью процесса при НГЭ и выраженностью болевого синдрома. Вероятнее всего, существуют надорганые причины развития СХТБ у таких больных.

1.3. Вегетативная нервная система и ее роль в развитии патологических процессов

Боль является одним из ведущих симптомов эндометриоза, однако на сегодняшний день механизмы, лежащие в его основе, все еще изучены недостаточно. В научной литературе увеличивается количество доказательных данных о связи между периферическими нервами, перитонеальной средой и ЦНС в генерации и обработке боли. Недавние исследования продемонстрировали преобладание нервных волокон, нейротрофических и ангиогенных факторов в эндометриоидных очагах, что объясняет наличие изменений в периферической нервной системе у больных с эндометриозом [42, 157, 170].

Несмотря на то, что формирование СХТБ является результатом поражения определенной анатомической области, данный болевой синдром включает в себя фактор эмоционального переживания боли, как результата скоординированной деятельности ноцицептивной и антиноцицептивной систем. Участие ЦНС объясняет тот факт, что женщины с СХТБ имеют тревожно-депрессивные

расстройства, а также демонстрируют эмоциональные переживания, аналогичные другим хроническим болевым состояниям [41, 53, 192].

Помимо этого, огромное влияние на развитие боли оказывает вегетативная нервная система (ВНС) [4, 6]. Практически нет таких патологических состояний, в развитии и течении которых она бы ни играла роль. В одних случаях вегетативные нарушения являются существенным фактором патогенеза, в других – ВНС вовлекается вторично в ответ на повреждение систем и тканей организма. Естественно, что в ряде случаев вегетативные нарушения доминируют в клинических проявлениях заболевания. Еще одна особенность вегетативной дисфункции заключается в том, что в качестве самостоятельной патологии она выступает достаточно редко [4, 25, 121].

Изучение вегетативного гомеостаза с помощью оценки его основных параметров дают возможность получить крайне важную информацию об обеспечении различных форм деятельности организма и об адекватном функционировании ВНС [6, 121].

Существующие расстройства ВНС делятся на надсегментарные и сегментарные, которые принципиально различаются и по своему патогенезу и, что особенно важно, по основным клиническим проявлениям. Основу надсегментарных расстройств составляют различные варианты психовегетативного синдрома. Тогда как сегментарные нарушения проявляются синдромом прогрессирующей вегетативной недостаточности (при вовлечении в процесс висцеральных вегетативных волокон) и вегетативно-сосудистотрофическими изменениями в верхних и нижних конечностях (при заинтересованности вегетативных волокон спинномозговых корешков, сплетений и периферических нервов) [204].

Интересен и тот факт, что результаты многочисленных отечественных и зарубежных исследований указывают на то, что у женщин с болевой формой НГЭ формируются психовегетативные нарушения и даже складывается представление о наличии у пациенток с СХТБ психосоматических изменений [83, 167]. Характерная тревожно-депрессивная симптоматика, многоликость клинических

проявлений с превалированием болевого синдрома и бесплодия, отсутствие единой патогенетической концепции и схем терапии эндометриоза позволяют судить о том, что у женщин с генитальным эндометриозом формируется серотониндефицитное состояние [83].

Согласно современным представлениям, серотониновая нейротрансмиттерная система мозга играет определяющую роль в регуляции эмоций человека, а снижение серотонина регистрируется при депрессивных состояниях. Кроме того, роль серотонинергической системы в функционировании лимбико-ретикулярного комплекса мозга – это важнейшее звено нейроэндокринной, вегетативной и циркадной регуляции. Важную роль в работе антиноцицептивной системы, центральной регуляции болевой чувствительности играет серотонин [51, 114].

М. Mathiasen с соавт. (2019) было отмечено, что при повреждении нервной ткани в зоне эктопических очагов, нейрогенное воспаление формируется за счет выброса из нервных терминалей провоспалительных нейромедиаторов, одним из которых является серотонин. Следовательно, длительное течение болевого синдрома может привести к серотониндефицитному состоянию, и в последующем к истощению серотонинергических систем. В дальнейшем недостаток серотонина может привести к хронизации процесса, психоэмоциональным расстройствам и снижению качества жизни. Это происходит за счет снижения активности антиноцицептивных механизмов развития боли вследствие недостатка серотонина в паренхиме головного мозга и синаптической щели. Вышесказанное подтверждает тот факт, что серотонин является активным участником в активации всех звеньев цепи формирования СХТБ [186].

Интересные результаты получены Оразовым М.Р. (2016) в процессе изучения психоэмоционального состояния женщин с тазовой болью, ассоциированной с эндометриозом. Автором было выявлено, что данная категория пациенток имеет высокий уровень ситуативной и личностной

тревожности, а также определена прямая взаимосвязь между интенсивностью болевого синдрома и уровнем гистамина в периферической крови [40].

И, тем не менее, убедительных данных в отношении причинно-следственной связи между объемом поражения НГЭ и выраженностью боли пока нет. Однако в своих исследованиях Ефименко Т.О. (2016) выявила, что для поверхностных локализаций НГЭ характерен ноцицептивный компонент боли, а для инфильтративных форм – невропатический [15].

НГЭ как одна из самых загадочных и труднообъяснимых патологий приносит значительный ущерб здоровью женщин и, соответственно, приводит к снижению качества жизни, формированию психосоматических состояний, депрессивных расстройств и социальной дезадаптации. Большое значение имеет вопрос времени. Вероятнее всего, первичным звеном формирования СХТБ при НГЭ является локальная инфламация в зоне эктопических очагов, а отсроченная постановка диагноза приводит к прогрессированию заболевания с патофизиологическими изменениями периферических нервных окончаний и формированию невропатического компонента боли. Следующим этапом является хронизация болевого синдрома, с проявлением расстройств со стороны ВНС и формированием синдрома ЦС, который и приводит к развитию тяжелого психосоциологического комплекса – «болезнь» [26, 53].

Таким образом, непосредственное участие ВНС в процессах адаптации организма, а также в стрессовых ситуациях, к которым относится СХТБ у пациенток с НГЭ, диктует необходимость дальнейшего изучения у них параметров вегетативного гомеостаза [24]. Полученные данные могут быть направлены на разработку комплексной терапии, способной не только купировать порочный болевой импульс, циркулирующий в ЦНС, но и повысить адаптацию организма, а также улучшить психоэмоциональное состояние таких больных.

1.4. Методы лечения тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом

Отсутствие на сегодняшний день установившихся взглядов на этиологию и патогенез тазовой боли, ассоциированной с НГЭ, затрудняет выбор корректной тактики ведения данной категории больных. Помимо сложности и несвоевременности диагностики, лечение женщин с НГЭ вызывает большие трудности. Сегодня является общеизвестным факт, что наиболее рациональным подходом к терапии НГЭ является комбинированное лечение. Оно включает не только подавление клинически активного НГЭ при помощи гормональных препаратов или иссечение очагов эндометриоза хирургическим путем, но и избавление пациенток от осложнений и последствий НГЭ в виде болевого синдрома, бесплодия, рубцово-спаечного процесса в области малого таза, а также психоневрологических нарушений [205, 206].

Хирургический подход был и остается одним из самых результативных в терапии эндометриоза, однако амбивалентность хирургического лечения заключается в том, что неполная резекция очагов эндометриоза не может полностью купировать боль [117], и кроме того, радикальные вмешательства увеличивают риск тяжелых осложнений [188].

Несмотря на то, что оценка симптомов и результаты обследования дают возможность предположить наличие эндометриоза, золотым стандартом для подтверждения диагноза остается лапароскопическая визуализация поражений с их гистологическим подтверждением [190, 197]. При отсутствии результатов гистологического заключения, уровень ложноположительных результатов при одной только визуальной оценке может составлять 50%, особенно у женщин с легкой стадией эндометриоза [94, 108, 131, 166].

Клинический опыт показывает, что рецидив эндометриозидных поражений и их симптомов возобновляется в течение 12 месяцев после операции в 10%-55% случаев даже после удаления эктопических очагов опытным хирургом [110, 196],

а в последующем у остальных прооперированных пациенток рецидивы возникают приблизительно в 10% случаев ежегодно [71]. Женщины моложе 30 лет особенно подвержены риску повторных хирургических вмешательств [189]. Первичное хирургическое лечение дает наилучший результат, чем последующие, при этом купирование боли в течение 6 месяцев отмечается примерно в 83% случаев произведенных впервые эксцизий по сравнению с 53% случаями при повторных оперативных вмешательствах [189].

В ряде исследований было показано, что при тяжелых клинических проявлениях, таких как диспареуния и тазовая боль, иссечение очагов эндометриоза является более эффективным, чем их абляция [124]. Однако по данным Healey M. (2010), не удалось подтвердить преимущество эксцизии над абляцией [123]. И, тем не менее, существует общепринятое мнение экспертов в пользу наиболее полного иссечения эндометриоидных поражений, особенно глубоких инфильтратов, которое, как полагают большинство хирургов, дает практически полное избавление от заболевания [90]. Так, в исследовании Lagana A.S. с соавт. (2017) было показано, что хирургическое иссечение глубокого инфильтративного эндометриоза существенно уменьшает диспареунию и улучшает качество половой жизни [77, 99].

Однако ректовагинальный эндометриоз и связанная с ним тазовая боль продолжают оставаться сложной хирургической проблемой. Некоторые зарубежные авторы предлагают пошаговый подход к проблеме, сочетающий хирургическое вмешательство вагинальным и/или лапароскопическим доступом для пациентов, страдающих глубоким эндометриозом, инфильтрирующим стенки влагалища [191].

В результате исследования Sibiude J. с соавт. (2014) было выявлено, что наличие в анамнезе хирургического лечения эндометриоза коррелирует с наличием и тяжестью глубокого инфильтративного эндометриоза у тех же пациенток в настоящее время. Это подчеркивает необходимость тщательной предоперационной оценки и выяснения полной информации об этих больных до проведения операций [78].

Kent A. с соавт. (2016) рекомендуют частичную резекцию пораженного участка прямой кишки у пациенток с тяжелым ректовагинальным эндометриозом, что в последующем снижает выраженность у них болевого синдрома [140]. К сожалению, на сегодняшний день не разработан наилучший хирургический подход к терапии инфильтративного эндометриоза. Прежде чем начинать лечение с операции на кишечнике, необходимо сначала рассмотреть возможность назначения медикаментозной терапии [80, 120, 162].

Не так давно для лечения СХТБ была предложена LUNA (лапароскопическая абляция крестцово-маточного нерва) – хирургическое вмешательство с сопутствующей денервацией. После проведенной операции качество жизни пациенток не изменилось, следовательно, целесообразность проведения LUNA для лечения хронической тазовой боли находится под сомнением [103, 118, 129]. Согласно положению Глобального консенсуса по современному ведению эндометриоза добавление LUNA к лапароскопическому удалению эндометриоза не снижает рецидив болевого синдрома [44, 91, 174].

Неэффективность реконструктивных и денервирующих операций, а так же терапии, направленной на торможение механизмов локальной инфламации, позволяют предполагать, что определенные механизмы генерации и персистенции болевого синдрома при НГЭ лежат вне спектра данных терапевтических и хирургических воздействий.

К сожалению, на сегодняшний день наилучший хирургический подход к лечению глубокого эндометриоза до сих пор не определен. Полное иссечение очагов эндометриоза в виде выполнения сложных денервирующих операций далеко не всегда приводит к уменьшению болевого синдрома. Исход оперативного лечения напрямую зависит от хирурга, проводящего иссечение инфильтративного эндометриоза, так как при выполнении таких операций требуется наличие большого операционного опыта при работе только в специализированных центрах [8, 116].

В связи с тем, что патогенез развития эндометриоза и связанной с ним тазовой боли остается до конца не изученным, активными темпами продолжается

поиск этиотропной терапии, направленной на улучшение эффектов от лечения и повышения качества жизни пациенток с НГЭ, осложненном СХТБ.

Неблагоприятным отсроченным осложнением после операции по поводу эндометриоза и тазовой боли является высокий уровень рецидивов [73, 143]. Адьювантное гормональное лечение после операции курсом в течение от 3-х до 6-ти месяцев было тщательно исследовано в течение последних двух десятилетий; однако, результаты были неудовлетворительными, прежде всего потому, что преимущества гормональной терапии быстро исчезают после прекращения лечения. Защитный эффект имеется только в период применения препаратов. Следовательно, предотвращение повторных эпизодов заболевания возможно только при долгосрочном проведении послеоперационной супрессивной гормональной терапии. Складывается такое представление, что гормонотерапия является своеобразной третичной профилактикой заболевания, не смягчая последствия операции [163, 168].

В настоящее время существует несколько групп гормональных препаратов для лечения генитального эндометриоза, однако к патогенетической терапии данного заболевания относят только четыре группы лекарственных средств: агонисты и антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), антигонадотропины (даназол) и прогестагены [29, 68].

Однако по данным Melis I. (2015) и Fritzer N. (2016), в тяжелых случаях НГЭ, при наличии серьезного спаечного процесса, эндометриоидные очаги не реагируют на медикаментозную терапию [207], а рецидив НГЭ после медикаментозного лечения встречается через 3 и 6 месяцев у 8%-40% пациентов [185].

В настоящее время разработка клинически эффективного лечения НГЭ, осложненного СХТБ, продолжается. Зарубежные коллеги в поисках терапии синдрома тазовой боли у пациенток с НГЭ оценили безопасность и эффективность Elagolix (антагонист ГнРГ). При этом в ходе лечения в течение 12 недель было отмечено значительное снижение дисменореи и тазовой боли в группе женщин, получающих данный препарат [105].

Однако применение антагонистов и агонистов ГнРГ связано с выраженными побочными эффектами, в связи с чем данные препараты не подходят для долгосрочного лечения эндометриоза [182]. Известно, что агонисты ГнРГ приводят к выраженному эстрогендефицитному состоянию, которое проявляется вегето-сосудистыми нарушениями, сухостью слизистой оболочки влагалища, лабильностью настроения и др. Что немаловажно – происходит снижение минеральной плотности костной ткани на 6%-8%, которая не всегда полностью восстанавливается даже после отмены препарата [21]. Через 18 месяцев после окончания курса лечения антигонадотропинами возникновение рецидивов болевого синдрома возможно в 57% случаев [21, 69]. А при тяжелых инфильтративных формах НГЭ через 5 лет после окончания терапии агонистами ГнРГ боль возобновляется в 73% случаев [101, 102, 106, 107, 142, 198].

Согласно рекомендациям European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) и клиническим рекомендациям по эндометриозу РОАГ (2016) гестагены рассматриваются в качестве терапии первой линии в лечении эндометриоза и ассоциированной с ним тазовой боли. Кроме этого, данные препараты, так же как и даназол и агонисты ГнРГ, способны снизить тяжесть заболевания (при лапароскопической оценке по классификации R-AFS) и интенсивность болевого синдрома, и что немаловажно, они более дешевы, а частота побочных эффектов при их применении значительно ниже [2, 23, 87, 116, 180].

Наиболее яркий представитель гестагенов – Диеногест – является прогестагеном 4-го поколения и сочетает в себе несколько фармакологических свойств группы прогестерона и прогестерон-подобных соединений, а также производных 19-нортестостерона. При применении этого препарата отмечается его хорошая переносимость, антиандрогенные и антипролиферативные эффекты, относительно умеренное ингибирующее действие на секрецию гонадотропинов, а также сильное прогестагенное влияние на эндометрий и высокая биодоступность при приеме внутрь (>90%). Для комплексного лечения эндометриоза в

специальной программе исследований была изучена и доказана эффективность дозировки диеногеста – 2 мг [39, 72, 82, 149].

В некоторых рандомизированных плацебо контролируемых исследованиях установлено, что диеногест в дозе 2 мг/сут значительно снижает связанную с эндометриозом боль (дисменорея, диспареуния и диффузная тазовая боль), уменьшает распространенность эндометриоидных очагов, что было доказано при second-look лапароскопии, и не уступает по эффективности агонистам ГнРГ (уровень доказательность Ib) [19, 22, 111].

Адамян Л.В., Сонова М.М., Логинова О.Н. (2013) опубликовали опыт применения диеногеста (2 мг) в сравнении с лейпрорелином (3,75 мг) (антагонист ГнРГ) в комплексном лечении болевого синдрома, ассоциированного с эндометриозом, в течение 12 месяцев наблюдения. Исследование показало, что данные препараты равнозначны в лечении тазовой боли, и с точки зрения улучшения качества жизни их эффекты сопоставимы [58, 146].

Имеются данные и о том, что диеногест и агонисты ГнРГ в сочетании с психотерапевтическими методами были одинаково эффективны в лечении женщин с хроническим болевым синдромом при НГЭ. Но все-таки препаратом выбора для лечения женщин с СХТБ при НГЭ является диеногест в дозировке 2 мг [57, 88, 93, 95-98, 144].

В последние годы появились исследования, демонстрирующие, что применение диеногеста в сочетании с ИЛ-2 (ронколейкин) с переходом на поддерживающую терапию диеногест-содержащими комбинированными оральными контрацептивами (КОК) более эффективно купирует болевой синдром, нормализуя психоэмоциональное состояние и предупреждая рецидивы заболевания, чем монотерапия диеногестом [181].

Терапевтические эффекты комбинированной гормональной контрацепции в отношении боли у пациенток с НГЭ были довольно широко описаны в специализированной литературе и не раз применялись в клинической практике [8, 40, 43, 48, 70, 85, 122]. Данные отечественных и зарубежных авторов свидетельствуют о том, что КОК широко применяются без одобренных показаний

для снижения связанной с эндометриозом боли, часто как терапия первой линии [1, 17, 109, 115, 136-138, 152, 161]. Доказано, что эти препараты эффективны для лечения дисменореи [173], и большинство женщин (60-95%) испытывают облегчение боли [138]. Однако определенные опасения вызывают такие стероидогенные эффекты, как тошнота, прибавка веса и повышение риска тромбозов. Остается спорным вопрос о влиянии эстрогенного компонента КОК на прогрессирование эндометриоза. В своем исследовании Карру D. (2010) приводит данные о способности КОК маскировать заболевание, а именно его клинические симптомы, что приводит к затруднениям в постановке диагноза [113, 138, 160].

Результаты исследования Ianieri M.M. (2018) продемонстрировали взаимосвязь между использованием КОК в анамнезе для лечения первичной дисменореи и диагностированным эндометриозом в будущем, особенно его глубоких инфильтративных форм [131]. Кроме этого, согласно рекомендациям РОАГ по лечению эндометриоза (2016), КОК исключены из группы препаратов для терапии данной патологии [21].

В качестве лечения лапароскопически и гистологически подтвержденного эндометриоза также используются недорогие, легкодоступные и хорошо переносимые препараты, такие как нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [159], а также другие анальгетики (включая парацетамол с целью эффективного купирования боли) [2, 81, 150, 179]. Однако их применение возможно лишь кратковременно для лечения боли, связанной с эндометриозом, и то только совместно с патогенетическими методами медикаментозного или хирургического лечения [21].

В настоящее время ведутся поиски альтернативных вариантов лечения эндометриоза, ассоциированного с тазовой болью, включающие негормональные препараты, направленные на подавление механизмов развития эктопических очагов [16, 139, 147]. Так как имеются данные о том, что СХТБ, сопутствующий НГЭ, носит характер невропатической боли, Лусу Н.Р. с соавт. (2016) после

проведенного анкетирования пациенток рекомендует в терапию болевого синдрома включать нейромодуляторы [14, 76].

Московенко Н.В. с соавт. (2012) было установлено, что уровень физического развития женщин с синдромом ХТБ был ниже среднего, а в структуре психоэмоциональных расстройств преобладали тревожно-депрессивные состояния. Так же у этих пациенток была отмечена повышенная активность симпатического отдела ВНС, ухудшение адаптационных возможностей организма, а так же имело место снижение качества жизни [33]. Результаты данного исследования показали, что комплексный подход в оздоровлении положительно влияет на физическое развитие, улучшает работу кардио-респираторной системы и адаптивные возможности организма, повышает качество жизни таких пациенток [20].

Шварц П.Г. с соавт. (2013) установил, что СХТБ очень часто ассоциирован с психосоматическими расстройствами (тревожные и/или депрессивные состояния) [12]. Нередко изнуряющие жалобы больного и неэффективность консервативной терапии являются причиной неоправданных оперативных вмешательств [86]. При этом, у таких женщин заметен неплохой эффект от проводимого лечения психотропными препаратами (анксиолитиками или антидепрессантами) и выявлена пониженная чувствительность к приему нейроурологических средств [86].

Заслуживает внимания исследование 18 женщин с тяжелыми тазовыми болями, ассоциированными с эндометриозом, проведенное Malgorzata M. с соавт. (2015). В терапию были включены препараты из группы антиконвульсантов, антидепрессантов, блокады ганглия Вальтера, срамных нервов и местное лечение с применением 5% лидокаина, 10% amitriptилина, 10% габапентина. Результаты лечения показали уменьшение у пациенток как постоянных, так и приступообразных болей, причем полное купирование боли было зафиксировано в 6 случаях [172].

Однако, по мнению Сафина А.В. и Бобровской А.Н. (2013) консервативное лечение любой нейрогенной хронической боли до настоящего времени остается

малоэффективным. Авторы описывают случай успешного купирования ХТБ вертеброгенного генеза с использованием постоянной электростимуляции сакрального сплетения [38]. Так же имеются данные об эффективности комплексного лечения СХТБ с использованием гирудотерапии, мягких техник мануальной медицины, рациональной психотерапии [50].

Согласно положениям Глобального консенсуса по современному ведению эндометриоза нет убедительных доказательств в пользу реальной эффективности препаратов, используемых для купирования ХТБ, ассоциированной с эндометриозом, таких как: ингибиторы ароматазы, селективные прогестерон-рецептор модуляторы, пентоксифиллин, ралоксифен, розиглитазон, вальпроевая кислота, антиангиогенные средства и ингибиторы активности фактора некроза опухоли - α (ФНО- α) [47, 75].

На сегодняшний день не существует единых схем лечения СХТБ у женщин с НГЭ. При лечении таких больных, особенно при сопутствующей депрессии, необходимо использовать биопсихосоциальный подход. Физиотерапия так же может производить положительный клинический эффект [125, 177, 184].

В то же время, СХТБ при эндометриозе может рассматриваться как классическая хроническая боль со смешанным формированием (ноцицептивная и невропатическая). Согласно рекомендациям Европейской федерации неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies – EFNS) и методическим рекомендациям Российской межрегиональной общественной организации Общества по изучению боли (под редакцией академика РАМН Н. Н. Яхно) препаратами выбора при лечении невропатических болевых синдромов являются антиконвульсанты и антидепрессанты, для некоторых состояний – местные анестетики и опиоидные анальгетики. Именно эти препараты обеспечивают патогенетическую терапию при невропатической боли, устраняя чрезмерную возбудимость структур периферической и ЦНС [31]. В лечении ноцицептивной боли используются НПВС с уровнем убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3) [21].

В целом, до настоящего времени ни один из предложенных методов лечения не приводит к полному регрессу СХТБ при НГЭ и не позволяет избежать рецидивов [128]. В первую очередь это связано со сложностью структуры хронической боли. Она гетерогенна и представляет собой комплекс симптомов, отражающих наличие ноцицептивной, неврогенной и психогенной составляющих [3, 67].

Сложность проблемы лечения болевого синдрома у пациенток в НГЭ заключается и в нарушении вегетативного статуса пациенток. Выявление особенностей нарушения их ВНС, возможно, помогут объяснить корреляцию между выраженностью болевого синдрома при НГЭ, глубиной и степенью распространения эктопических очагов, а так же выявить предрасполагающие факторы к хронизации боли [3, 67].

Контроль за центральным и периферическим повышением восприимчивости к боли важен для улучшения качества жизни женщин, у которых боль должным образом не купируется. Лечение болевого синдрома у пациенток с эндометриозом следует начинать как можно раньше, оно должно быть приоритетным, чтобы предотвратить, или, по крайней мере, ограничить неблагоприятные последствия формирования СХТБ [13, 67].

Разработка комплексной терапии, основанной на патофизиологических механизмах формирования болевого синдрома у пациенток с НГЭ, является одним из самых сложных и актуальных вопросов в гинекологической практике. Смешанный механизм развития боли, включающий ноцицептивный и невропатический компоненты, диктуют необходимость включения в алгоритм лечения препаратов центрального действия, способных «разомкнуть» порочный круг болевой импульсации и полностью избавить пациенток от рецидивов боли и вернуть им высокое качество жизни.

Решению этих задач и посвящено данное исследование.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 135 пациенток репродуктивного возраста (от 15 до 45 лет, согласно ВОЗ) с диагнозом: «Наружный генитальный эндометриоз», которые находились на лечении в Краевом государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н. С. Карповича», в Краевом государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница № 4», в хирургическом отделении «Профессорская клиника КрасГМУ» г. Красноярск.

Критерии включения в исследование:

- наличие у пациентки репродуктивного возраста наружного генитального эндометриоза III-IV степени тяжести (согласно пересмотренной классификации R-AFS, 1996);
- информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- тяжелые инфильтративные формы НГЭ с вовлечением в процесс прямой кишки, мочевого пузыря и мочеточников;
- наличие у пациенток соматических заболеваний в стадии декомпенсации (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, бронхиальная астма, печеночная и почечная недостаточность);
- некорректируемые коагулопатии;
- имеющиеся или перенесённые менее чем 4 недели назад острые инфекционные и простудные заболевания;
- наличие онкологического заболевания;
- беременность и ранний послеродовой период, лактация;
- поливалентная аллергия;
- психические заболевания;
- алкоголизм;

- наркомания;
- отказ больного от участия в исследовании.

Пациенты после подписания информированного согласия об участии в исследовании распределялись по группам следующим образом: I группа – пациентки с НГЭ и СХТБ (n=105), II группа – больные с НГЭ без СХТБ (n=30). Женщины I группы далее распределялись по группам и подгруппам по принципу механической рандомизации: каждая четвертая пациентка была отнесена в подгруппу IB₃, каждая третья – в подгруппу IB₂, каждая вторая – в подгруппу IB₁, остальные пациентки – в IA группу.

Для исключения субъективного отношения пациенток к препаратам было проведено «простое ослепление» женщин выделенных групп с использованием таблеток – «плацебо». Схема проведения этиотропной терапии больных с НГЭ приведена на рисунке 1.

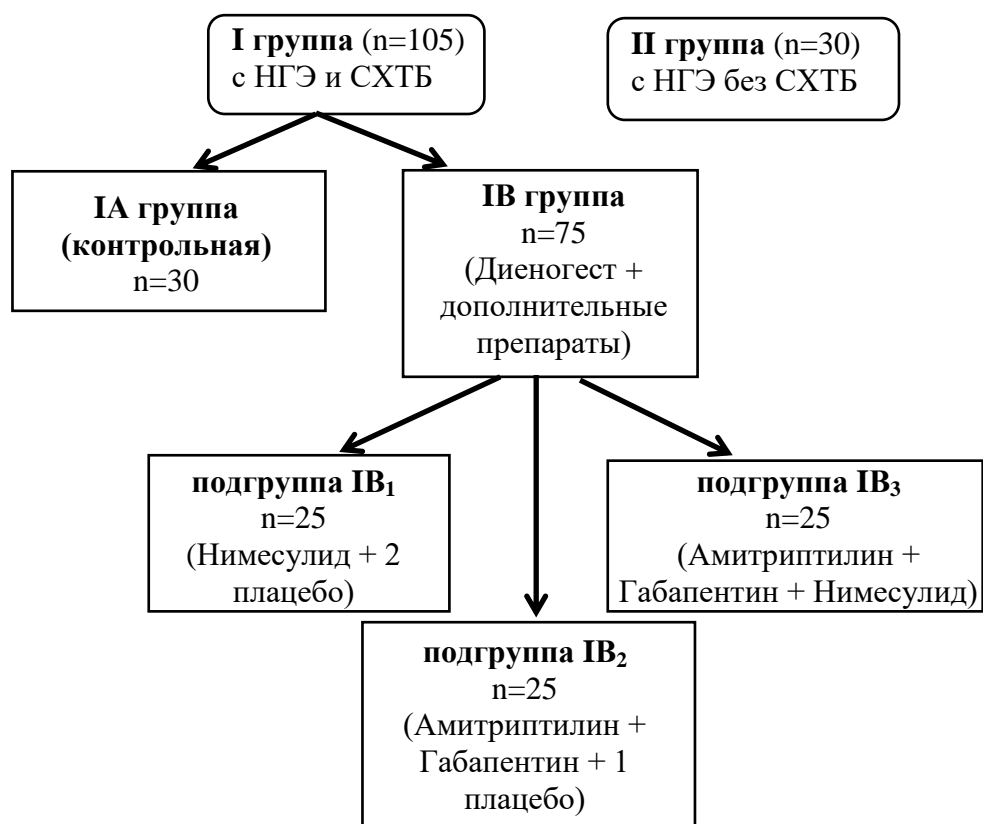


Рисунок 1 – Блок-схема лечения пациенток с НГЭ

С учетом назначенных препаратов были сформированы следующие группы и подгруппы:

IA группа (контрольная): 30 больных с НГЭ и СХТБ, которым была проведена базовая гормональная терапия эндометриоза (диеногест) в течение 6 месяцев.

IB группа: 75 больных с НГЭ и СХТБ, которым помимо базовой гормональной терапии эндометриоза диеногестом было проведено комплексное лечение с применением препаратов центрального действия;

- IB₁: 25 пациентов, получающих дополнительно к базовой гормональной терапии эндометриоза НПВС и 2 препарата «плацебо»;
- IB₂: 25 пациентов, получающих дополнительно к базовой терапии эндометриоза противосудорожный препарат (габапентин) и трициклический антидепрессант (ТЦА) (амитриптилин) и 1 препарат «плацебо»;
- IB₃: 25 пациентов, получающих дополнительно к базовой терапии эндометриоза противосудорожный препарат (габапентин), ТЦА (амитриптилин) и НПВС.

Базовая терапия во всех группах исследования включала диеногест (2 мг): по 1 таблетке ежедневно непрерывно 6 месяцев.

Согласно рекомендациям Национального института усовершенствования медицинской помощи Великобритании (NICE, пересмотр 2018 г.), а также методическим рекомендациям Российской межрегиональной общественной организации Общества по изучению боли (под редакцией академика РАМН Н. Н. Яхно) к средствам для инициального лечения невропатической боли относятся препараты: амитриптилин, дулоксетин, габапентин и прегабалин [31].

С учетом представленных данных на локальном этическом комитете от 24.05.2016 (протокол № 69/2016) принято решение назначать женщинам с наружным генитальным эндометриозом и СХТБ препараты «Габапентин» и «Амитриптилин» после предварительного осмотра и консультирования неврологом. Согласно этому, для купирования невропатического компонента

болевого синдрома в представленном исследовании использовались следующие препараты центрального действия:

- ТЦА – «Амитриптилин» (25 мг): в первую неделю по 12,5 мг (1/2 таблетки) на ночь, далее по 1 таблетке (во время или после еды) на ночь непрерывно в течение 3 месяцев.
- Противосудорожный препарат – «Габапентин»: в 1-й день 300 мг 1 раз в сутки на ночь; 2-й день: 300 мг 2 раза в сутки утром и вечером; 3-й день: 300 мг 3 раза в сутки – в течение трех месяцев. При сохранении болевого синдрома на ночь – 600 мг.

Для воздействия на ноцицептивный компонент боли был использован препарат «Нимесулид»: по 1 таблетке (100 мг) два раза в сутки в течение 7 дней.

Модели препаратов «плацебо» представлены на рисунке 2.



Рисунок 2 – Фотография препаратов «плацебо» для исследования (капсульная и таблетированная формы выпуска)

*Примечание. Форма выпуска препарата «Габапентин»: капсулы твердые желатиновые, белого цвета; содержимое – белый или белый с желтоватым оттенком порошок. Форма выпуска препарата «Амитриптилин»: таблетки от белого до белого со слегка желтоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрической формы, с фаской и риской; допускается легкая мраморность. Форма выпуска препарата «Нимесулид»: таблетки светло-желтого или желтого цвета, круглые, двояковыпуклые. Для замены действующих веществ, которые выпускаются в виде таблетированных форм («Амитриптилин», «Нимесулид»), пациентки получали плацебо, представленные прессованной лактозой.

Оценка результативности терапии проводилась через 3 и 6 месяцев от ее начала. Эффективность лечения оценивалась по следующим критериям: по степени выраженности болевого синдрома (визуальная аналоговая шкала (ВАШ) и болевой опросник Мак-Гилла), по параметрам вегетативного статуса и по уровню качества жизни.

Также в исследовании проведена оценка частоты и структуры побочных эффектов лекарственных препаратов.

Клинические методы обследования заключались в изучении следующих показателей: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (креатинин, билирубин, глюкоза, АЛТ, АСТ), коагулограмма. Гинекологический статус определяли на основании осмотра наружных половых органов, исследования влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануального влагалищного и ректо-вагинального исследования. Все женщины были консультированы неврологом с проведением оценки состояния ВНС. При необходимости проводились консультации врачей других специальностей (хирург, проктолог, уролог).

Всем пациенткам в раннюю фазу пролиферации менструального цикла проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) трансвагинальным датчиком (аппарат Toshiba Aplio 300) и магнитно-резонансная томография (МРТ, на аппарате BRIVO MR355 с магнитной индукцией $B=1,5$ тесла) органов малого таза и смежных органов. При проведении данных методик оценивались следующие параметры: состояние ректо-вагинальной клетчатки, симптом скольжения в переднем и заднем маточном пространстве (при отрицательном значении – детальное изучение данной зоны), Дугласово пространство, расположение и подвижность яичников относительно тела матки и друг друга, структура яичников, оценка болевых зон при тракции вагинальным датчиком.

Всем обследуемым ($n=135$) по поводу диагноза «Наружный генитальный эндометриоз» была проведена лапароскопия с визуальной оценкой эктопических очагов и последующим их иссечением (при помощи эндоскопического оборудования компании Karl Storz). Далее была изучена взаимосвязь

макроскопической картины гетеротопий с продолжительностью и выраженностью болевого синдрома. Оценка степени тяжести НГЭ проводилась согласно пересмотренной классификации Американского общества фертильности (R-AFS, 1996).

Далее было проведено гистологическое исследование иссеченных во время лапароскопии эктопических очагов у пациенток с наличием СХТБ и без данного синдрома. Полученный материал фиксировали в нейтральном забуференном 10% формалине ($p=7,4$) в течение 24 часов.

Иссеченные во время лапароскопии очаги НГЭ подверглись ИГХ исследованию. Полученный материал фиксировали в нейтральном забуференном 10% формалине ($p=7,4$) в течение 24 часов. После дегидратации материал заливали в высоко очищенный парафин с полимерными добавками при температуре не выше 60°C . Срезы толщиной (5 ± 1) мкм получали на ротационном микротоме с системой переноса срезов. По 2 среза с каждого блока помещали на адгезивное предметное стекло. Определяли экспрессию к антителам Т- и В-лимфоцитов непрямым ИГХ методом с применением вторичных антител, меченых пероксидазой [186].

Всем пациенткам исследуемых групп ($n=135$) до лечения и пациенткам в группах с СХТБ ($n=105$) через 3 и 6 месяцев от начала терапии совместно с неврологом была проведена оценка вегетативного статуса по разработанному алгоритму, включающему диагностику и оценку надсегментарных и сегментарных расстройств.

Для изучения вегетативного статуса у обследуемых женщин с НГЭ (с наличием СХТБ и без данного синдрома) была разработана комплексная система оценки состояния ВНС, включающая в себя:

- специальное тестирование по визуальной аналоговой шкале (VAS-Visual Analogue Scale, ВАШ) и болевому опроснику Университета McGill (McGill Pain Questionnaire MPQ);
- общее клинико-неврологическое обследование (проводилось совместно с сотрудниками кафедры нервных болезней, медицинской

реабилитации с курсом последипломного образования КрасГМУ под руководством заведующего кафедрой д.м.н., профессора Прокопенко С.В.);

- исследование эмоционально-личностной сферы (тест Спилбергера для оценки уровня реактивной и личностной тревожности);
- исследование вегетативной дисфункции с помощью балльных анкет, разработанных в Отделе патологии ВНС Первого ММУ им. И. М. Сеченова (А. М. Вейн);
- исследование вегетативной реактивности с помощью глазосердечного рефлекса Данини-Ашнера и солярного рефлекса Тома-Ру [6];
- исследование ортоклиностатической пробы для изучения адаптивных возможностей организма;
- исследование аксон-рефлекса с помощью оценки пилорореакций (Рисунок 3).

Оценка типов глазо-сердечного рефлекса Данини-Ашнера проводилась согласно полученным данным пульса: 1) нормальный – замедление пульса на 4-10 ударов в 1 мин; 2) ваготонический – замедление пульса более чем на 10 ударов; 3) симпатикотонический – учащение пульса.

В случае симпатикотонии солярный рефлекс Тома-Ру отсутствует либо инвертирован (пульс недостаточно замедлен или учащен). В случае парасимпатикотонии ответом является замедление пульса свыше 12 ударов в минуту (рефлекс положительный).

Оценка болевого синдрома по ВАШ и болевому опроснику Мак-Гилла, определение вегетативной дисфункции по вегетативным анкетам А. М. Вейна и проведение теста Спилбергера проводилось по общепринятым методикам [6].



Рисунок 3 – Блок-схема обследования пациенток

Оценка качества жизни женщин, вошедших в исследование, проводилась по Общему опроснику здоровья MOS Sf-36 (Medical Outcomes Study-Short form) [10]. Модель, лежащая в основе конструкции 8 шкал опросника и суммарных измерений опросника SF-36 ®v.2, имеет три уровня:

- 36 вопросов;
- 8 шкал, сформированных из 2 – 10 вопросов;
- 2 суммарных измерения, которыми объединяются шкалы.

Анализ качества жизни проводился по следующим шкалам:

1. Шкала физического функционирования – Physical Functioning (PF) – позволяет оценить физическую активность, которая включает в себя самообслуживание, ходьбу, подъем по лестнице, переноску тяжестей, а также выполнение значительных физических нагрузок. Показатель шкалы соотносится с объемом ежедневной физической нагрузки, который не ограничен состоянием здоровья. Таким образом, чем выше данный показатель, тем большую физическую нагрузку, по мнению исследуемого, он может выполнить.

2. Шкала ролевого физического функционирования – Role Physical (RP) – отражает роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, а также степень, в которой здоровье ограничивает выполнение обычной деятельности, т.е. характеризует степень ограничения выполнения работы или ежедневных обязанностей проблемами со здоровьем. Таким образом, чем выше данный показатель, тем меньше, по мнению пациента, проблемы со здоровьем ограничивают его повседневную деятельность.

3. Шкала боли – Bodily Pain (BP) – позволяет оценить интенсивность болевого синдрома и его влияние на способность заниматься нормальной деятельностью, которая включает в себя работу по дому и вне его в течение последнего месяца. Таким образом, чем выше данный показатель, тем меньше, по мнению пациента, болевых ощущений он испытывал.

4. Шкала общего состояния здоровья – General Health (GH) – отражает состояние здоровья в настоящий момент времени, а также перспективы лечения и сопротивляемость болезни. Таким образом, чем выше данный показатель, тем лучше состояние здоровья пациента.

5. Шкала жизнеспособности – Vitality (VT) – позволяет оценить пациенту уровень своих сил и энергии. Низкие баллы свидетельствуют о переутомлении исследуемых и снижении их жизненной активности.

6. Шкала социального функционирования – Social Functioning (SF) – позволяет оценить удовлетворенность уровнем социальной активности (общением, проведением времени с друзьями, семьей, соседями, в коллективе), а

также отражает степень, в которой физическое или эмоциональное состояние их может ограничивать. Таким образом, чем выше этот показатель, тем выше социальная активность за последние 4 недели.

7. Шкала ролевого эмоционального функционирования – Role Emotional (RE) – позволяет провести оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой обычной повседневной деятельности, которая включает в себя большие затраты времени на их выполнение, уменьшение объема сделанной работы, снижение ее качества. Таким образом, чем выше данный показатель, тем меньше эмоциональное состояние стесняет повседневную активность пациента.

8. Шкала психологического здоровья – Mental Health (MH) – позволяет оценить настроение, наличие тревоги, депрессии, общий показатель положительных эмоций. Таким образом, чем выше данный показатель, тем больше времени пациент чувствует себя спокойным, уравновешенным в течение последнего месяца.

Для всех шкал максимальное значение было равно 100, если у пациенток отсутствовали ограничения или нарушения здоровья. Чем выше был показатель по каждой шкале, тем лучше было качество жизни по этому параметру. Далее рассчитывались средние значения для каждой шкалы.

Статистическая обработка данных проводилась в прикладном пакете программы StatSoft Statistica 10.0.

Описательная статистика представлена количественными показателями, подчиняющимися ненормальному распределению, в виде вычисления медианы и межквартильного интервала (Me (P^{25} ; P^{75})). Качественные показатели представлены в процентах (%) и в абсолютных значениях. Оценка нормальности распределения производилась с помощью вычисления критерия Шапиро-Уилка с уровнем критической значимости $p > 0,05$, в этом случае распределение считалось нормальным (параметрическим), т.е. подчиняющимся нормальному распределению Гаусса. При уровне вероятности $p < 0,05$, распределение считалось ненормальным (непараметрическим). Для оценки уровня значимости различий

количественных признаков между независимыми группами использовались непараметрические критерии Манна-Уитни (для 2 групп) и Краскела-Уоллиса (для 3 и более групп), с критическим уровнем значимости $p < 0,05$. Уровень значимости различий количественных признаков для зависимых групп оценивался по непараметрическим критериям Вилкоксона (для 2 групп). Сравнение качественных признаков в двух группах производилось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (для ожидаемых частот не менее 10), хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса (для ожидаемых частот не менее 5), в иных случаях – применялся точный критерий Фишера с построением таблиц сопряженности, а для трех и более групп – критерий Кохрена. При значении $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми (достоверными). Для исследования взаимосвязи количественных показателей вычислялись коэффициенты корреляции Спирмена.

Статистически обработанные данные представлены в виде таблиц, графиков, диаграмм.

Глава 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ И СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ

Возраст обследуемых пациенток был в диапазоне 19÷49 лет. Средний возраст женщин в группе с СХТБ составил 33,5 (29;39) года, в группе без СХТБ – 34 (31;42) года. Статистически значимых различий по возрасту в исследуемых группах и подгруппах выявлено не было ($p>0,05$) (Таблица 1).

Таблица 1 – Возраст больных в группах и подгруппах исследования

группа	годы, Me (P^{25} ; P^{75})	Статистический критерий Краскела — Уоллиса
I (n=105)	33,5 (29;39)	$p=0,357$
IA (n=30)	36 (32;39)	
IB ₁ (n=25)	34 (29;42)	
IB ₂ (n=25)	34 (27;38)	
IB ₃ (n=25)	32 (28;35)	
II (n=30)	34 (31;42)	

При оценке характера болевого синдрома было отмечено, что чаще всего пациентки имели нециклическую тазовую боль, что составило 73,3%, диспареуния встречалась в 21%, а дисхезия – в 5,7% случаев. По данным параметрам пациентки всех подгрупп с болевым синдромом были сопоставимы, $p>0,05$ (Таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика болевого синдрома у женщин групп и подгрупп исследования

группа	нециклические тазовые боли, % (абс.)	диспареуния, % (абс.)	дисхезия, % (абс.)
I (n=105)	73,3 (77)	21 (22)	5,7 (6)
IA (n=30)	66,7 (20)	20 (6)	10 (3)
IB ₁ (n=25)	76 (19)	24 (6)	8 (2)
IB ₂ (n=25)	72 (18)	24 (6)	4 (1)
IB ₃ (n=25)	80 (20)	16 (4)	0
Статистический критерий Кохрена	p=0,194	p=0,112	p=0,117

Наибольшая продолжительность боли отмечалась в подгруппе IB₂, что составило 42 (12;120) месяца, а также в IA группе – 30 (18;48) месяцев. Однако статистически значимых различий по данному критерию по всех подгруппах исследования выявлено не было ($p > 0,05$) (Таблица 3).

Таблица 3 – Продолжительность боли у пациенток в группах и подгруппах исследования

группа	месяцы, Me (P ²⁵ ; P ⁷⁵)	Статистический критерий Краскела-Уоллиса
I (n=105)	24 (12;48)	p=0,441
IA (n=30)	30 (18;48)	
IB ₁ (n=25)	21 (12;36)	
IB ₂ (n=25)	42 (12;120)	
IB ₃ (n=25)	18 (6;48)	

По степени тяжести НГЭ (согласно пересмотренной классификации R-AFS, 1996) все группы исследования были сопоставимы ($p > 0,05$) (Таблица 4).

Таблица 4 – Степень тяжести НГЭ по классификации R-AFS в группах и подгруппах исследования

группа	баллы, Me (P ²⁵ ; P ⁷⁵)	Статистический критерий Краскела-Уоллиса
I (n=105)	28 (21;40)	p=0,159
IA (n=30)	24 (20;30)	
IB ₁ (n=25)	28 (20;30)	
IB ₂ (n=25)	29 (20;40)	
IB ₃ (n=25)	28 (20;30)	
II (n=30)	26 (20;30)	

По возрасту наступления менархе, продолжительности менструации и длительности менструального цикла все пациентки в исследуемых группах и подгруппах были сопоставимы ($p > 0,05$) (Таблица 5).

Таблица 5 – Особенности менструальной функции у женщин групп и подгрупп исследования

Параметр	I n=105	IA n=30	IB ₁ n=25	IB ₂ n=25	IB ₃ n=25	II n=30	Критерий Краскела- Уоллиса
Средний возраст менархе, годы Me (P ²⁵ ; P ⁷⁵)	12 (12;13)	12 (12;12)	13 (12;13)	12 (12;14)	12 (12;13)	12,5 (12;13)	p=0,066
Средняя продолжительность менструации, дни Me (P ²⁵ ; P ⁷⁵)	5 (4;5)	5 (4;5)	5 (4;6)	5 (4;6)	5 (4;5)	5 (4;5)	p=0,481
Средняя продолжительность менструального цикла, дни Me (P ²⁵ ; P ⁷⁵)	28 (28;28)	28 (28;30)	28 (25;28)	28 (28;28)	28 (28;28)	28 (26;28)	p=0,466

При оценке показателей репродуктивной функции было выявлено, что по количеству беременностей, родов и абортов все пациентки в исследуемых группах и подгруппах также были сопоставимы ($p > 0,05$).

Следует отметить, что в анамнезе у некоторых женщин во всех группах диагностировано бесплодие, причем меньше всего таких пациенток встречалось в подгруппе IB₂, что составило 24% (6/25), при $p < 0,05$ (Таблица 5). Частота первичного и вторичного бесплодия у пациенток различных групп и подгрупп представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Частота встречаемости первичного и вторичного бесплодия в группах и подгруппах исследования (анамнестические данные)

Параметр, % (абс.)	I n=105	IA n=30	IB ₁ n=25	IB ₂ n=25	IB ₃ n=25	II n=30	Статистический критерий Кохрена
Бесплодие	33,3 (35)	36,7 (11)	36 (9)	24 (6)	36 (9)	36,7 (11)	$p=0,007$ (при сравнении всех групп); $p^{IA-IB1}=0,157$; $p^{IA-IB2}=0,025$; $p^{IA-IB3}=0,157$; $p^{IB1-IB2}=0,083$; $p^{IB2-II}=0,157$; $p^{IB3-II}=0,157$.
Бесплодие I	22,9 (24)	23,3 (7)	24 (6)	20 (5)	24 (6)	26,7 (8)	$p=0,04$ (при сравнении всех групп); $p^{IA-IB1}=0,317$; $p^{IA-IB2}=0,157$; $p^{IA-IB3}=0,157$; $p^{IA-II}=0,317$; $p^{IIA-IB2}=0,317$; $p^{IB2-II}=0,032$; $p^{IB3-II}=0,317$.
Бесплодие II	10,5 (11)	13,3 (4)	12 (3)	4 (1)	12 (3)	10 (3)	$p=0,092$.

Также было отмечено, что в анамнезе у пациенток исследуемых групп уже был диагностирован эндометриоз следующих локализаций: эндометриоз брюшины малого таза, аденомиоз, ретроцервикальный эндометриоз, эндометриомы. Причем, различные формы эндометриоза у женщин в I группе встречались несколько чаще, чем у больных во II группе исследования. Так, в IA и IB группами эндометриоз брюшины малого таза был выявлен в 60,9% случаев, ретроцервикальный эндометриоз в 43,8%, эндометриомы – в 60,9% и аденомиоз – в 71,4%. Тогда как во II группе (НГЭ без СХТБ) эндометриоз брюшины малого таза встречался у 56,7% женщин, ретроцервикальный эндометриоз – 36,7%, эндометриомы в 23,3% и аденомиоз у 66,6% больных. Однако статистически достоверных различий по данным параметрам в группах и подгруппах исследования выявлено не было ($p>0,05$) (Таблица 7).

Таблица 7 – Особенности локализации эндометриоза у пациенток групп и подгрупп исследования (анамнестические данные)

Параметр, %, (абс.)	I n=105	IA n=30	IB ₁ n=25	IB ₂ n=25	IB ₃ n=25	II n=30	Статистический критерий Кохрена
Эндометриоз брюшины малого таза	60,9 (64)	50 (15)	72 (18)	60 (15)	64 (16)	56,7 (17)	$p=0,075$
Ретроцервикальный эндометриоз	43,8 (46)	43,3 (13)	40 (10)	44 (11)	48 (12)	36,7 (11)	$p=0,115$
Эндометриома	60,9 (64)	26,7 (8)	40 (10)	28 (7)	36 (9)	23,3 (7)	$p=0,075$
Аденомиоз	71,4 (75)	63,3 (19)	76 (19)	80 (20)	68 (17)	66,6 (20)	$p=0,073$

При анализе частоты оперативных вмешательств в анамнезе у пациенток выделенных групп было выявлено, что чаще всего проводились энуклеации эндометриом, иссечение и коагуляция очагов эндометриоза, выскабливания

полости матки, гистероскопии. Структура гинекологических операций в анамнезе у пациенток групп исследования представлена в таблице 8.

У пациенток с НГЭ и СХТБ (I группа) достоверно чаще в анамнезе имели место операции по поводу эндометриоза ($p < 0,001$), однако по частоте прочих оперативных вмешательств пациентки всех групп были сопоставимы ($p > 0,05$) (Таблица 9).

Кроме того, у пациенток I группы по сравнению с женщинами II группы в анамнезе среди прочей гинекологической патологии значимо чаще диагностировались доброкачественные полипы эндометрия (в 12,4% и 6,7% случаев соответственно). Однако у женщин с НГЭ без СХТБ достоверно чаще имела место гиперплазия эндометрия без атипии (у 33,3% и 14,4% соответственно) и хронический эндометрит (в 63,3% и 43,8% случаев соответственно), $p < 0,05$ (Таблица 8).

Таблица 8 - Частота встречаемости патологических процессов эндометрия в анамнезе у женщин групп и подгрупп исследования

Параметр, % (абс.)	I n=105	IA n=30	IB ₁ n=25	IB ₂ n=25	IB ₃ n=25	II n=30	Статистический критерий
Миома матки	17,1 (18)	16,7 (5)	24 (6)	16 (4)	12 (3)	20 (6)	$p=0,075$ (при сравнении всех групп)*
Полип эндометрия	12,4 (13)	10 (3)	0	28 (7)	12 (3)	6,7 (2)	$p=0,002$ (при сравнении всех групп)*; $p^{IA-IB1}=0,155$; $p^{IA-IB2}=0,085$; $p^{IA-IB3}=0,573$; $p^{IA-II}=0,5$; $p^{IB1-IB2}=0,117$; $p^{IB1-II}=0,293$; $p^{IB2-II}=0,038$; $p^{IB3-II}=0,412$ (**).

Параметр, % (абс.)	I n=105	IA n=30	IB ₁ n=25	IB ₂ n=25	IB ₃ n=25	II n=30	Статистический критерий
Гиперплазия эндометрия без атипии	14,4 (15)	13,3 (4)	8 (2)	20 (5)	16 (4)	33,3 (10)	p<0,001 (при сравнении всех групп)*; p ^{IA-II} =0,063; p ^{IB₁-II} =0,024; p ^{IB₂-II} =0,212; p ^{IB₃-II} =0,123 (**).
Хронический эндометрит	43,8 (46)	40 (12)	44 (11)	48 (12)	44 (11)	63,3 (19)	p<0,001 (при сравнении всех групп)*; p ^{IA-II} =0,05; p ^{IB₁-II} =0,0374; p ^{IB₂-II} =0,024; p ^{IB₃-II} =0,0374 (**).

Примечание:

*- критерий Кохрена;

** - критерий Фишера.

Таблица 9 - Частота гинекологических операций у пациенток групп и подгрупп исследования в анамнезе

Операция, % (абс.)	I n=105	IA n=30	IB ₁ n=25	IB ₂ n=25	IB ₃ n=25	II n=30	Статистический критерий
Энуклеация эндометриомы	34,3 (36)	26,7 (8)	40 (10)	28 (7)	36 (9)	6,7 (2)	p<0,001 (при сравнении групп с СХТБ)*. p ^{IA-II} = 0,04 (**); p ^{IB1-II} = 0,004 (**); p ^{IB2-II} = 0,038 (**); p ^{IB3-II} = 0,008 (**).
Коагуляция и иссечение очагов эндометриоза	45,7 (48)	43,3 (13)	44 (11)	44 (11)	52 (13)	3,3 (1)	p<0,001 (при сравнении групп с СХТБ)*. p ^{IA-II} = 0,0002 (**); p ^{IB1-II} = 0,0003 (**); p ^{IB2-II} = 0,0003 (**); p ^{IB3-II} <0,001 (**).
Аднексэктомия	1,9 (2)	0	0	0	8 (2)	0	p=0,0916 (*)
Тубэктомия	2,9 (3)	0	8 (2)	4 (1)	0	3,3 (1)	p=0,231 (*)
Выскабливание полости матки	31,4 (33)	13,3 (4)	8 (2)	20 (5)	16 (4)	10 (3)	p=0,115 (*)

Операция, % (абс./n)	I n=105	IA n=30	IB ₁ n=25	IB ₂ n=25	IB ₃ n=25	II n=30	Статистический критерий
Гистероскопия	30,5 (32)	23,3 (7)	28 (7)	32 (8)	40 (10)	26,6 (8)	p=0,073 (*)
Полипэктомия	24,8 (26)	23,3 (7)	24 (6)	28 (7)	24 (6)	23,3 (7)	p=0,406 (*)
Мимэктомия	2,9 (3)	0	8 (2)	4 (1)	0	0	p=0,171 (*)

Примечание:

*- критерий Кохрена;

** - критерий Фишера.

По результатам проведенной оценки качества жизни было отмечено, что у женщин с СХТБ (I группа) имелись статистически значимо более низкие параметры по 8 трансформированным шкалам опросника SF-36 при сравнении с аналогичными показателями у женщин с НГЭ без СХТБ ($p < 0,05$) (Рисунки 4, 5).

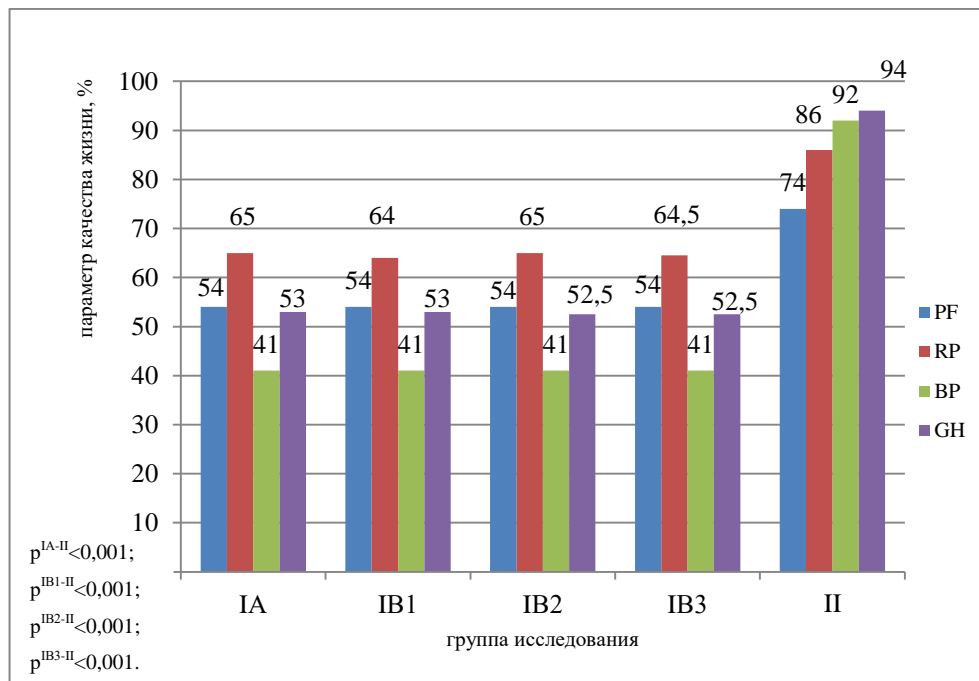


Рисунок 4 – Диаграмма, демонстрирующая значения 4 трансформированных шкал (PF, RP, BP, GH) при оценке качества жизни у пациенток групп исследования до лечения, $p < 0,001$

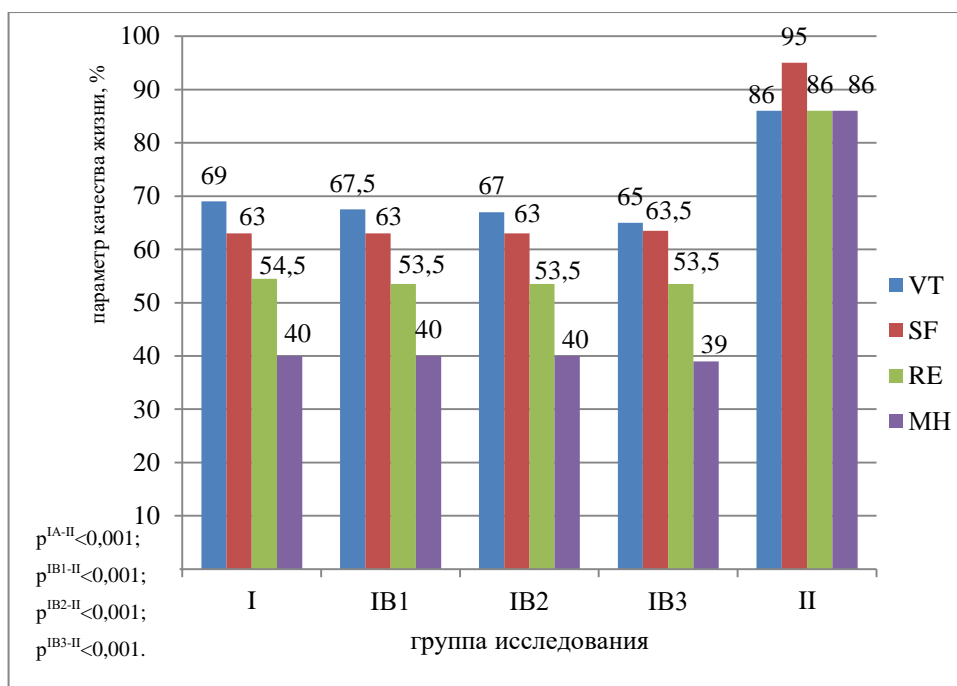


Рисунок 5 – Диаграмма, демонстрирующая значения 4 трансформированных шкал (VT, SF, RE, MH) при оценке качества жизни у пациенток групп исследования до лечения, $p < 0,001$

Однако пациентки с СХТБ в IA, IB₁, IB₂, IB₃ подгруппах по данным параметрам качества жизни до лечения были сопоставимы ($p>0,05$). Результаты полученных данных приведены в таблице 10.

Таким образом, пациентки с СХТБ (I группа) имели значимо более низкий уровень качества жизни за счет показателей ролевого и физического функционирования, общего состояния здоровья, жизнеспособности, социального функционирования и психологического здоровья ($p<0,001$) в сравнении с пациентками с НГЭ без СХТБ (II группа) (Таблица 11).

С целью диагностики и лечения НГЭ всем пациенткам ($n=135$) было проведено оперативное лечение в объеме: лапароскопия, иссечение очагов эндометриоза.

При оценке результатов гистологического исследования иссеченных эктопических очагов было отмечено присутствие в них очаговой лимфоидной инфильтрации, что подтверждает локальный воспалительный процесс и ноцицептивный характер боли у пациенток. Статистически достоверных различий в группах исследования по данному критерию выявлено не было ($p>0,05$), однако несколько чаще она встречалась в подгруппах IB₂ (в 40% случаев) и IB₃ (у 40% больных) (Таблица 10).

Таблица 10 – Частота встречаемости очаговой лимфоидной инфильтрации в эктопических очагах у пациенток групп и подгрупп исследования

Параметр, % (абс.)	I n=105	IA n=30	IB ₁ n=25	IB ₂ n=25	IB ₃ n=25	II n=30	Критерий Кохрена
Встречаемость очаговой лимфоидной инфильтрации	38,1 (40)	36,7 (11)	36 (9)	40 (10)	40 (10)	33,3 (10)	$p=0,287$

Таблица 11 – Показатели качества жизни по 8 трансформированным шкалам опросника SF-36 у женщин в группах и подгруппах исследования до лечения

Трансформированные шкалы по SF-36, баллы Me (P ²⁵ ; P ⁷⁵)	I n=105	IA n=30	IB ₁ n=25	IB ₂ n=25	IB ₃ n=25	II n=30	Статистический критерий
PF (Физическое функционирование)	54 (53;55)	54 (52;55)	54 (52;55)	54 (53;55)	54 (53;55)	74 (73;75)	p=0,103 (группы с СХТБ)*; p ^{IA-II} <0,001; p ^{IB1-II} <0,001; p ^{IB2-II} <0,001; p ^{IB3-II} <0,001 (**).
RP (Ролевое физическое функционирование)	65 (63;65)	65 (63;65)	64 (63;65)	65 (63;66)	64,5 (63;65)	86 (84;87)	p=0,575 (группы с СХТБ)*; p ^{IA-II} <0,001; p ^{IB1-II} <0,001; p ^{IB2-II} <0,001; p ^{IB3-II} <0,001 (**).
BP (Шкала боли)	41 (40;42)	41 (40;42)	41 (40;42)	41 (40;42)	41 (40;41)	92 (91;95)	p=0,637 (группы с СХТБ)*; p ^{IA-II} <0,001; p ^{IB1-II} <0,001; p ^{IB2-II} <0,001; p ^{IB3-II} <0,001 (**).
GH (Общее состояние здоровья)	53 (52;53,5)	53 (52;54)	53 (52;53)	52,5 (51;54)	52,5 (52;53)	94 (93;95)	p=0,519 (группы с СХТБ)*; p ^{IA-II} <0,001; p ^{IB1-II} <0,001; p ^{IB2-II} <0,001; p ^{IB3-II} <0,001 (**).
VT (Шкала жизнеспособности)	67 (65,5;68,5)	69 (67;69)	67,5 (67;69)	67 (66;67)	65 (65;67)	86 (85;87)	p=0,432 (группы с СХТБ)*; p ^{IA-II} <0,001; p ^{IB1-II} <0,001; p ^{IB2-II} <0,001; p ^{IB3-II} <0,001(**).

Трансформированные шкалы по SF-36, баллы Me (P ²⁵ ; P ⁷⁵)	I n=105	IA n=30	IB ₁ n=25	IB ₂ n=25	IB ₃ n=25	II n=30	Статистический критерий
SF (Шкала социального функционирования)	63 (63;64)	63 (62;64)	63 (62;64)	63 (63;64)	63,5 (63;65)	95 (94;96)	p = 0,557 (группы с СХТБ) *; p ^{IA-II} <0,001; p ^{IB₁-II} <0,001; p ^{IB₂-II} <0,001; p ^{IB₃-II} <0,001 (**).
RE (Ролевое эмоциональное функционирование)	54 (53;55)	54,5 (53;55)	53,5 (53;55)	53,5 (53;55)	53,5 (53;54)	86 (84;88)	p = 0,172 (при сравнении групп с СХТБ) *; p ^{IA-II} <0,001; p ^{IB₁-II} <0,001; p ^{IB₂-II} <0,001; p ^{IB₃-II} <0,001 (**).
MH (Психологическое здоровье)	40 (39;41)	40 (40;41)	40 (39;41)	40 (39;41)	39 (39;40)	86 (85;88)	p = 0,475 (при сравнении групп с СХТБ) *; p ^{IA-II} <0,001; p ^{IB₁-II} <0,001; p ^{IB₂-II} <0,001; p ^{IB₃-II} <0,001 (**).

Примечание:

*- критерий Краскела-Уоллиса;

** - критерий Манна-Уитни.

Макроскопически эктопические очаги выглядели как участки буровато-синюшного, красного или белого цвета. Участки с буровато-синюшной окраской по результатам гистологического заключения содержали максимальное количество гемосидерофагов и свободного гемосидерина. В участках красного цвета обнаруживались свежие и измененные эритроциты, гемосидерофаги и свободный гемосидерин в малом количестве. Участки белого цвета представляли собой деформированные эндометриальные железы с перифокальным склерозом и наличием единичных гемосидерофагов (Рисунки 6, 7).

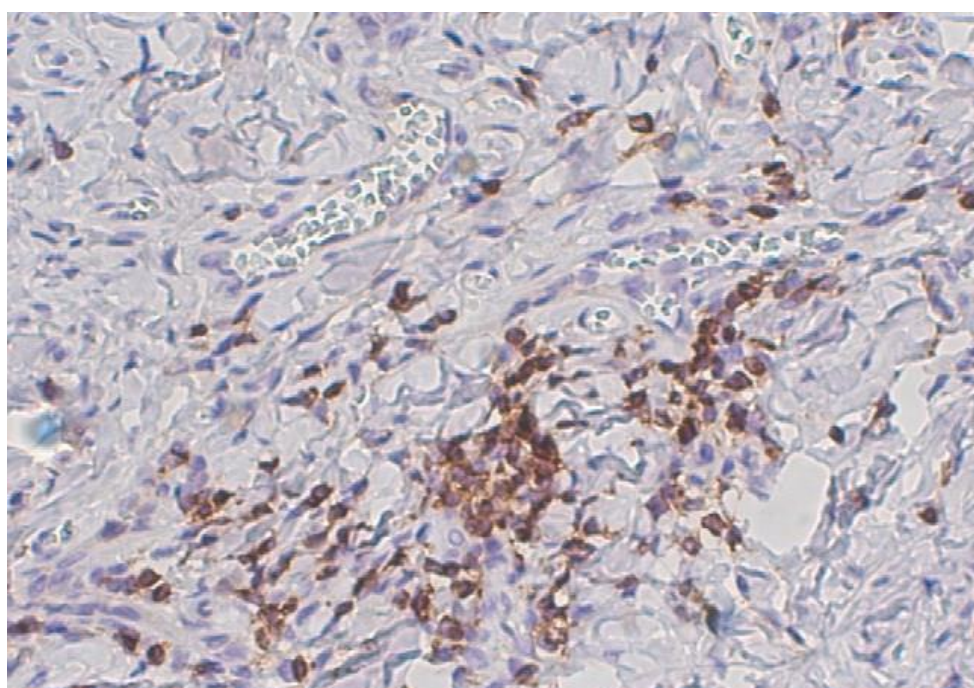


Рисунок 6 – Фотография участка эндометриоза, на котором продемонстрирован результат проведения ИГХ реакции, в ходе которой отмечена положительная экспрессия на антигены Т-лимфоцитов (CD3+) в эктопических очагах (красный цвет). Увеличение x 100 (окуляр 10 x объектив 10)

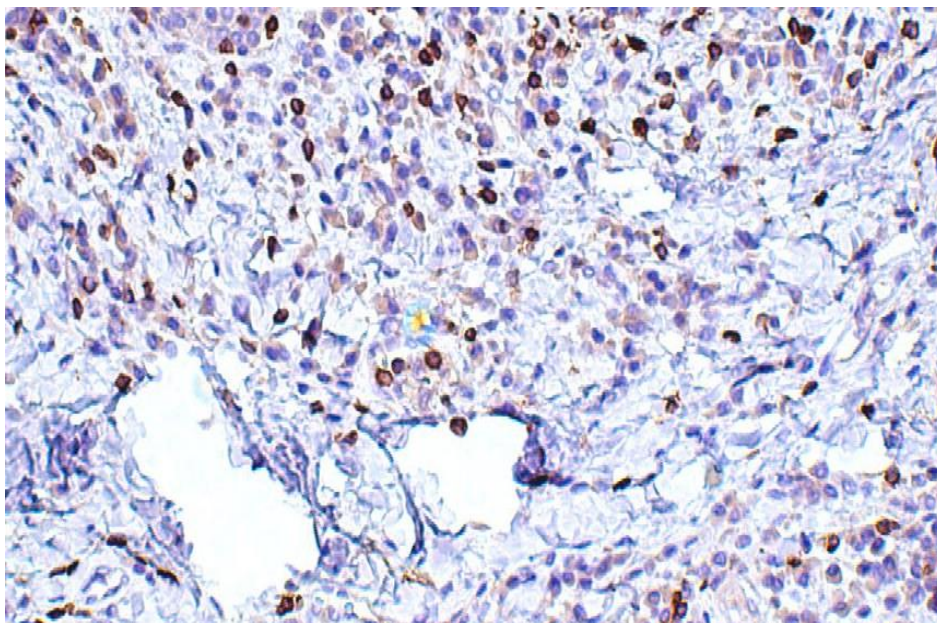


Рисунок 7 – Фотография участка эндометриоза, на котором продемонстрирован результат проведения ИГХ реакции, в ходе которой отмечена положительная экспрессия на антигены Т-лимфоцитов (CD3+) в эктопических очагах (белый цвет). Увеличение x 100

Таким образом, интенсивность окраски очагов НГЭ напрямую была связана с накоплением пигмента гемосидерина. Наиболее интенсивная лимфоцитарная инфильтрация обнаруживалась в участках с буровато-синюшной окраской. (Рисунок 8).

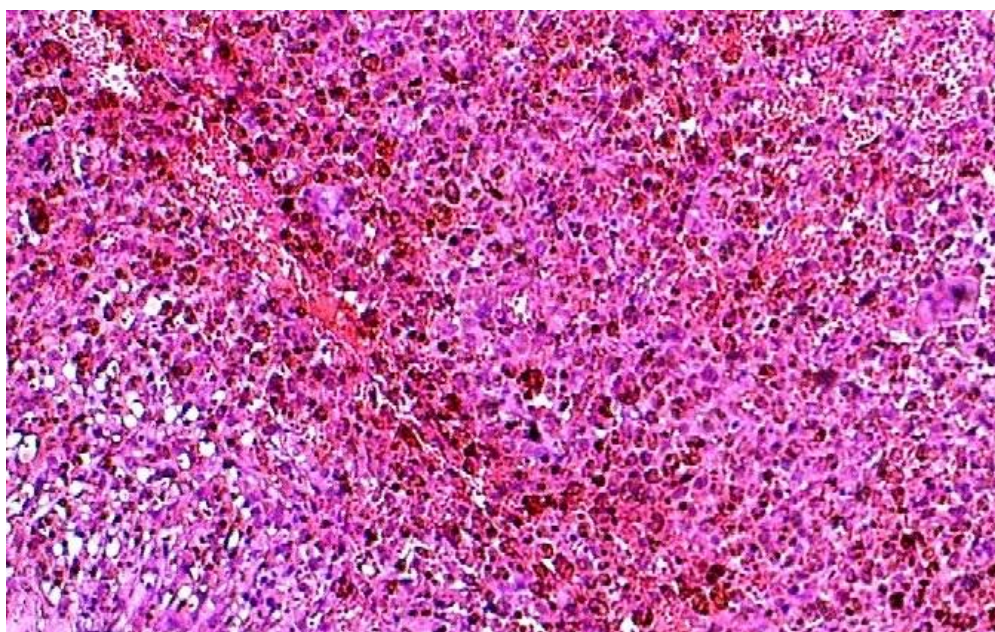


Рисунок 8 – Фотография участка НГЭ у пациентки с длительным болевым синдромом. Визуализируется обширный гемосидероз, гемосидерофаги выглядят коричневатого цвета, а в виде мелких синих точек – лимфоцитарный инфильтрат. Окраска - гематоксилин-эозин. Увеличение x 100

При оценке результатов, полученных при лапароскопической визуализации, выявлены значимые различия в частоте встречаемости макроскопически буровато-синюшных эктопических очагов в группе IA, где продолжительность боли составила 30 (18;48) месяцев и в подгруппе IB₂, где длительность боли была 42 (12;120) месяца ($p < 0,001$). Поэтому можно предположить, что длительность болевого синдрома напрямую зависит от мини-кровоотечений в эктопических очагах и накопления в них гемосидерина, что макроскопически проявляется их буровато-синюшной окраской (Таблица 11).

У женщин II группы исследования (с НГЭ без СХТБ) достоверно реже визуализировались буровато-синюшные эктопические очаги (в 20% случаев) в сравнении с аналогичным показателем в группах с СХТБ (у 93,3% больных), $p < 0,001$. У пациенток этой группы (II) достоверно чаще преобладали макроскопически красные эндометриoidные очаги в 50% (15/30), и белые (склерозированные) очаги – в 30% (9/30), при $p < 0,001$ (Рисунок 9).

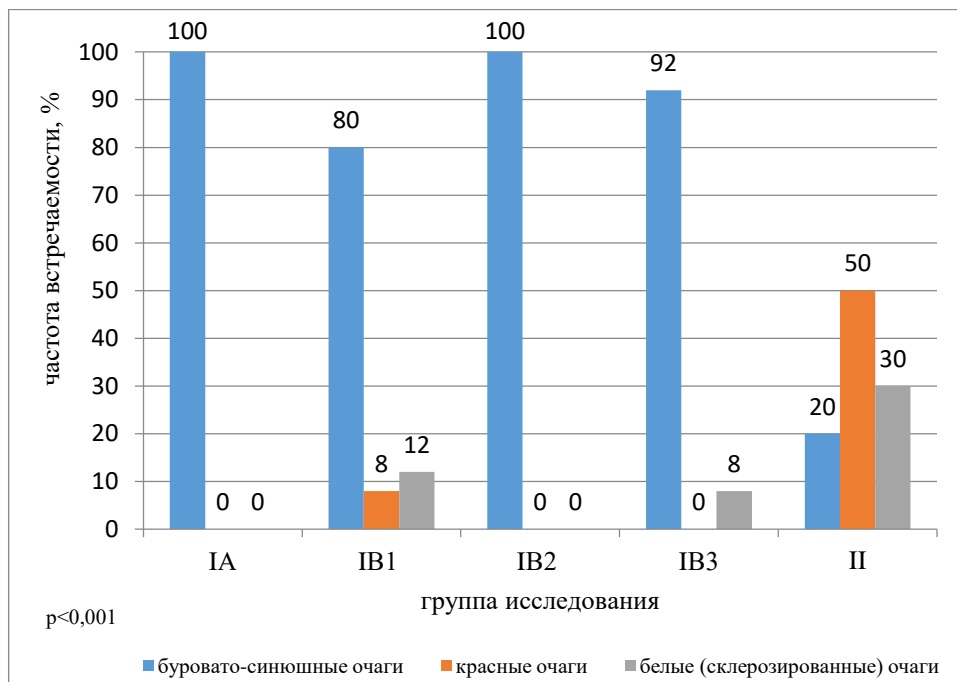


Рисунок 9 – Диаграмма, демонстрирующая макроскопическую окраску очагов эндометриоза в группах исследования при лапароскопической визуализации, %, $p < 0,001$

Учитывая тот факт, что во время проведения лапароскопии подсчет точного количества эктопических очагов не представился возможным (ввиду наличия сопутствующего спаечного процесса (в работу были включены только пациентки с III-IV ст. НГЭ по R-AFS), а также отсутствия единообразных форм и размеров гетеротопий (от микроскопических до «сливных»), было решено представить количественные данные в виде градуированных значений (Рисунки 10, 11, 12).

Таким образом, по результатам визуальной оценки очаги эндометриоза буровато-синюшного цвета чаще имели «сливной» характер (в 68,4% случаев) в сравнении с очагами красного и белого цвета («сливных» очагов не визуализировалось).

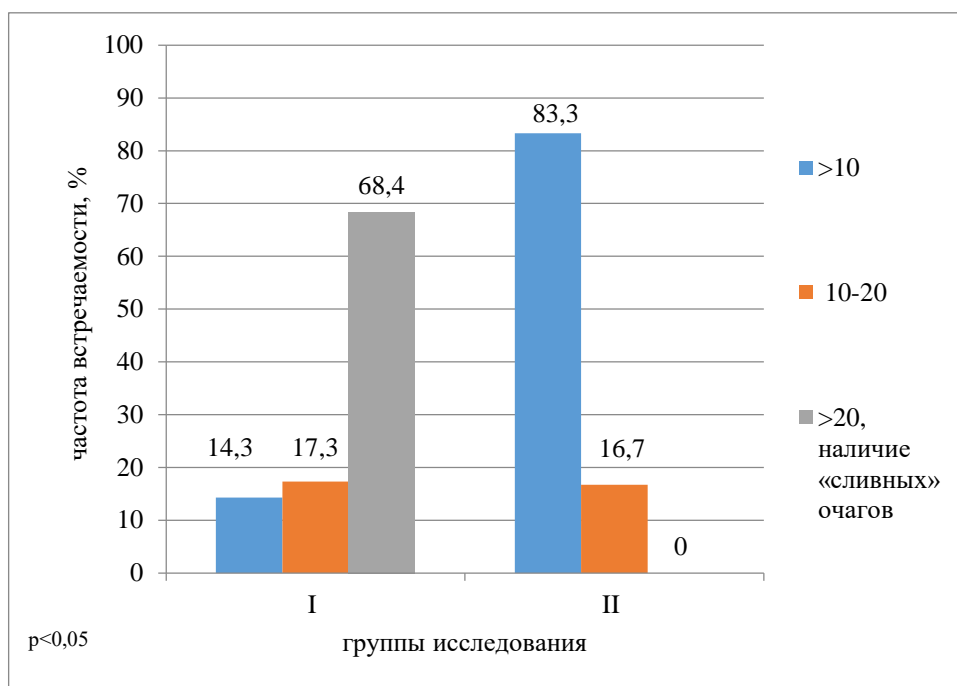


Рисунок 10 – Диаграмма, отражающая количество буровато-синюшных очагов в группах исследования при визуальной оценке во время лапароскопии, %

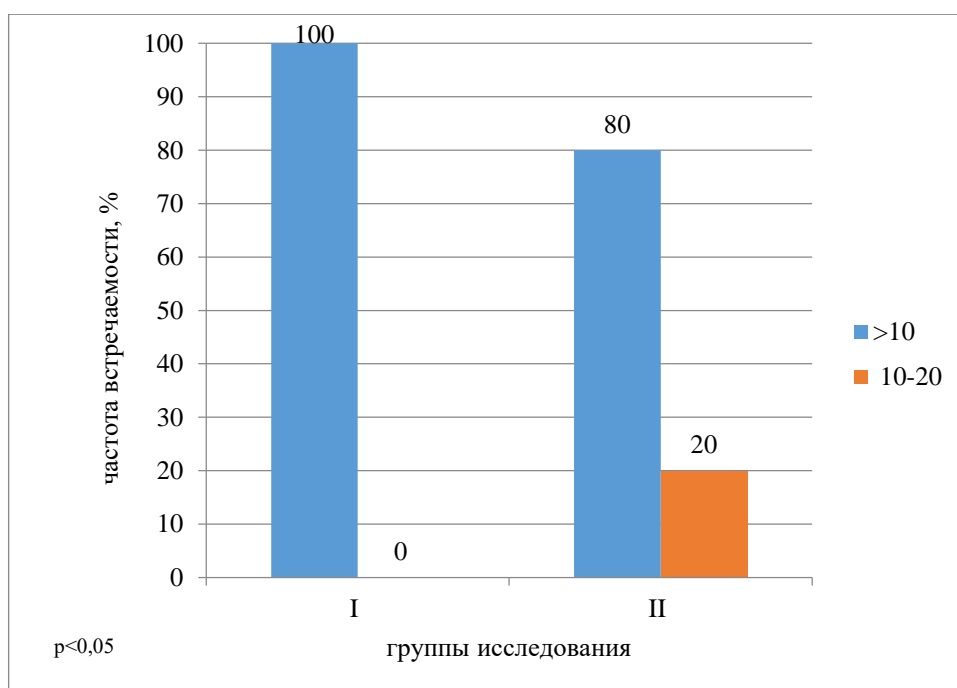


Рисунок 11 – Диаграмма, отражающая количество красных очагов в группах исследования при визуальной оценке во время лапароскопии, %

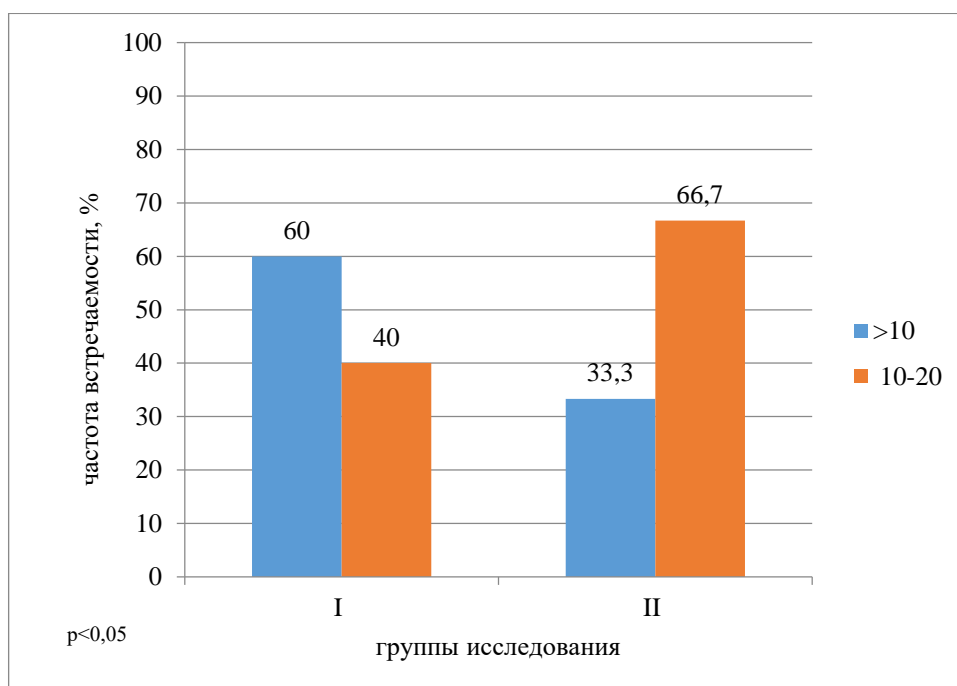


Рисунок 12 – Диаграмма, отражающая количество белых (склерозированных) очагов в группах исследования при визуальной оценке во время лапароскопии, %

На гистологических препаратах иссеченных очагов НГЭ с наличием лимфоидной инфильтрации дополнительно производилось ИГХ исследование на антигены лимфоцитов. В группах больных с СХТБ среди клеток лимфоидного

инфильтрата значительно преобладали Т-лимфоциты (CD3+), при $p < 0,001$ (Таблица 12 и Рисунок 13).

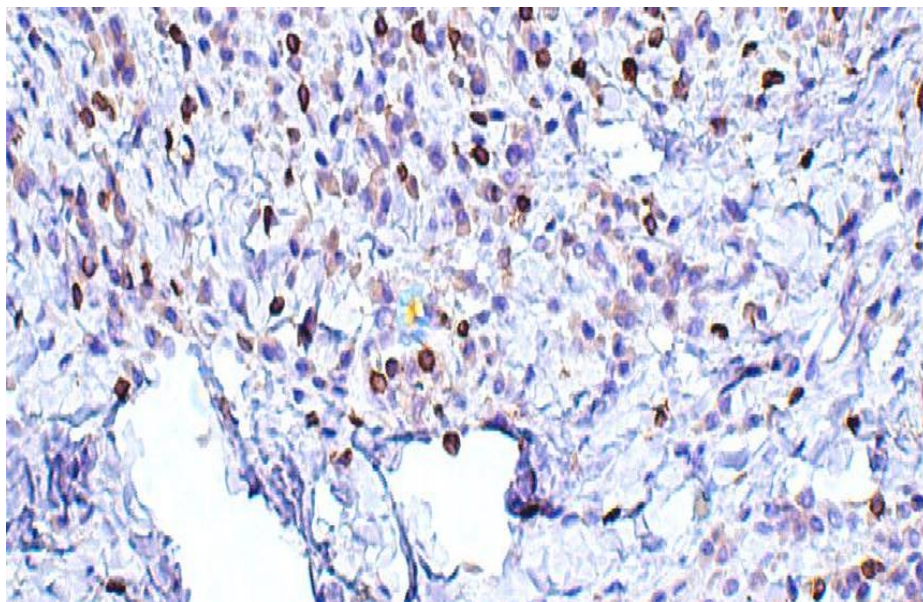


Рисунок 13 – Фотография участка НГЭ с положительной экспрессией на антигены Т-лимфоцитов (CD3+). Увеличение $\times 100$

Следует также отметить, что в группе IA и подгруппе IB₂ (т.е. в группах пациенток с наиболее длительным течением болевого синдрома) в очагах эндометриоза наряду с Т-лимфоцитами в значимо большем количестве обнаруживались также и В-лимфоциты (CD20+) (Таблица 12 и Рисунок 14).

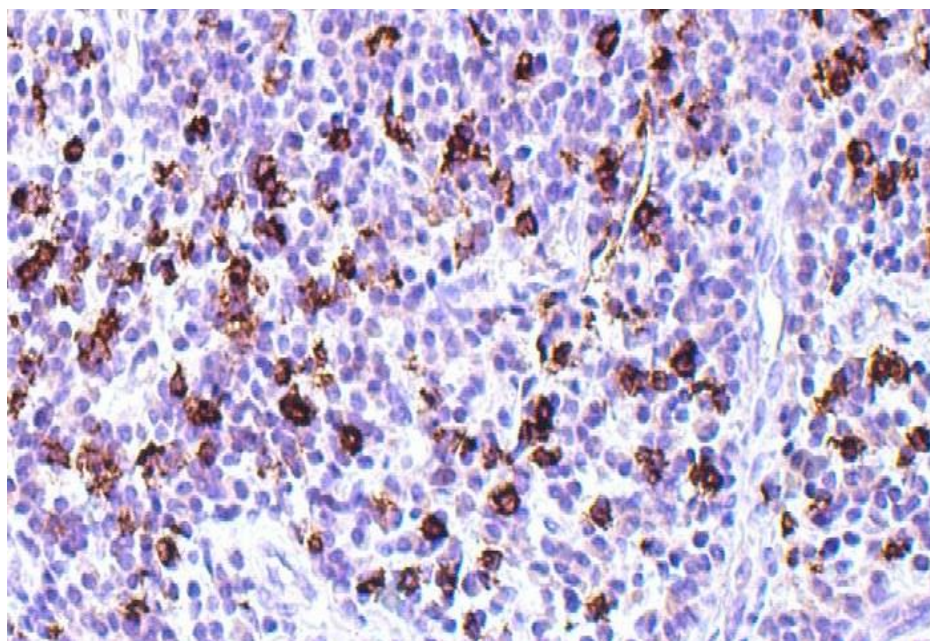


Рисунок 14 – Фотография участка НГЭ у пациентки с длительным болевым синдромом, на котором продемонстрирован результат проведения ИГХ реакции, в ходе которой отмечена положительная экспрессия на антигены В-лимфоцитов (CD20+). Увеличение $\times 100$

Таблица 12 – Данные по продолжительности боли, макроскопическим особенностям и экспрессии ИГХ маркеров на антигены лимфоцитов в очагах эндометриоза у женщин групп и подгрупп исследования

Группа	Продолжительность боли, месяцы Me (P ²⁵ ; P ⁷⁵)	Макроскопическая характеристика НГЭ (частота встречаемости), % (абс.)			ИГХ исследование на антигены лимфоцитов	
		Буровато-синюшные	Красные	Белые	В-лимфоциты (CD3+), абс. кол-во клеток в поле зрения	Т-лимфоциты (CD20+), абс. кол-во клеток в поле зрения
I (n=105)	24 (12;48)	93,3 (98)	1,9 (2)	4,8 (5)	79 (53;83)	40 (37;43)
IA (n=30)	30 (18;48)	100 (30)	0	0	67 (45;80)	38,5 (32;43)
IB ₁ (n=25)	21 (12;36)	80 (20)	8 (2)	12 (3)	80 (54;82)	41 (39;42)
IB ₂ (n=25)	42 (12;120)	100 (25)	0	0	78 (51;83)	42 (38;44)
IB ₃ (n=25)	18 (6;48)	92 (23)	0	8 (2)	80 (78;83)	40 (39;42)
II (n=30)	-	20 (6)	50(15)	30 (9)	15 (14;16)	11 (10;12)

Группа	Продолжительность боли, месяцы Me (P ²⁵ ; P ⁷⁵)	Макроскопическая характеристика НГЭ (частота встречаемости), % (абс.)			ИГХ исследование на антигены лимфоцитов	
		Буровато-синюшные	Красные	Белые	В-лимфоциты (CD3+), абс. кол-во клеток в поле зрения	Т-лимфоциты (CD20+), абс. кол-во клеток в поле зрения
Критерий	p=0,441 (*)	p<0,001 (**); p ^{IA-IB1} <0,001; p ^{IA-IB3} =0,2; p ^{IA-II} <0,001; p ^{IB1-IB2} =0,001; p ^{IB1-IB3} =0,0239; p ^{IB1-II} <0,001; p ^{IB2-IB3} =0,245; p ^{IB2-II} <0,001; p ^{IB3-II} <0,001 (***)	p<0,001 (**); p ^{IA-IB1} =0,2; p ^{IA-II} <0,001; p ^{IB1-II} <0,001; p ^{IB2-II} <0,001; p ^{IB3-II} <0,001 (***)	p<0,001 (**); p ^{IA-IB1} =0,2; p ^{IA-II} <0,001; p ^{IB1-II} <0,001; p ^{IB2-II} <0,001; p ^{IB3-II} <0,001 (***)	между группами с СХТБ p=0,314 (*); между всеми группами p<0,001 (*); Критерий Манна-Уитни: p ^{IA-II} <0,001; p ^{IB1-II} <0,001; p ^{IB2-II} <0,001; p ^{IB3-II} <0,001.	между группами с СХТБ p=0,442(*); между всеми группами p<0,001(*); Критерий Манна-Уитни p ^{IA-II} <0,001; p ^{IB1-II} <0,001; p ^{IB2-II} <0,001; p ^{IB3-II} <0,001.

Примечание:

* - критерий Краскела-Уоллиса;

** - критерий Кохрена;

*** - критерий Фишера.

Следует отметить, что скорость и эффективность элиминации разрушенных эритроцитов (гемосидерина) зависит в первую очередь от индивидуальной макрофагальной активности самой женщины. Это косвенно подтверждается тем, что в подгруппах IV_1 и IV_3 наряду с буровато-синюшными очагами НГЭ обнаруживались уже белые (склерозированные) участки НГЭ с преимущественно Т-лимфоцитарной перифокальной воспалительной инфильтрацией.

Для выявления взаимосвязи между продолжительностью болевого синдрома, макроскопическими особенностями и локальной макрофагальной активностью в эктопических очагах был проведен корреляционный анализ. В результате исследования была выявлена прямая сильная связь между длительностью боли и количеством В-лимфоцитов в иссеченных очагах эндометриоза (при коэффициенте ранговой корреляции Спирмена=0,857) и прямая умеренная связь между длительностью боли и количеством Т-лимфоцитов в иссеченных очагах эндометриоза (при коэффициенте ранговой корреляции Спирмена=0,583) (Рисунки 15, 16).

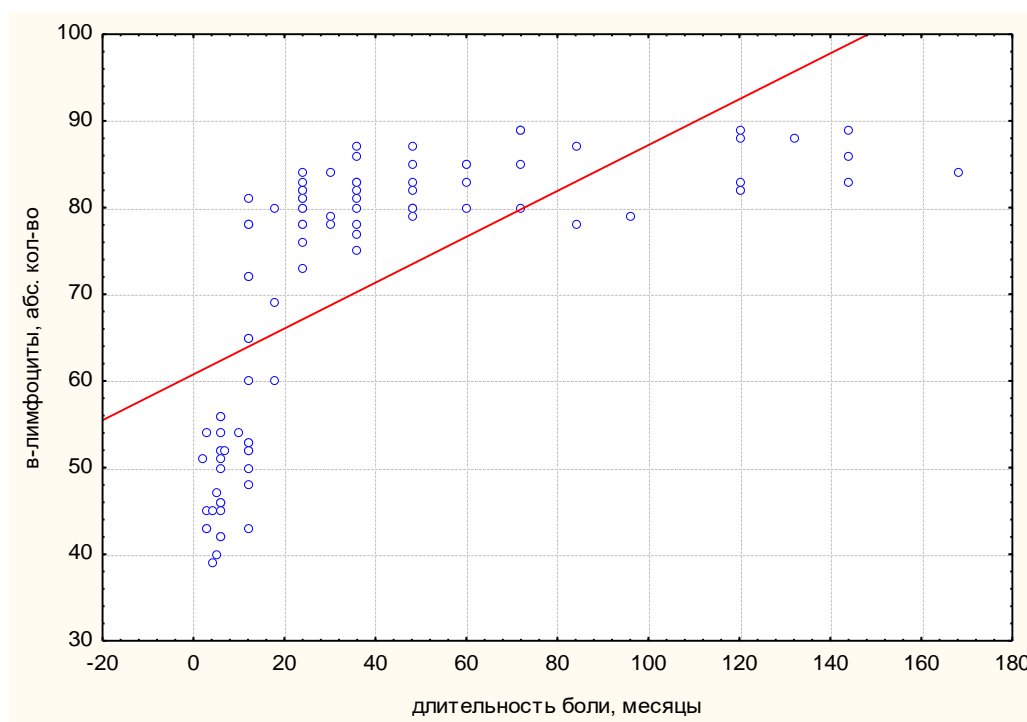


Рисунок 15 – Диаграмма, демонстрирующая корреляцию между длительностью болевого синдрома и количеством В-лимфоцитов (CD20+) в эктопических очагах, при коэффициенте ранговой корреляции Спирмена=0,857

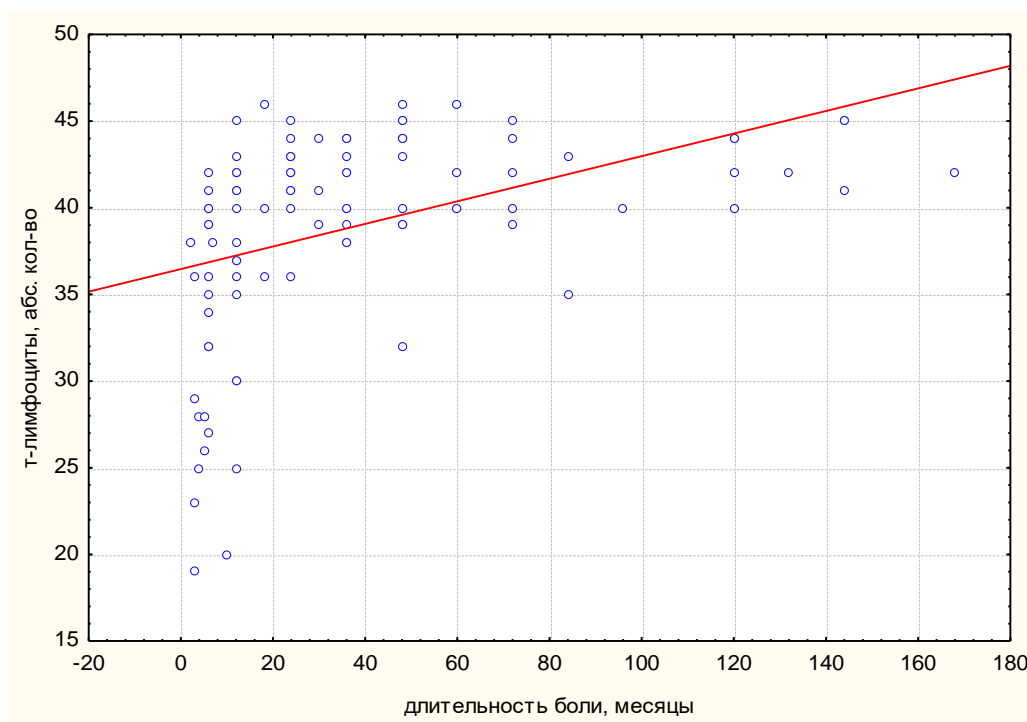


Рисунок 16 – Диаграмма, демонстрирующая корреляцию между длительностью болевого синдрома и количеством Т-лимфоцитов (CD3+) в эктопических очагах, при коэффициенте ранговой корреляции Спирмена=0,583

При вычислении корреляция между частотой встречаемости буровато-синюшных очагов и количеством Т- и В-лимфоцитов в эктопических очагах была выявлена прямая сильная связь между частотой встречаемости буровато-синюшных эктопических очагов и количеством В-лимфоцитов (при коэффициенте ранговой корреляции Спирмена=0,807) и прямая умеренная связь между частотой встречаемости буровато-синюшных эктопических очагов и количеством Т-лимфоцитов (при коэффициенте ранговой корреляции Спирмена=0,548), при $p < 0,05$ (Рисунок 17).

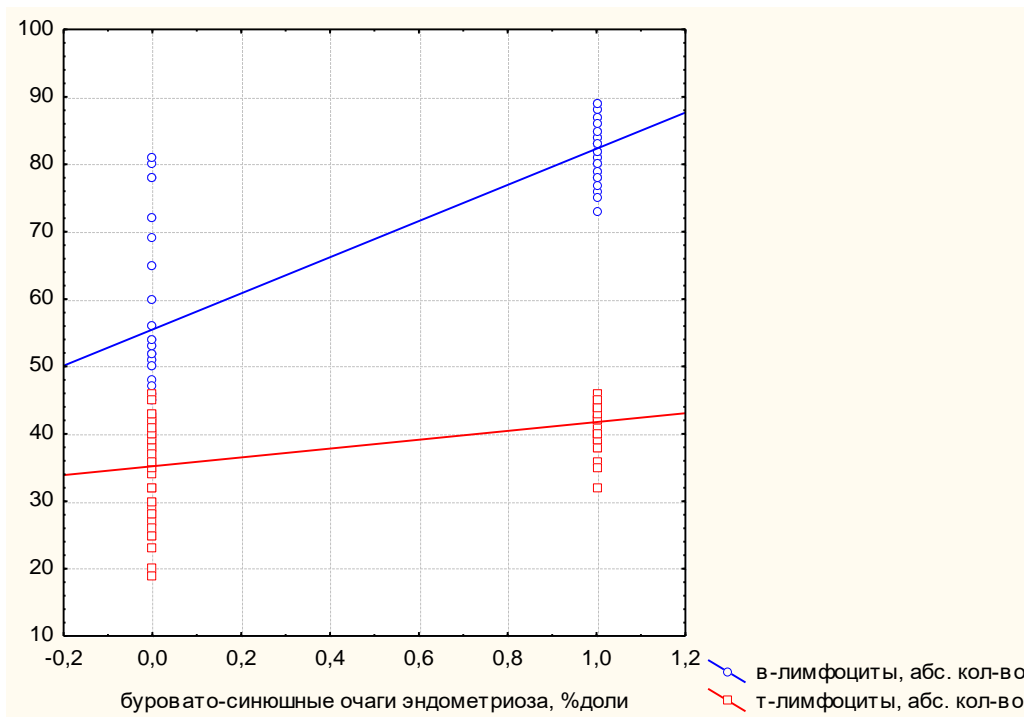


Рисунок 17 – Диаграмма, демонстрирующая корреляцию между частотой встречаемости буровато-синюшных очагов и количеством Т-лимфоцитов (CD3+) и В-лимфоцитов (CD20+) в эктопических очагах

Таким образом, по результатам проведенного анализа клинико-анамнестических данных у пациенток с НГЭ выделенных групп было выявлено, что наиболее длительное течение боли отмечалось у пациенток в IA группе и составило 30 (18;48) месяцев и в подгруппе IB₂ - 42 (12;120) месяца, что может свидетельствовать о запоздалой диагностике эндометриоза и, как следствие, о формировании предпосылок для развития СХТБ.

Во всех группах и подгруппах исследования в анамнезе было диагностировано бесплодие, следовательно, его наличие почти у трети пациенток с НГЭ является одним из характерных симптомов заболевания.

При ретроспективном анализе оперативных вмешательств было отмечено, что у женщин с НГЭ и СХТБ значимо чаще в анамнезе уже имели место операции по поводу эндометриоза (энуклеации эндометриоидных кист яичника, коагуляция и иссечение очагов эндометриоза) по сравнению с аналогичными показателями у пациенток II группы исследования ($p < 0,001$).

Также у женщин I группы в анамнезе среди другой гинекологической патологии наиболее часто выявлялись доброкачественные полипы эндометрия, тогда как у больных II группы чаще встречалась гиперплазия эндометрия без атипии и хронический эндометрит ($p < 0,05$).

В результате оценки качества жизни пациенток в выделенных группах с использованием опросника SF-36 было выявлено, что женщины с НГЭ и СХТБ имели достоверно более низкое качество жизни по сравнению с исследуемыми во II группе по всем 8 трансформированным шкалам опросника (при $p < 0,001$).

Все пациентки в нашем исследовании имели лапароскопически выявленный и гистологически подтвержденный НГЭ III-IV ст. (по пересмотренной классификации R-AFS), и были сопоставимы по данному параметру ($p > 0,05$).

По результатам макроскопического, гистологического и ИГХ исследований иссеченных очагов эндометриоза было отмечено, что у женщин в группах с СХТБ значимо чаще очаги эндометриоза выглядели при макроскопической оценке как эктопии буровато-синюшного цвета (в 93,3% случаев), содержали достоверно большее количество Т-лимфоцитов (CD3+) и В-лимфоцитов (CD20+), в сравнении с пациентками в группе без СХТБ, где эндометриоидные гетеротопии визуально были чаще красного (в 50%) и белого цвета (у 30% больных) ($p < 0,001$).

Кроме этого была выявлена прямая взаимосвязь между длительностью болевого синдрома, частотой встречаемости макроскопически буровато-синюшных очагов эндометриоза, а также повышенным количеством Т- и В-лимфоцитов в эктопических очагах у женщин в группах с СХТБ (при $p < 0,05$).

Полученные данные также свидетельствуют об отсутствии корреляции между степенью тяжести НГЭ, выраженностью и продолжительностью болевого синдрома (при коэффициенте ранговой корреляции Спирмена=0,101). Возможно, это связано с особенностью локальной макрофагальной активности в очагах эндометриоза. Этим объясняется тот факт, что у одних женщин с небольшими очагами эндометриоза может наблюдаться выраженный болевой синдром (при этом макроскопически очаги обычно имеют буровато-синюшный цвет), а также есть пациентки с большей площадью поражения НГЭ, однако слабо выраженным

болевым синдром (и тогда мы достоверно чаще встречаем красные или белые очаги эндометриоза). Накопление гемосидерина, мини-кровоотечения в эктопических очагах, а также локальное продуктивное воспаление являются причинами формирования и поддержания болевого синдрома, а скорость резорбции этих очагов зависит от макрофагальной активности, частоты и обильности кровоотечений в самих очагах НГЭ.

Глава 4. ПАРАМЕТРЫ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА И ОСОБЕННОСТИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ И СИНДРОМОМ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ

При оценке вегетативного статуса у пациенток выделенных групп проводилось исследование надсегментарных и сегментарных расстройств ВНС. Женщины с НГЭ III-IV ст. (по классификации R-AFS) для оценки параметров ВНС были разделены на 2 группы: I группа – пациентки с СХТБ (n=105), II группа – женщины без СХТБ (n=30).

При определении типов вегетативной реактивности с помощью глазосердечного рефлекса Данини-Ашнера было выявлено, что у больных в группе с СХТБ (I группа) наиболее часто встречался симпатикотонический тип реакции (у 40,9% женщин) в сравнении с аналогичным показателем у пациенток II группы (в 10% случаев). Также было доказано, что нормальный тип вегетативной реактивности значимо чаще встречался у женщин во II группе исследования (у 66,7% больных) в сравнении с данным показателем у пациенток I группы (у 32,4% обследуемых), при уровне значимости $p < 0,001$ (Рисунок 18).

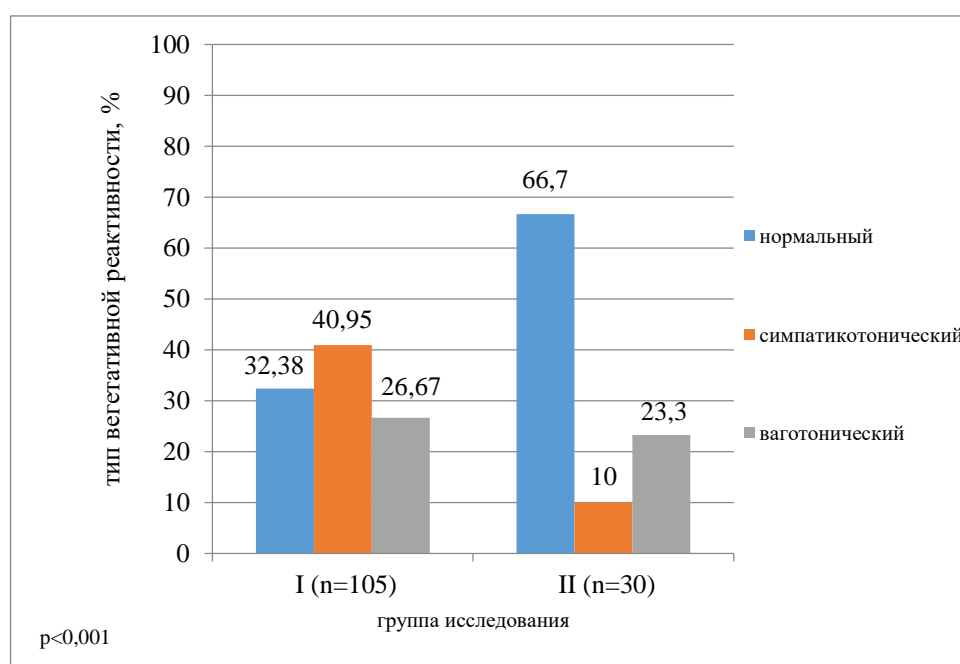


Рисунок 18 – Диаграмма, демонстрирующая типы вегетативной реактивности в группах исследования до лечения при оценке рефлекса Данини-Ашнера, %, $p < 0,001$

Статистически достоверных различий по типам вегетативной реактивности при оценке рефлекса Данини-Ашнера в подгруппах больных с СХТБ (IA, IB₁, IB₂, IB₃) до лечения выявлено не было ($p > 0,05$) (Таблица 13).

При исследовании вегетативной реактивности с помощью соляного рефлекса Тома-Ру было отмечено, что в группе больных с СХТБ (I группа) одинаково часто встречались симпатикотонический (в 37,1% случаев) и нормальный типы вегетативной реактивности (у 37,1% больных). У женщин во II группе преобладал нормальный тип вегетативной реактивности, что составило 70%, по сравнению с аналогичным показателем у пациенток I группы (наблюдался у 37,1% больных), при $p < 0,001$. Также у женщин в группе с СХТБ значимо чаще встречался ваготонический тип вегетативной реактивности (в 25,7% случаев), тогда как в группе пациенток без СХТБ он был выявлен лишь у 6,7% обследуемых ($p < 0,001$) (Рисунок 19).

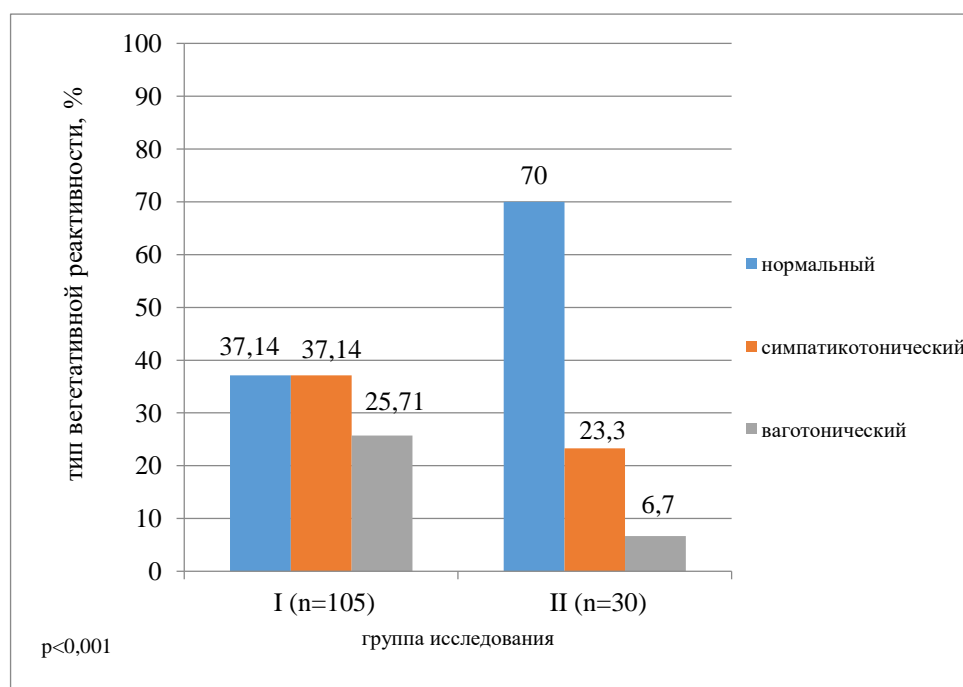


Рисунок 19 – Диаграмма, демонстрирующая типы вегетативной реактивности в группах исследования до лечения при оценке соляного рефлекса Тома-Ру, %, $p < 0,001$

Таблица 13 – Результаты оценки типов вегетативной реактивности при оценке глазосердечного рефлекса Данини-Ашнера у больных различных групп и подгрупп исследования до лечения

Группа	Глазосердечный рефлекс Данини-Ашнера, типы реакции, % (абс.)		
	нормальный	симпатикотонический	ваготонический
I (n=105)	32,4 (34)	40,9 (43)	26,7 (28)
IA (n=30)	30 (9)	36,7 (11)	33,3 (10)
IB ₁ (n=25)	32 (8)	44 (11)	24 (6)
IB ₂ (n=25)	32 (8)	48 (12)	20 (5)
IB ₃ (n=25)	36 (9)	36 (9)	28 (7)
II (n=30)	66,7 (20)	10 (3)	23,3 (7)
Статистический критерий: * - критерий Кохрена; ** - критерий Пирсона с поправкой Йейтса; *** - критерий Фишера.	$p=0,392$ в группах с СХТБ (*); $p<0,001$ при сравнении всех групп исследования (*).	$p=0,096$ - в группах с СХТБ (*); $p<0,001$ при сравнении всех групп исследования (*).	$p=0,112$ в группах с СХТБ (*); $p<0,001$ при сравнении всех групп исследования (*).
	$p^{IA-IB1}=0,894$ (**); $p^{IA-IB2}=0,894$ (**); $p^{IA-IB3}=0,895$ (**); $p^{IA-II}=0,0098$ (**); $p^{IB1-II}=0,022$ (**); $p^{IB2-II}=0,022$ (**); $p^{IB3-II}=0,046$ (**).	$p^{IA-IB1}=0,581$ (критерий Пирсона); $p^{IA-IB2}=0,396$ (критерий Пирсона); $p^{IA-IB3}=0,818$ (**); $p^{IA-II}=0,015$ (***); $p^{IB1-II}=0,0047$ (***); $p^{IB2-II}=0,002$ (***) ; $p^{IB3-II}=0,023$ (***) .	$p^{IA-IB1}=0,202$ (***) ; $p^{IA-IB2}=1,0$; $p^{IA-IB3}=1,0$; $p^{IA-II}=0,005$ (***) ; $p^{IB1-II}=0,121$ (***) ; $p^{IB2-II}=0,01$ (***) ; $p^{IB3-II}=0,01$ (***) .

Статистически достоверных различий по типам вегетативной реактивности при оценке соляного рефлекса Тома-Ру в подгруппах с СХТБ (IA, IB₁, IB₂, IB₃) до лечения выявлено не было ($p > 0,05$) (Таблица 14).

Таблица 14 – Результаты оценки типов вегетативной реактивности при проведении соляного рефлекса Тома-Ру у больных различных групп и подгрупп исследования до лечения

Группа	Соляный рефлекс Тома-Ру, типы реакции, % (абс.)		
	нормальный	симпатикотонический	ваготонический
I (n=105)	37,1 (39)	37,1 (39)	25,7 (27)
IA (n=30)	36,7 (11)	30 (9)	33,3 (10)
IB ₁ (n=25)	32 (8)	44 (11)	24 (6)
IB ₂ (n=25)	36 (9)	40 (10)	24 (6)
IB ₃ (n=25)	44 (11)	36 (9)	20 (5)
II (n=30)	70 (21)	23,3 (2)	6,7 (7)
Статистический критерий: * - критерий Кохрена; ** - критерий Пирсона с поправкой Йейтса; *** - критерий Фишера.	$p=0,061$ в группах с СХТБ (*); $p < 0,001$ при сравнении всех групп исследования (*).	$p=0,194$ в группах с СХТБ (*); $p < 0,001$ при сравнении всех групп исследования (*).	$p=0,061$ в группах с СХТБ (*); $p < 0,001$ при сравнении всех групп исследования (*).
	$p^{IA-IB1}=0,938$ (**); $p^{IA-IB2}=0,818$ (**); $p^{IA-IB3}=0,581$ (критерий Пирсона); $p^{IA-II}=0,0199$ (**); $p^{IB1-II}=0,0111$ (**); $p^{IB2-II}=0,025$ (**); $p^{IB3-II}=0,095$ (**).	$p^{IA-IB1}=0,428$ (**); $p^{IA-IB2}=0,623$ (**); $p^{IA-IB3}=0,854$ (**); $p^{IA-II}=0,021$ (***); $p^{IB1-II}=0,001$ (***); $p^{IB2-II}=0,004$ (***); $p^{IB3-II}=0,008$ (***)).	$p^{IA-IB1}=0,088$ (***); $p^{IA-IB2}=0,202$ (***); $p^{IA-IB3}=1,0$; $p^{IA-II}=0,005$ (***); $p^{IB1-II}=0,233$ (***); $p^{IB2-II}=0,121$ (***); $p^{IB3-II}=0,01$ (***)).

По результатам анкетирования (с помощью вегетативных анкет А. М. Вейна) было отмечено, что у женщин в группе с СХТБ (I группа) выявлено достоверно большее значение баллов вегетативной дисфункции (в среднем 35

балла) при сравнении с аналогичным показателем у пациенток II группы (в среднем 23 балла), при уровне значимости $p < 0,05$ (Таблица 15).

Обращает на себя внимание тот факт, что у женщин в I группе исследования частота синдрома вегетативной дисфункции оказалась достаточно высокой и встречалась у 95% больных, тогда как в группе пациенток без СХТБ (II группа) она наблюдалась у 53,3% женщин, $p < 0,001$ (Таблица 15).

Таблица 15 – Результаты исследования сегментарных расстройств у пациенток I и II групп до лечения: оценка синдрома вегетативной дисфункции

Группа	Выраженность синдрома вегетативной дисфункции по вегетативным анкетам А. М. Вейна	
	баллы Me (P^{25} ; P^{75})	встречаемость вегетативной дисфункции, % (абс.)
I (n=105)	35 (24;42,5)	95 (102)
II (n=30)	23 (21;25)	53,3 (16)
Статистический критерий	$p=0,0261$ (критерий Краскела-Уоллиса)	$p < 0,001$ (критерий Кохрена)

Достоверных различий по выраженности и частоте встречаемости вегетативной дисфункции в подгруппах больных с СХТБ (IA, IB₁, IB₂, IB₃) выявлено не было ($p > 0,05$) (Таблица 16).

Таблица 16 – Результаты исследования сегментарных расстройств у пациенток I и II групп до лечения: оценка синдрома вегетативной дисфункции

Группа	Выраженность синдрома вегетативной дисфункции по вегетативным анкетам А. М. Вейна	
	Баллы, Ме (P ²⁵ ; P ⁷⁵)	Встречаемость вегетативной дисфункции, % (абс.)
I (n=105)	35 (24;42,5)	95 (102)
IA (n=30)	33 (27;43)	100 (30)
IB ₁ (n=25)	40 (22;44)	92 (23)
IB ₂ (n=25)	38 (24;48)	100 (25)
IB ₃ (n=25)	28,5 (24;35)	96 (24)
II (n=30)	23 (21;25)	53,3 (16)
Статистический критерий: * - критерий Краскела-Уоллиса; ** - критерий Кохрена; *** - критерий Манна-Уитни.	p=0,425 в группах с СХТБ (*); p=0,0261 при сравнении всех групп исследования (*).	p=0,194 в группах с СХТБ (**); p<0,001 при сравнении всех групп исследования (**).
	p ^{IA-IB1} =0,05; p ^{IA-IB2} =0,05; p ^{IA-IB3} =0,05; p ^{IA-II} =0,05; p ^{IB1-II} =0,05; p ^{IB2-II} =0,05; p ^{IB3-II} =0,05 (***).	p ^{IA-IB2} =1,0; p ^{IA-IB1} =0,202; p ^{IA-IB3} =0,455; p ^{IA-II} <0,001; p ^{IB1-II} =0,001; p ^{IB2-II} <0,001; p ^{IB3-II} <0,001 (критерий Фишера).

При оценке эмоционально-личностных особенностей с использованием теста Спилберга было отмечено, что у женщин в I группе значение реактивной тревожности (в среднем 49,5 баллов) значительно превосходило аналогичный показатель у больных II группы (в среднем 29 баллов), при уровне значимости $p<0,001$. При анализе типов реактивной тревожности у пациенток в группе с СХТБ в 99% случаев был выявлен высокий тип тревожности, тогда как во II группе он не диагностировался (Таблица 17).

Таблица 17 – Результаты исследования эмоционально-личностных особенностей у пациенток I и II групп по критерию реактивной тревожности до лечения

Группа	Реактивная тревожность			
	Баллы, Me (P ²⁵ ; P ⁷⁵)	Уровень, % (абс.)		
		низкий	умеренный	высокий
I (n=105)	49,5 (48;50)	0	1 (1)	99 (104)
II (n=30)	29 (26;32)	53,3 (16)	46,7 (14)	0
Статистический критерий: * - критерий Краскела-Уоллиса; ** - критерий Кохрена.	p<0,001 (*)	p<0,001 (**)	p<0,001 (**)	p<0,001 (**)

У женщин во II группе наиболее часто встречался низкий (в 53,3% случаев) и умеренный (у 46,7% больных) типы реактивной тревожности (Рисунок 20).

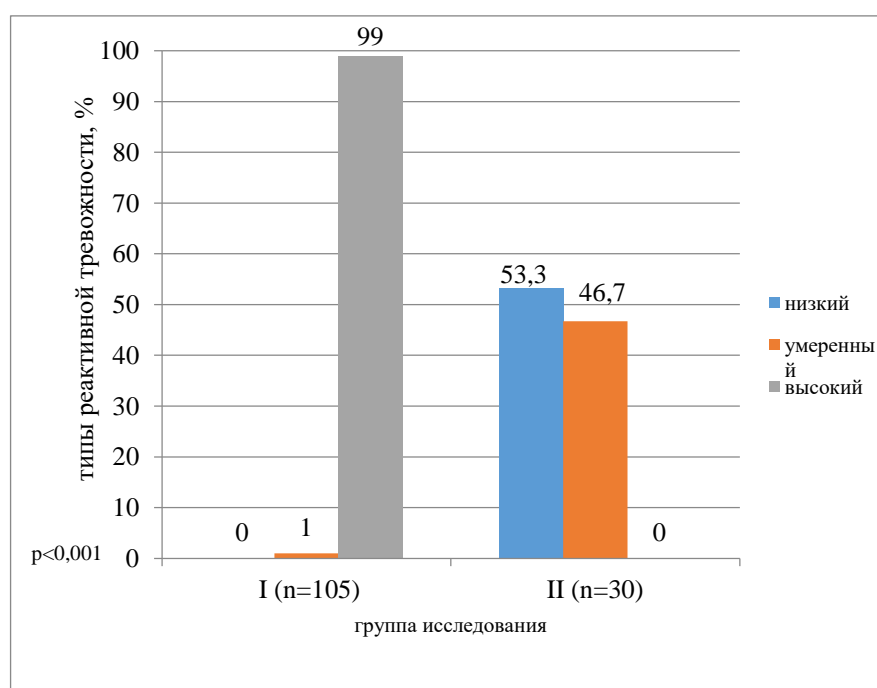


Рисунок 20 – Диаграмма, демонстрирующая типы уровней реактивной тревожности в исследуемых группах до лечения, %, $p<0,001$

По уровню и типам реактивной тревожности пациентки в подгруппах с СХТБ (IA, IB₁, IB₂, IB₃) до лечения были сопоставимы ($p > 0,05$) (Таблица 18).

Таблица 18 – Результаты исследования эмоционально-личностных особенностей у пациенток I и II групп по критерию реактивной тревожности до лечения

Группа	Реактивная тревожность			
	баллы Me (P ²⁵ ; P ⁷⁵)	уровень, % (абс.)		
		низкий	умеренный	высокий
I (n=105)	49,5 (48;50)	0	1 (1)	99 (104)
IA (n=30)	48 (48;50)	0	0	100 (30)
IB ₁ (n=25)	48 (47;50)	0	4 (1)	96 (24)
IB ₂ (n=25)	49 (48;50)	0	0	100 (25)
IB ₃ (n=25)	49 (48;50)	0	0	100 (25)
II (n=30)	29 (26;32)	53,3 (16)	46,7 (14)	0
Статистический критерий: * - критерий Краскела-Уоллиса; ** - критерий Манна-Уитни *** - критерий Фишера.	p<0,001 при сравнении всех групп (*); p=1,0 в группах с СХТБ (*).	p<0,001 (критерий Кохрена) при сравнении всех групп.	p<0,001 (критерий Кохрена) при сравнении всех групп; p=0,572 - (критерий Кохрена) в группах с СХТБ.	p<0,001 (критерий Кохрена) при сравнении всех групп; p=0,392 (критерий Кохрена) в группах с СХТБ.
	p ^{IA-IB1} <0,05; p ^{IA-IB2} <0,05; p ^{IA-IB3} <0,05; p ^{IA-II} <0,05; p ^{IB1-II} <0,05; p ^{IB2-II} <0,05; p ^{IB3-II} <0,05 (**).	p ^{IA-II} <0,001; p ^{IB1-II} =0,001; p ^{IB2-II} <0,001; p ^{IB3-II} <0,001 (***)	p ^{IA-II} <0,001; p ^{IB1-II} =0,001; p ^{IB2-II} <0,001; p ^{IB3-II} <0,001 (***)	p ^{IA-II} <0,001; p ^{IB1-II} =0,001; p ^{IB2-II} <0,001; p ^{IB3-II} <0,001 (***)

При оценке эмоционально-личностных особенностей с использованием теста Спилбергера было отмечено, что у женщин в I группе уровень личностной тревожности (в среднем 51 балл) был значимо выше аналогичного показателя у пациенток II группы (в среднем 30,5 баллов), при $p < 0,001$ (Таблица 19).

Таблица 19 – Результаты исследования эмоционально-личностных особенностей у пациенток I и II групп по критерию личностной тревожности до лечения

Группа	Личностная тревожность			
	баллы Me (P ²⁵ ; P ⁷⁵)	уровень, % (абс.)		
		низкий	умеренный	высокий
I (n=105)	51 (50;53)	0 (0)	0 (0)	100 (105)
II (n=30)	30,5 (26;32)	43,3 (13)	56,7 (17)	0
Статистически й критерий	$p < 0,001$ (критерий Краскела-Уоллиса)	$p < 0,001$ (критерий Кохрена)	$p < 0,001$ (критерий Кохрена)	$p < 0,001$ (критерий Кохрена)

При анализе типов личностной тревожности у больных в группе с СХТБ доминировал высокий тип тревожности (встречался в 100% случаев), тогда как у женщин во II группе наиболее часто был отмечен умеренный (в 56,7%) и низкий типы (у 43,3% больных) личностной тревожности, при уровне значимости $p < 0,001$ (Таблица 20 и Рисунок 21).

По уровню и типам личностной тревожности больных в подгруппах с СХТБ (IA, IB₁, IB₂, IB₃) были сопоставимы ($p > 0,05$) (Таблица 20).

Таблица 20 – Результаты исследования эмоционально-личностных особенностей по критерию личностной тревожности у пациенток I и II групп до лечения

Группа	Личностная тревожность			
	баллы Me (P ²⁵ ; P ⁷⁵)	уровень, % (абс.)		
		низкий	умеренный	высокий
I (n=105)	51 (50;53)	0	0	100 (105)
IA (n=30)	52 (50;53)	0	0	100 (30)
IB ₁ (n=25)	51 (49;54)	0	0	100 (25)
IB ₂ (n=25)	51 (50;52)	0	0	100 (25)
IB ₃ (n=25)	51 (50;52)	0	0	100 (25)
II (n=30)	30,5 (26;32)	43,3 (13)	56,7 (17)	0
Статистический критерий: * - критерий Краскела-Уоллиса; ** - критерий Манна-Уитни; *** - критерий Фишера.	p=1,0 в группах с СХТБ (*); p<0,001 при сравнении всех групп (*).	p<0,001 (критерий Кохрена) при сравнении всех групп.	p<0,001 (критерий Кохрена) при сравнении всех групп.	p<0,001 (критерий Кохрена) при сравнении всех групп.
	p ^{IA-IB1} <0,05; p ^{IA-IB2} <0,05; p ^{IA-IB3} <0,05; p ^{IA-II} <0,05; p ^{IB1-II} <0,05; p ^{IB2-II} <0,05; p ^{IB3-II} <0,05 (**).	p ^{IA-II} <0,001; p ^{IB1-II} =0,001; p ^{IB2-II} <0,001; p ^{IB3-II} <0,001 (***).	p ^{IA-II} <0,001; p ^{IB1-II} =0,001; p ^{IB2-II} <0,001; p ^{IB3-II} <0,001 (***).	p ^{IA-II} <0,001; p ^{IB1-II} =0,001; p ^{IB2-II} <0,001; p ^{IB3-II} <0,001 (***).

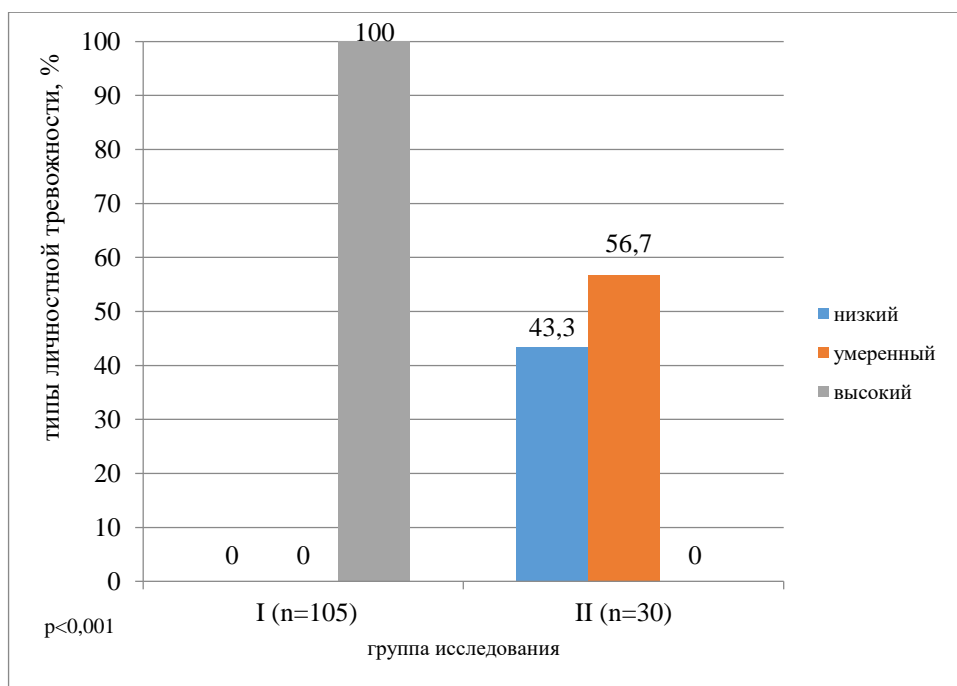


Рисунок 21 – Диаграмма, демонстрирующая типы уровней личностной тревожности в группах исследования до лечения, %, $p < 0,001$

Средние показатели выраженности болевого синдрома по ВАШ представлены в таблице 21. Достоверных различий среди женщин подгрупп с СХТБ по данному параметру выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 21 – Средние показатели выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале в подгруппах женщин с СХТБ до лечения

Группа	Выраженность боли, баллы Me (P ²⁵ ; P ⁷⁵)	Статистический критерий Краскела-Уоллиса
I (n=105)	9 (8;10)	p=0,121
IA (n=30)	9 (8;9)	
IB ₁ (n=25)	9 (8;9)	
IB ₂ (n=25)	9 (8;10)	
IB ₃ (n=25)	10 (9;10)	

При исследовании болевого синдрома с использованием опросника Мак-Гилла наиболее высокие индексы числа выбранных дескрипторов были отмечены в подгруппе IB₂ – 10 (9;12) и в подгруппе IB₃ – 12 (7;15). Наиболее высокий

ранговый индекс боли был выявлен в подгруппе IB₂, что составило 24 (15;25), и в подгруппе IB₃ – 23 (15;31). Однако достоверных различий по данному параметру у женщин в подгруппах с СХТБ выявлено не было ($p>0,05$) (Таблица 22).

Таблица 22 – Средние показатели степени выраженности болевого синдрома при оценке по опроснику Мак-Гилла в подгруппах больных с СХТБ до лечения

Параметр, Me (P ²⁵ ; P ⁷⁵)	I n=105	IA n=30	IB ₁ n=25	IB ₂ n=25	IB ₃ n=25	Статистический критерий Краскела- Уоллиса
Индекс числа выбранных дескрипторов	9 (8;12)	9 (9;10)	9 (7;10)	10 (9;12)	12 (7;15)	p=0,441
Ранговый индекс боли	16,5 (15;25)	16 (14;18)	14 (12;21)	24 (15;25)	23 (15;31)	p=0,484

Таким образом, при проведении комплексной оценки состояния ВНС было выявлено, что у женщин в группе с СХТБ (I группа) значимо чаще в сравнении с пациентками II группы (с НГЭ без СХТБ) выявлялся симпатикотонический тип вегетативной реактивности (по результатам пробы Данини-Ашнера в 40,9% и соляного рефлекса Тома-Ру в 37,1% случаев), тогда как пациентки во II группе значимо чаще имели нормальный тип вегетативной реактивности с частотой встречаемости в 66,7% – при проведении рефлекса Данини-Ашнера, и в 70% – при оценке соляного рефлекса Тома-Ру ($p<0,05$).

Следует отметить, что практически у всех больных в группе с НГЭ и СХТБ был выявлен синдром вегетативной дисфункции с высоким значением баллов (в среднем 35 баллов) при 95%-й частоте встречаемости, тогда как в группе женщин без СХТБ (II группа) он был диагностирован в 53,3% случаев (при $p<0,05$). Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что у большинства пациенток с НГЭ (преимущественно в сочетании с СХТБ) имеется синдром

вегетативной дисфункции с высоким значением баллов, что является характерной особенностью ВНС у женщин с НГЭ.

При исследовании эмоционально-личностных особенностей было отмечено, что у больных в группе с НГЭ и СХТБ преобладал высокий уровень личностной (51 балл при 100%-й частоте встречаемости) и реактивной тревожности (49,5 баллов при 99%-й частоте встречаемости), а у женщин во II группе – низкий уровень и реактивной, и личностной тревожности, при $p < 0,001$.

При изучении болевого синдрома пациентки отметили лидирующее значение данной жалобы в своем состоянии: уровень боли при оценке по ВАШ составил 9 (8;10) баллов, при оценке по опроснику Мак-Гилла: индекс числа выбранных дескрипторов – 9 (8;12), а ранговый индекс боли – 16,5 (15;25).

Таким образом, проведенное изучение особенностей вегетативного статуса у пациенток с НГЭ и СХТБ выявило наличие у них измененных параметров ВНС, что отчасти может объяснять неполноценное и недолговременное купирование болевого синдрома при использовании только патогенетического лечения таких больных, а также причину хронизации и автоматизации болевого синдрома.

Очевидно, что для решения вопроса о купировании СХТБ у женщин с НГЭ необходимо воздействовать на параметры вегетативного гомеостаза. Таким образом, существует потребность в разработке комплексной терапии хронического болевого синдрома, основанной на нормализации показателей ВНС. Данные схемы лечения должны быть направлены не только на размыкание порочного болевого импульса, циркулирующего в ЦНС, но и на повышение адаптивных возможностей организма и на улучшение психоэмоционального состояния.

Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ У ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

При оценке динамики болевого синдрома у женщин исследуемых групп до лечения и через 3 и 6 месяцев от начала терапии было отмечено достоверное уменьшение баллов по ВАШ ($p < 0,001$). Причем, статистически достоверно данный параметр снижался у женщин в подгруппах IB₂ и IB₃ в сравнении с пациентками IA группы и подгруппы IB₁, $p < 0,001$. Однако более выраженное уменьшение боли выявлено у пациенток в подгруппе IB₃: с 10 (9;10) баллов до 4 (4;5) баллов, что составило 60% от первоначального уровня, и в подгруппе IB₂: с 9 (8;10) баллов до 5 (5;6) баллов, что составило 55,6% (Таблица 23).

Таблица 23 – Уровень баллов ВАШ в динамике проводимой терапии, баллы

группа	До лечения, Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) (1)	Через 3 мес., Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) (2)	Через 6 мес., Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) (3)	Процент снижения Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) баллов через 6 мес., %	Критерий Вилкоксона ($p < 0,05$)	Критерий Манна-Уитни ($p < 0,05$)
IA (n=30)	9 (8;9)	7 (6;7)	6 (5;6)	33,3 (снижение на 3 балла)	$p^{1-2} < 0,001$; $p^{1-3} < 0,001$; $p^{2-3} < 0,001$.	$p^{IB1/IB2 (3 \text{ мес.})} = 0,435$; $p^{IB1/IB2 (6 \text{ мес.})} < 0,001$; $p^{IB1/IB3 (3 \text{ мес.})} < 0,001$;
IB ₁ (n=25)	9 (8;9)	7 (7;8)	6 (6;7)	33,3 (снижение на 3 балла)	$p^{1-2} < 0,001$; $p^{1-3} < 0,001$; $p^{2-3} < 0,001$.	$p^{IB1/IB3 (6 \text{ мес.})} < 0,001$; $p^{IB2/IB3 (3 \text{ мес.})} < 0,001$; $p^{IB2/IB3 (6 \text{ мес.})} < 0,001$;
IB ₂ (n=25)	9 (8;10)	7 (7;8)	5(5;6)	55,6 (снижение на 4 балла)	$p^{1-2} < 0,001$; $p^{1-3} < 0,001$; $p^{2-3} < 0,001$.	$p^{IB1/IA (3 \text{ мес.})} = 0,063$; $p^{IB1/IA (6 \text{ мес.})} = 0,097$; $p^{IB2/IA (3 \text{ мес.})} = 0,013$;
IB ₃ (n=25)	10 (9;10)	6 (6;7)	4 (4;5)	60 (снижение на 6 баллов)	$p^{1-2} < 0,001$; $p^{1-3} < 0,001$; $p^{2-3} < 0,001$.	$p^{IB2/IA (6 \text{ мес.})} = 0,004$; $p^{IB3/IA (3 \text{ мес.})} = 0,051$; $p^{IB3/IA (6 \text{ мес.})} < 0,001$.

При оценке уровня болевого синдрома с использованием опросника Мак-Гилла до лечения и через 3 и 6 месяцев от его начала во всех группах исследования было выявлено статистически достоверное снижение индекса числа выбранных дескрипторов ($p < 0,001$), однако наибольшее снижение данного параметра было зарегистрировано у женщин в подгруппе IV_3 , что составило 75% от первоначального значения до лечения (Таблица 24).

При оценке уровня болевого синдрома с использованием болевого опросника Мак-Гилла у пациенток во всех группах исследования до лечения и через 3 и 6 месяцев от его начала было статистически достоверное снижение рангового индекса боли ($p < 0,001$), причем наибольшее уменьшение данного параметра было выявлено у больных в подгруппе IV_3 , что составило 47,8% от первоначального значения до лечения (Таблица 25).

При оценке типов вегетативной реактивности у женщин выделенных групп с использованием глазосердечного рефлекса Данини-Ашнера и соляного рефлекса Тома-Ру до лечения и после него статистически значимых изменений выявлено не было ($p > 0,05$) (Таблица 26). Вероятно, это объясняется тем, что типы вегетативной реактивности являются статическими параметрами вегетативного гомеостаза, повлиять на изменение которые крайне сложно.

При сравнении уровня баллов вегетативной дисфункции до лечения и через 3 и 6 месяцев от начала терапии у женщин в подгруппах IV_2 и IV_3 были выявлены достоверные различия в виде динамики снижения данного параметра в сравнении с IA группой и подгруппой IV_1 , при $p < 0,05$. Причем, наиболее значимое снижение баллов обнаружено у женщин в подгруппе IV_3 , что составило 35% (Рисунок 22 и Таблица 27).

Таблица 24 – Результаты динамики снижения болевого синдрома при оценке по опроснику Мак-Гилла в группах в подгруппах исследования: индекс числа выбранных дескрипторов

Группа	До лечения, баллы Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) (1)	Через 3 мес., баллы Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) (2)	Через 6 мес., баллы Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) (3)	Процент снижения Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) боли через 6 месяцев, %	Критерий Вилкоксона (p<0,05)	Критерий Манна-Уитни (p<0,05)
IA (n=30)	9 (9;10)	7 (7;8)	5 (5;6)	44,4 (снижение на 4 балла)	p ¹⁻² <0,001; p ¹⁻³ <0,001; p ²⁻³ <0,001.	p ^{IB1/IB2 (через 3 мес.)} =0,15; p ^{IB1/IB2 (через 6 мес.)} =0,125; p ^{IB1/IB3 (через 3 мес.)} <0,001;
IB ₁ (n=25)	9 (7;10)	5 (4;7)	4 (3;5)	55,5 (снижение на 5 баллов)	p ¹⁻² <0,001; p ¹⁻³ <0,001; p ²⁻³ <0,001.	p ^{IB1/IB3 (через 6 мес.)} =0,005; p ^{IB2/IB3 (через 3 мес.)} =0,484; p ^{IB2/IB3 (через 6 мес.)} =0,202;
IB ₂ (n=25)	10 (9;12)	6,5 (4;9)	5 (3;7)	50 (снижение на 5 баллов)	p ¹⁻² <0,001; p ¹⁻³ <0,001; p ²⁻³ <0,001.	p ^{IB1/IA (через 3 мес.)} <0,001; p ^{IB1/IA (через 6 мес.)} =0,012; p ^{IB2/IA (через 3 мес.)} <0,001;
IB ₃ (n=25)	12 (7;15)	5 (5;6)	3 (3;4)	75 (снижение на 9 баллов)	p ¹⁻² <0,001; p ¹⁻³ <0,001; p ²⁻³ <0,001.	p ^{IB2/IA (через 6 мес.)} =0,724; p ^{IB3/IA (через 3 мес.)} <0,001; p ^{IB3/IA (через 6 мес.)} <0,001.

Таблица 25 – Результаты динамики снижения болевого синдрома при оценке по опроснику Мак-Гилла в группах и подгруппах исследования: ранговый индекс боли

Группа	До лечения, баллы Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) (1)	Через 3 месяца, баллы Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) (2)	Через 6 месяцев, баллы Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) (3)	Процент снижения Me (P ²⁵ ; P ⁷⁵) боли через 6 месяцев, %	Критерий Вилкоксона (p<0,05)	Критерий Манна-Уитни (p<0,05)
IA (n=30)	16 (14;18)	11,5 (11;14)	10 (9;12)	37,5 (снижение на 6 баллов)	p ¹⁻² <0,001; p ¹⁻³ <0,001; p ²⁻³ <0,001.	p ^{IB1/IB2 (через 3 мес.)} =0,013; p ^{IB1/IB2 (через 6 мес.)} =0,041; p ^{IB1/IB3 (через 3 мес.)} =0,196;
IB ₁ (n=25)	14 (12;21)	12,5 (11;15)	11,5 (10;14)	17,9 (снижение на 2,5 баллов)	p ¹⁻² <0,001; p ¹⁻³ <0,001; p ²⁻³ <0,001.	p ^{IB1/IB3 (через 6 мес.)} =0,727; p ^{IB2/IB3 (через 3 мес.)} =0,364; p ^{IB2/IB3 (через 6 мес.)} =0,143;
IB ₂ (n=25)	24 (15;25)	20 (14;22)	15 (12;17)	37,5 (снижение на 9 баллов)	p ¹⁻² <0,001; p ¹⁻³ <0,001; p ²⁻³ <0,001.	p ^{IB1/IA (через 3 мес.)} =0,386; p ^{IB1/IA (через 6 мес.)} =0,026; p ^{IB2/IA (через 3 мес.)} p<0,001;
IB ₃ (n=25)	23 (15;31)	16,5 (11;21)	12 (9;16)	47,8 (снижение на 11 баллов)	p ¹⁻² <0,001; p ¹⁻³ <0,001; p ²⁻³ <0,001.	p ^{IB2/IA (через 6 мес.)} p<0,001; p ^{IB3/IA (через 3 мес.)} =0,034; p ^{IB3/IA (через 6 мес.)} =0,027.

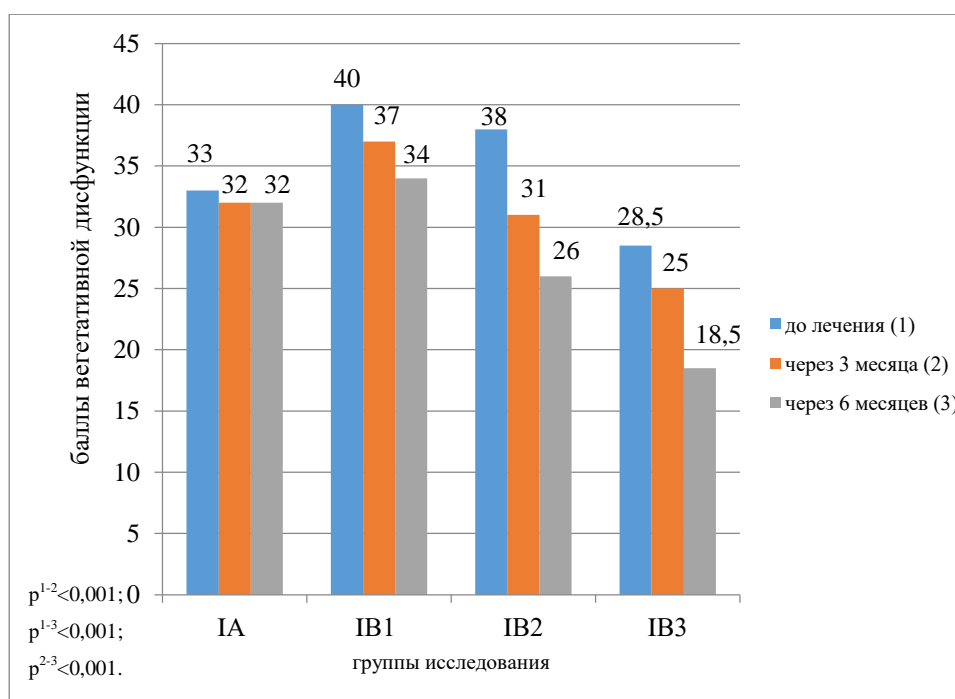


Рисунок 22 – Диаграмма, демонстрирующая динамику синдрома вегетативной дисфункции по вегетативным анкетам А. М. Вейна в группах исследования до лечения, через 3 и 6 месяцев от начала терапии, баллы, $p < 0,001$

При оценке эмоционально-личностных особенностей (по критерию «реактивная тревожность») во всех группах исследования было отмечено статистически достоверное снижение данного параметра в динамике проводимого лечения ($p < 0,001$). Следует отметить, что более значимое уменьшение баллов реактивной тревожности зарегистрировано через 6 месяцев от начала терапии в подгруппе IB₃, что составило 29,6% от первоначального значения (Рисунок 23).

Таблица 27 – Результаты изменения параметров синдрома вегетативной дисфункции по вегетативным анкетам А. М. Вейна в группах и подгруппах исследования в динамике проводимой терапии

Группа	Уровень вегетативной дисфункции до лечения, баллы Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) (1)	Уровень вегетативной дисфункции через 3 мес., баллы Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) (2)	Уровень вегетативной дисфункции через 6 мес., баллы Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) (3)	Процент снижения уровня вегетативной дисфункции, %	Критерий Вилкоксона (p<0,05)	Критерий Манна-Уитни (p<0,05)
IA (n=30)	33 (27;43)	32 (30;36)	32 (30;37)	3 (снижение на 1 балл)	p ¹⁻² =0,647; p ¹⁻³ =0,67; p ²⁻³ =0,4.	p ^{IB1/IB2 (через 3 мес.)} =0,623; p ^{IB1/IB2 (через 6 мес.)} =0,073; p ^{IB1/IB3 (через 3 мес.)} =0,046;
IB ₁ (n=25)	40 (22;44)	37 (20;42)	34 (20;40)	15 (снижение на 6 баллов)	p ¹⁻² <0,001; p ¹⁻³ <0,001; p ²⁻³ <0,001.	p ^{IB1/IB3 (через 6 мес.)} =0,006; p ^{IB2/IB3 (через 3 мес.)} =0,075; p ^{IB2/IB3 (через 6 мес.)} =0,017;
IB ₂ (n=25)	38 (24;48)	31 (22;40)	26 (20;31)	31,6 (снижение на 12 баллов)	p ¹⁻² <0,001; p ¹⁻³ <0,001; p ²⁻³ <0,001.	p ^{IB1/IA (через 3 мес.)} =0,849; p ^{IB1/IA (через 6 мес.)} =0,739; p ^{IB2/IA (через 3 мес.)} =0,418;
IB ₃ (n=25)	28,5 (24;35)	25 (18;32)	18,5 (14;24)	35 (снижение на 10 баллов)	p ¹⁻² <0,001; p ¹⁻³ <0,001; p ²⁻³ <0,001.	p ^{IB2/IA (через 6 мес.)} =0,004; p ^{IB3/IA (через 3 мес.)} =0,005; p ^{IB3/IA (через 6 мес.)} <0,001.

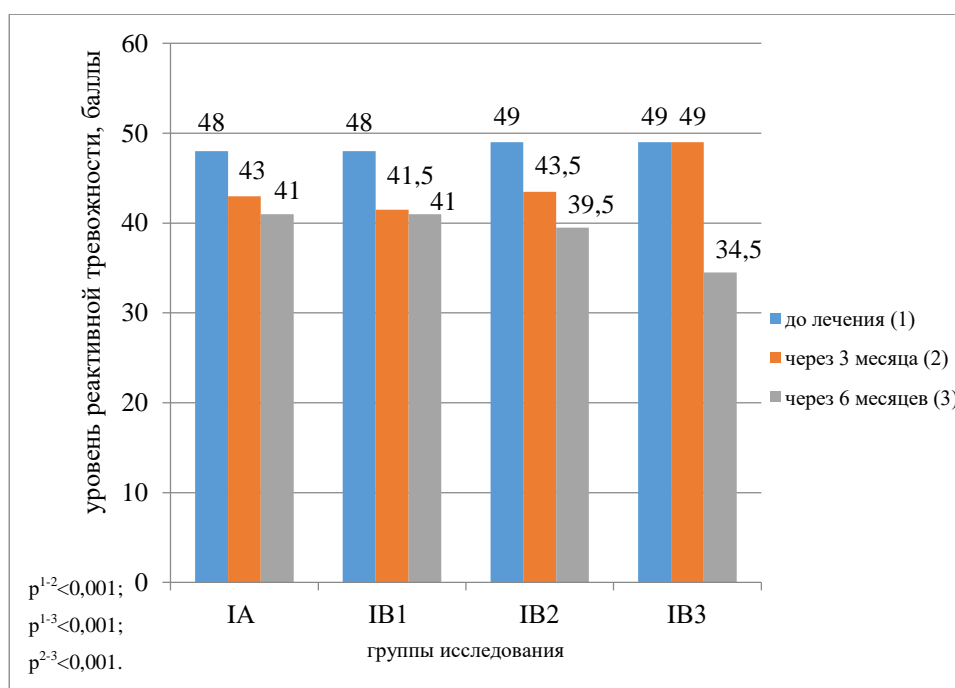


Рисунок 23 – Диаграмма, демонстрирующая динамику снижения уровня реактивной тревожности в группах исследования в динамике проводимой терапии (до лечения, через 3 и 6 месяцев от начала лечения), баллы, $p < 0,001$

При изучении уровня реактивной тревожности до лечения и через 3 и 6 месяцев от начала терапии было выявлено достоверное снижение этого показателя у женщин в подгруппе IB₃ (на 29,6%) при сравнении с пациентками группы IA и подгрупп IB₁ и IB₂, при $p < 0,05$ (Таблица 28).

При исследовании типов реактивной тревожности у пациенток подгруппы IB₃ через 6 месяцев от начала терапии было отмечено преобладание низкого (у 56% больных) и умеренного (в 44% случаев) уровней тревожности в сравнении с аналогичными показателями у женщин в других группах, при уровне значимости $p < 0,001$ (Рисунки 24-27 и Таблица 28).

Таблица 28 – Уровень реактивной тревожности в группах и подгруппах исследования в динамике проводимой терапии

Группа	Реактивная тревожность до лечения (1)				Реактивная тревожность через 3 месяца (2)				Реактивная тревожность через 6 месяцев (3)				Критерий Вилкоксона (p<0,05)	Критерий Манна-Уитни (p<0,05)
	Уровень тревожности, баллы				Уровень тревожности, баллы				Уровень тревожности, баллы					
	Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵)	н.%	ум.%	в.%	Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵)	н.%	ум.%	в.%	Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵)	н.%	ум.%	в.%		
IA n=30	48 (48;50)	0	0	100	43 (38;49)	0	60	40	41 (36;47), снижение на 14,6%	26	50	23	p ¹⁻² =0,001; p ¹⁻³ <0,001; p ²⁻³ <0,001.	p ^{IB1/IB2 (через 3 мес.)} =0,589; p ^{IB1/IB2 (через 6 мес.)} =0,557; p ^{IB1/IB3 (через 3 мес.)} =0,075;
IB ₁ n=25	48 (47;50)	0	4	96	41,5 (35;47)	16	60	24	41 (30;45), снижение на 14,6%	28	56	16	p ¹⁻² =0,001; p ¹⁻³ <0,001; p ²⁻³ <0,001.	p ^{IB1/IB3 (через 6 мес.)} =0,039; p ^{IB2/IB3 (через 3 мес.)} =0,04; p ^{IB2/IB3 (через 6 мес.)} =0,106;
IB ₂ n=25	49 (48;50)	0	0	100	43,5 (33;48)	20	52	28	39,5 (28;45), снижение на 19,4%	40	32	28	p ¹⁻² =0,009; p ¹⁻³ <0,001; p ²⁻³ <0,001.	p ^{IB1/IA (через 3 мес.)} =0,281; p ^{IB1/IA (через 6 мес.)} =0,475; p ^{IB2/IA (через 3 мес.)} =0,466;
IB ₃ n=25	49 (48;50)	0	0	100	38,5 (33;40)	44	52	4	34,5 (31;37), снижение на 29,6%	56	44	0	p ¹⁻² <0,001; p ¹⁻³ <0,001; p ²⁻³ <0,001;	p ^{IB2/IA (через 6 мес.)} =0,31; p ^{IB3/IA (через 3 мес.)} =0,003; p ^{IB3/IA (через 6 мес.)} =0,001.

Примечание:

н. - низкий уровень, ум. - умеренный уровень, в. – высокий уровень.

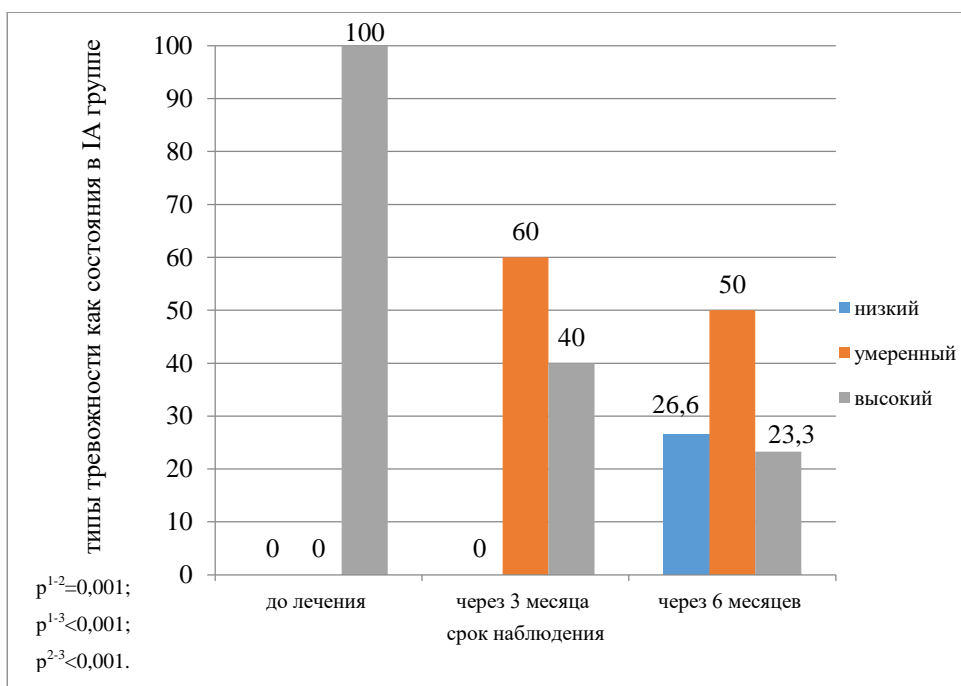


Рисунок 24 – Диаграмма, демонстрирующая изменение типов реактивной тревожности в IA группе исследования в динамике проводимой терапии (до лечения, через 3 и 6 месяцев от начала лечения), %, $p<0,001$

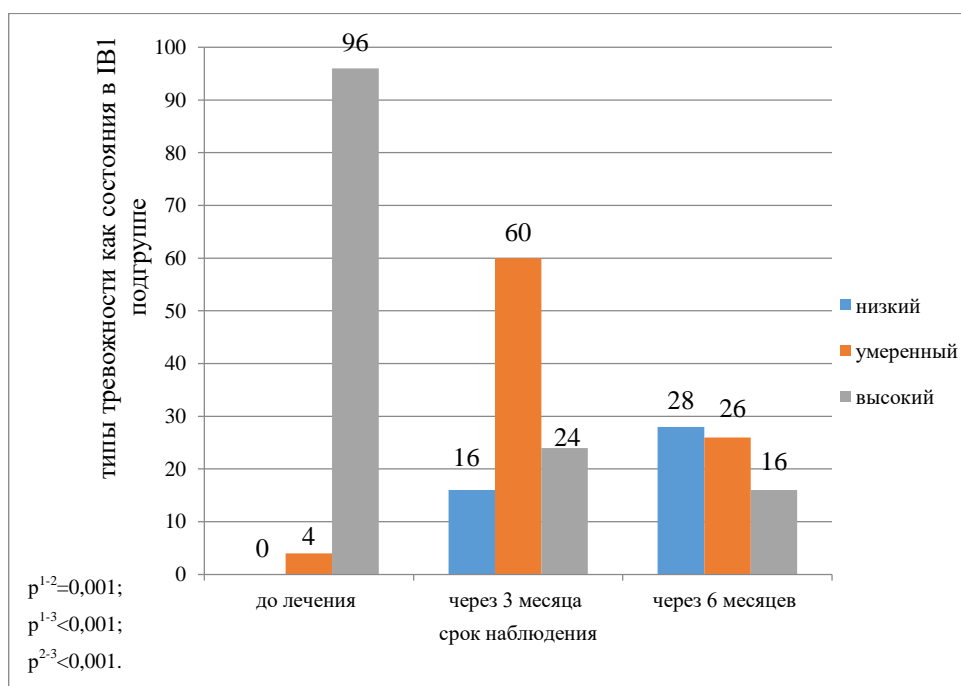


Рисунок 25 – Диаграмма, демонстрирующая изменение типов реактивной тревожности в IB₁ группе исследования в динамике проводимой терапии (до лечения, через 3 и 6 месяцев от начала лечения), %, $p<0,001$

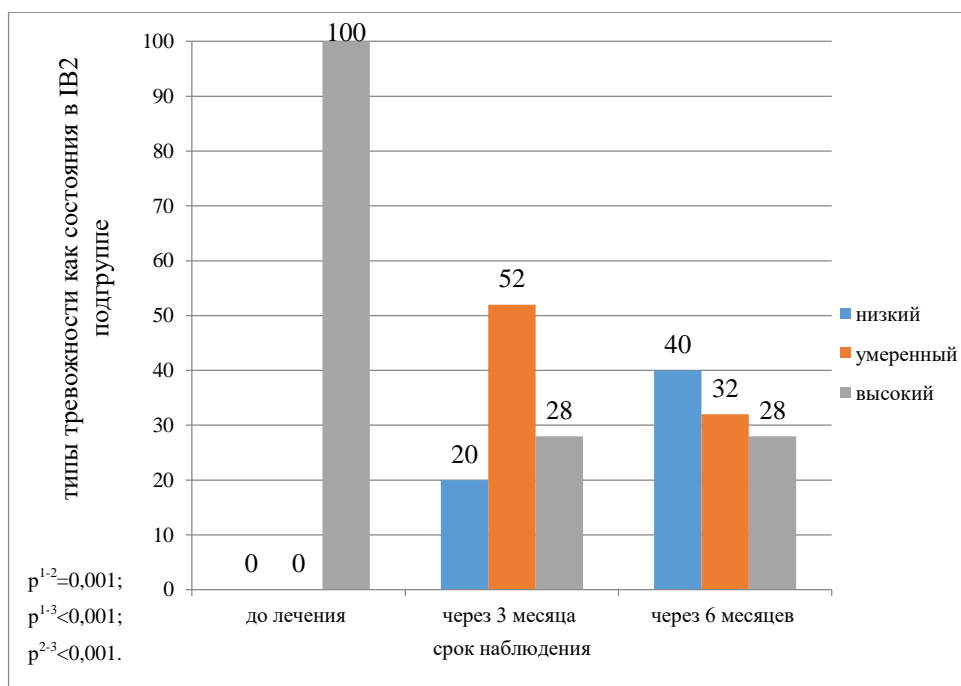


Рисунок 26 – Диаграмма, демонстрирующая изменение типов реактивной тревожности в IB₂ группе исследования в динамике проводимой терапии (до лечения, через 3 и 6 месяцев от начала лечения), %, $p<0,001$

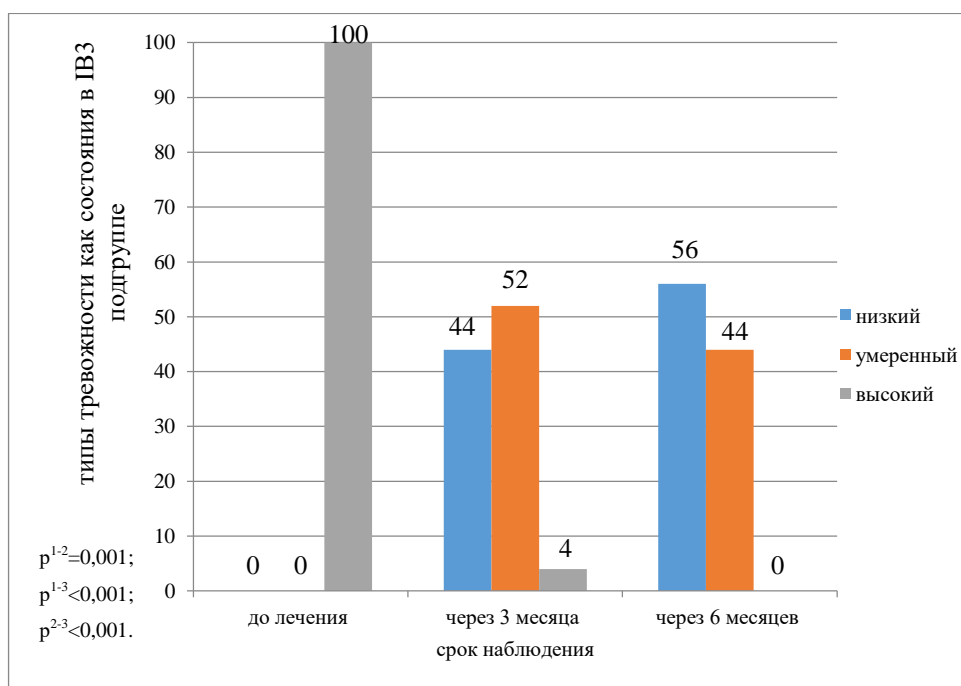


Рисунок 27 – Диаграмма, демонстрирующая изменение типов реактивной тревожности в IB₃ группе исследования в динамике проводимой терапии (до лечения, через 3 и 6 месяцев от начала лечения), %, $p<0,001$

При оценке эмоционально-личностных особенностей (по критерию «личностная тревожность») во всех группах исследования было выявлено достоверное снижение данного параметра в динамике лечения ($p < 0,05$) (Таблица 29). Причем, в подгруппе IV_3 было отмечено более значимое снижение уровня личностной тревожности: до лечения – 51 (50;52) балл, через 6 месяцев от начала лечения – 43 (41;44) балла, что составило 15,7%, при $p < 0,001$. Кроме того, в этой же подгруппе через 6 месяцев от начала терапии выявлено достоверно меньшее количество пациенток с высоким уровнем тревожности – 12% (3/25), при $p < 0,05$ (Рисунок 28).

Кроме этого, через 3 и 6 месяцев от начала лечения было выявлено значимое снижение личностной тревожности в подгруппах IV_2 и IV_3 в сравнении аналогичным показателем у женщин в группе IA и подгруппе IV_1 , при $p < 0,05$ (Таблица 29).

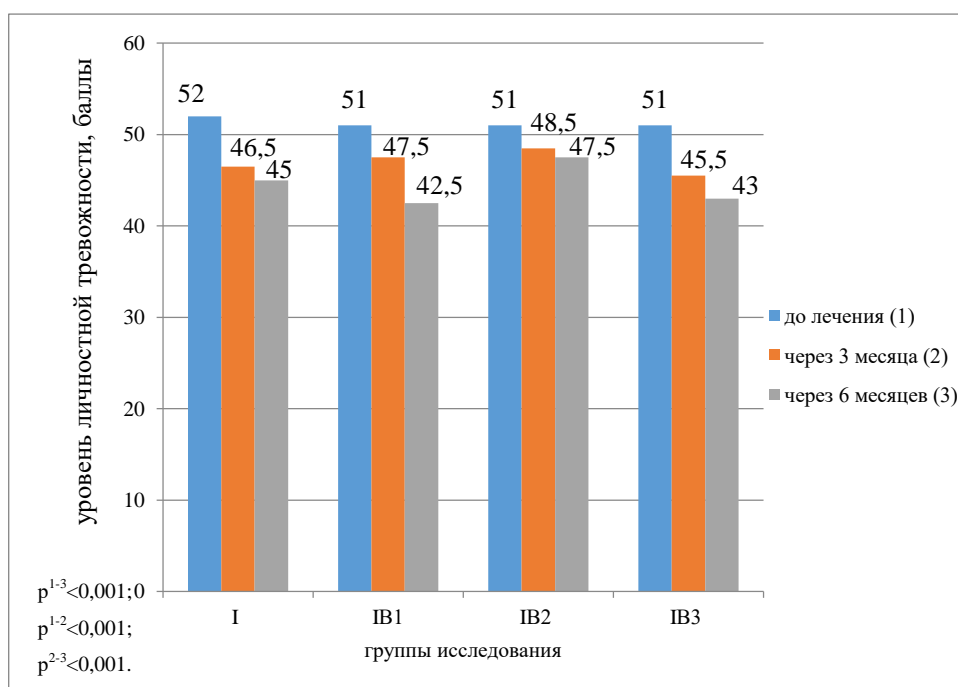


Рисунок 28 – Диаграмма, демонстрирующая динамику уровня личностной тревожности в группах исследования в динамике проводимой терапии (до лечения, через 3 и 6 месяцев от начала терапии), баллы, $p < 0,05$

Таблица 29 – Уровень личностной тревожности в группах и подгруппах с СХТБ в динамике проводимой терапии

группа	Личностная тревожность до лечения (1)				Личностная тревожность через 3 месяца (2)				Личностная тревожность через 6 месяцев (3)				Критерий Вилкоксона (p<0,05)	Критерий Манна-Уитни (p<0,05)
	Me (P ²⁵ ; P ⁷⁵)	н. %	ум. %	в. %	Me (P ²⁵ ; P ⁷⁵)	н. %	ум. %	в. %	Me (P ²⁵ ; P ⁷⁵)	н. %	ум. %	в. %		
IA n=30	52 (50;53)	0	0	100	46,5 (40;50)	0	33,3	66,7	45 (38;48), снижение на 13,5%	0	53,3	46,7	p ¹⁻³ <0,001; p ¹⁻² <0,001; p ²⁻³ <0,001.	p ^{IB1/IB2} (через 3 мес.)=0,763; p ^{IB1/IB2} (через 6 мес.)=0,544; p ^{IB1/IB3} (через 3 мес.)=0,033;
IB ₁ n=25	51 (49;54)	0	0	100	47,5 (45;49)	0	27,8	72,2	42,5 (37;43), снижение на 16,7%	0	84	16	p ¹⁻² =0,006; p ¹⁻³ <0,001; p ²⁻³ <0,001.	p ^{IB1/IB3} (через 6 мес.)=0,544; p ^{IB2/IB3} (через 3 мес.)=0,042; p ^{IB2/IB3} (через 6 мес.)=0,075;
IB ₂ n=25	51 (50;52)	0	0	100	48,5 (44;51)	0	27,8	72,2	47,5 (42;49), снижение на 6,7%	4	40	60	p ¹⁻² =0,009; p ¹⁻³ =0,004; p ²⁻³ <0,001.	p ^{IB1/IA} (через 3 мес.)=0,715; p ^{IB1/IA} (через 6 мес.)=0,093; p ^{IB2/IA} (через 3 мес.)=0,622;
IB ₃ n=25	51 (50;52)	0	0	100	45,5 (43;46)	0	50	50	43 (41;44), снижение на 15,7%	0	88	12	p ¹⁻² <0,001; p ¹⁻³ <0,001; p ²⁻³ <0,001.	p ^{IB2/IA} (через 6 мес.)=0,483; p ^{IB3/IA} (через 3 мес.)=0,181; p ^{IB3/IA} (через 6 мес.)=0,171.

Примечание:

н. - низкий уровень, ум. - умеренный уровень, в. – высокий уровень.

При исследовании типов личностной тревожности было обнаружено, что наиболее значимые изменения наблюдались у пациенток подгруппы IV₃: через 6 месяцев от начала терапии было отмечено преобладание умеренного (в 88% случаев) типа тревожности, а высокий тип тревожности встречался лишь в 12%, $p < 0,001$ (Рисунки 29-32 и Таблица 29). Кроме этого, именно в подгруппе IV₃ отмечено статистически достоверное снижение данного параметра (на 15,7%) в сравнении с другими группами исследования (при уровне значимости $p < 0,001$) (Таблица 29).

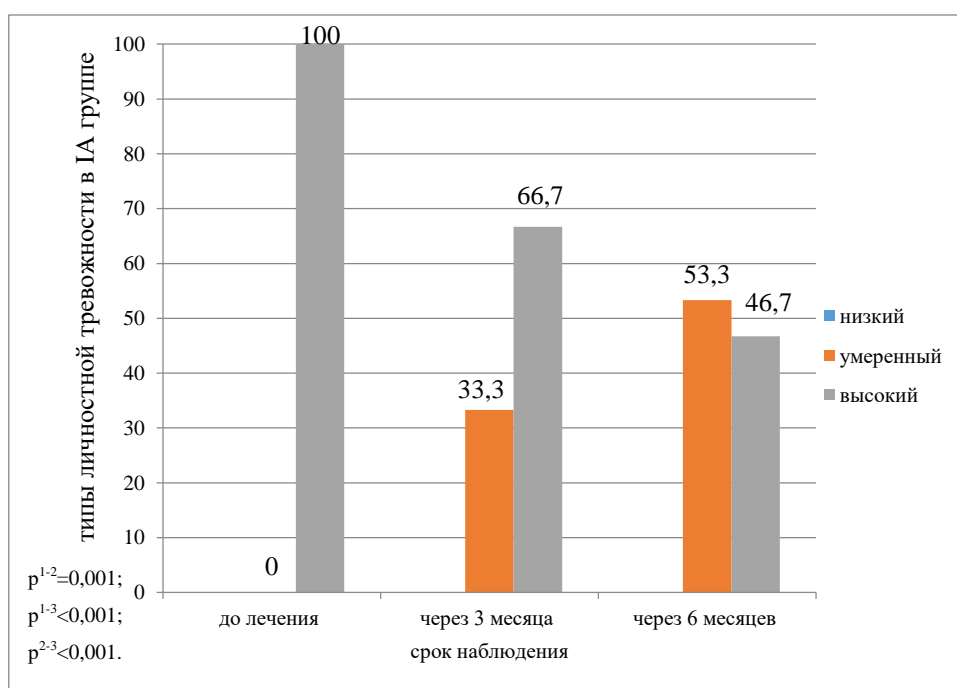


Рисунок 29 – Диаграмма, демонстрирующая изменение типов личностной тревожности в IV группе исследования в динамике проводимой терапии (до лечения, через 3 и 6 месяцев от начала лечения), %, $p < 0,001$

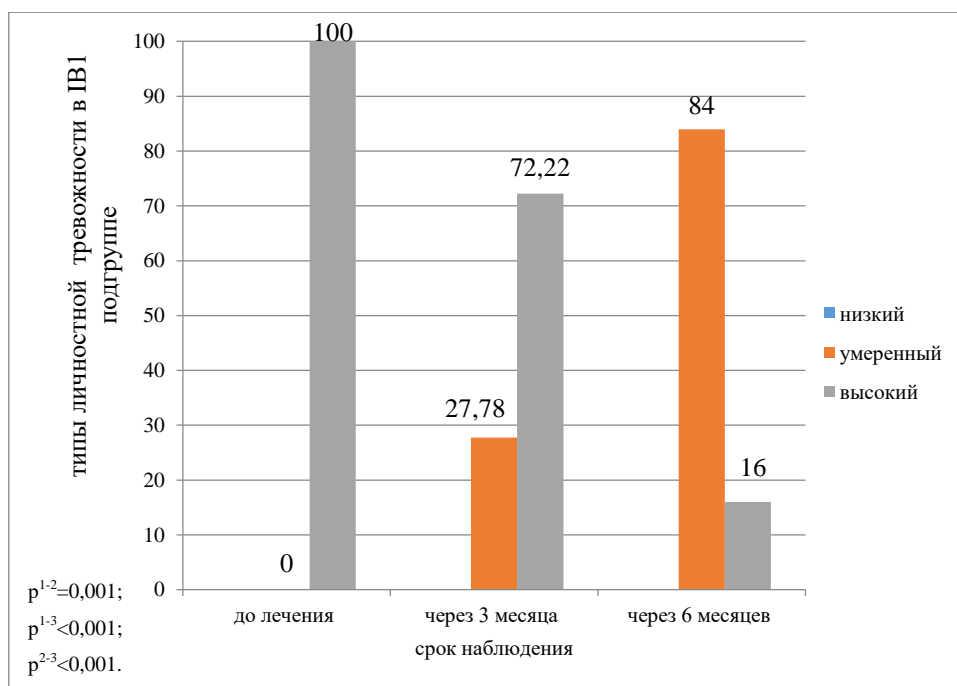


Рисунок 30 – Диаграмма, демонстрирующая изменение типов личностной тревожности в IB₁ подгруппе исследования в динамике проводимой терапии (до лечения, через 3 и 6 месяцев от начала лечения), %, $p<0,001$

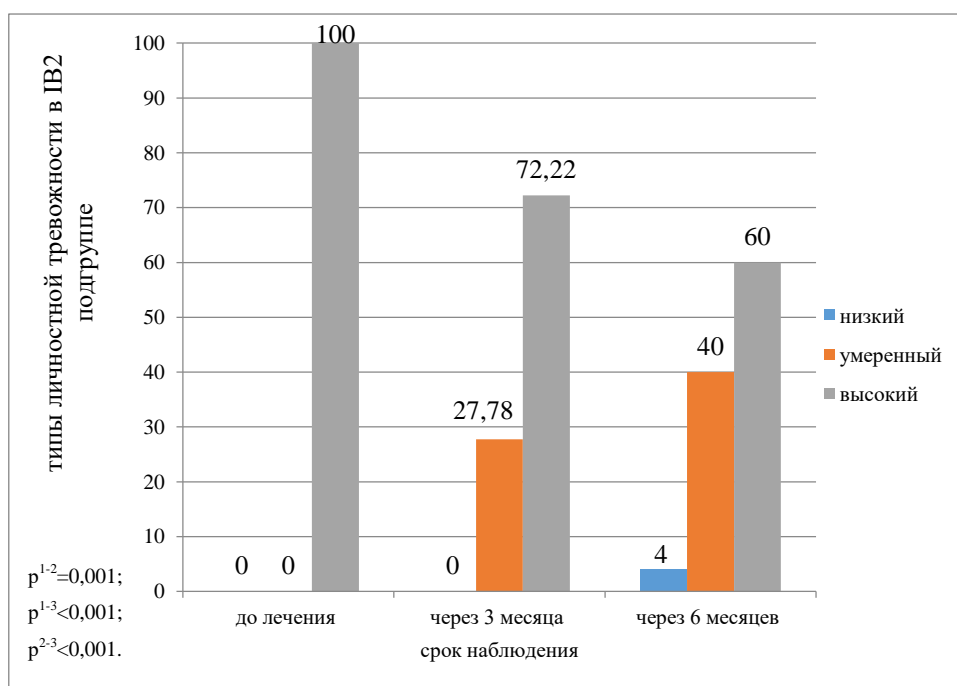


Рисунок 31 – Диаграмма, демонстрирующая изменение типов личностной тревожности в IB₂ подгруппе исследования в динамике проводимой терапии (до лечения, через 3 и 6 месяцев от начала лечения), %, $p<0,001$

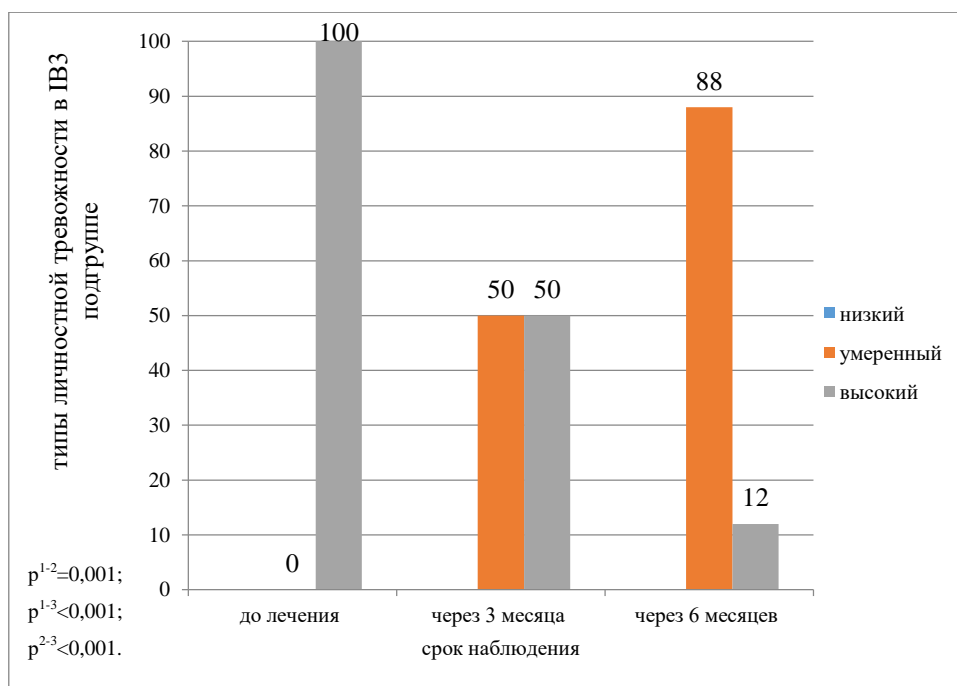


Рисунок 32 – Диаграмма, демонстрирующая изменение типов личностной тревожности в IB₃ подгруппе исследования в динамике проводимой терапии (до лечения, через 3 и 6 месяцев от начала лечения), %, $p < 0,001$

При проведении комплексной терапии у женщин исследуемых групп были зарегистрированы побочные эффекты от назначаемых препаратов. Причем у пациенток подгруппы IB₃, получавших диеногест, amitриптилин, габапентин, нимесулид, отмечено достоверно большее количество побочных эффектов в сравнении с IA (контрольной) группой ($p < 0,05$) (Таблица 30).

Таблица 30 – Частота побочных эффектов в группах и подгруппах исследования с СХТБ

Параметр, % (абс.)	IA n=30	IB ₁ n=25	IB ₂ n=25	IB ₃ n=25	Критерий Кохрена	Статистический критерий ($p < 0,05$): * - критерий Фишера.
Частота побочных эффектов	4 (1)	8 (2)	20 (5)	28 (7)	$p = 0,005$	$p^{IB_2-IB_3} = 0,741$ (критерий Пирсона с поправкой Йейтса); $p^{IB_1-IA(к.)} = 0,43$; $p^{IB_2-IA(к.)} = 0,061$; $p^{IB_3-IA(к.)} = 0,013$ (*).

Было зарегистрировано, что у женщин в подгруппах IB₂ и IB₃, принимающих помимо диеногеста габапентин и amitриптилин, встречались такие побочные эффекты как сонливость, сердцебиение, аритмия, нарушение концентрации внимания, астения, нарушение концентрации зрения, задержка мочи, заторможенность, головокружение, сухость во рту, головная боль. Данные нежелательные проявления у пациенток в IA группе и подгруппе IB₁ не наблюдались. Структура побочных эффектов представлена в таблице 31.

Таблица 31 – Структура побочных эффектов от назначаемых препаратов в группах и подгруппах исследования с СХТБ, %

Побочный эффект, %	IA (n=30)	IB ₁ (n=25)	IB ₂ (n=25)	IB ₃ (n=25)
сонливость	-	-	7,9	8
сердцебиение	-	-	3,3	5
аритмия	-	-	6,5	6,2
нарушение концентрации внимания	-	-	17,6	17
астения	-	-	17,3	19
нарушение концентрации зрения	-	-	11,3	7,1
задержка мочи	-	-	4,8	-
заторможенность	-	-	18,3	17,8
головокружение	-	-	5,3	5,6
сухость во рту	-	-	4	5
головная боль	-	-	3,7	3,4
тошнота	-	12	-	5,9
изжога	-	16	-	-
незначительные кровянистые выделения из половых путей	5,7	-	-	-

После проведенного комплексного лечения было выполнено повторное анкетирование всех пациенток с СХТБ по 8 трансформированным шкалам для оценки качества жизни. Результаты исследования приведены ниже в таблицах.

По результатам опроса по шкале PF пациентки всех групп исследования отметили улучшение физического функционирования. Следует отметить, что в

подгруппе IB₂ выявлено улучшение по данной шкале на 30,5%, а в подгруппе IB₃ – на 33,3%, при уровне значимости $p < 0,001$ (Таблица 32).

Таблица 32 – Показатели шкалы PF (Физического функционирования) в группах и подгруппах исследования с СХТБ через 6 месяцев от начала лечения

группа	До лечения, баллы Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) (1)	Через 6 мес. от начала лечения, баллы Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) (2)	Улучшение Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) параметра, %	Критерий Вилкоксона ($p < 0,05$),	Критерий Манна-Уитни ($p < 0,05$)
IA (n=30)	54 (52;55)	65 (63;65)	20,4	$p^{1-2} < 0,001$	$p^{IA/IB1} = 0,268$; $p^{IA/IB2} < 0,001$; $p^{IA/IB3} = 0,003$; $p^{IB1/IB2} < 0,001$; $p^{IB1/IB3} < 0,001$; $p^{IB2/IB3} = 0,556$.
IB ₁ (n=25)	54 (52;55)	65 (65;65)	20,4	$p^{1-2} < 0,001$	
IB ₂ (n=25)	54 (53;55)	70,5 (70;72)	30,5	$p^{1-2} < 0,001$	
IB ₃ (n=25)	54 (53;55)	72 (71;73)	33,3	$p^{1-2} < 0,001$	

По результатам опроса по шкале RP пациентки всех групп исследования отметили улучшение ролевого физического функционирования, при этом более значимое повышение данного параметра было отмечено в подгруппе IB₂ (на 23,1%) и в подгруппе IB₃ (на 25,6%) по сравнению с группой IA и подгруппой IB₁ (при $p < 0,001$) (Таблица 33).

Таблица 33 – Показатели шкалы RP (Роловое физическое функционирование) в группах и подгруппах исследования с СХТБ через 6 месяцев от начала лечения

группа	До лечения, баллы Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) (1)	Через 6 мес. от начала лечения, баллы Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) (2)	Улучшение Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) параметра, %	Критерий Вилкоксона (p<0,05)	Критерий Манна-Уитни (p<0,05)
IA (n=30)	65 (63;65)	65 (64;66)	0	p ¹⁻² <0,001	p ^{IA/IB1} =0,141; p ^{IA/IB2} <0,001; p ^{IA/IB3} <0,001; p ^{IB1/IB2} <0,001; p ^{IB1/IB3} <0,001; p ^{IB2/IB3} <0,05.
IB ₁ (n=25)	64 (63;65)	64 (64;65)	0	p ¹⁻² <0,001	
IB ₂ (n=25)	65 (63;66)	80 (79;80)	23,1	p ¹⁻² <0,001	
IB ₃ (n=25)	64,5 (63;65)	81 (81;83)	25,6	p ¹⁻² <0,001	

По результатам опроса по шкале ВР пациентки всех групп исследования отметили статистически достоверное уменьшение болевого синдрома. Но у женщин в подгруппах IB₂ и IB₃ были зарегистрированы значимые различия в степени снижения данного параметра по сравнению с группой IA и подгруппой IB₁: в подгруппе IB₂ улучшение Me (P²⁵; P⁷⁵) параметра по данной шкале было отмечено на 97,6%, а в подгруппе IB₃ – на 119,5 %, при уровне значимости p<0,001 (Таблица 34).

Таблица 34 – Показатели шкалы ВР (Шкала боли) в группах и подгруппах исследования с СХТБ в динамике лечения

группа	До лечения, баллы Ме (P ²⁵ ;P ⁷⁵) (1)	Через 6 мес., баллы Ме (P ²⁵ ;P ⁷⁵) (2)	Улучшение Ме (P ²⁵ ;P ⁷⁵) параметра, %	Критерий Вилкоксона (p<0,05)	Критерий Манна- Уитни (p<0,05)
IA (n=30)	41 (40;42)	69 (67;69)	68,3	p ¹⁻² <0,001	p ^{IA/IB1} =0,211
IB ₁ (n=25)	41 (40;42)	67,5 (67;69)	64,6	p ¹⁻² <0,001	p ^{IA/IB2} <0,001
IB ₂ (n=25)	41 (40;42)	81 (80;82)	97,6	p ¹⁻² <0,001	p ^{IA/IB3} <0,001
IB ₃ (n=25)	41 (40;41)	90 (89;91)	119,5	p ¹⁻² <0,001	p ^{IB1/IB2} <0,001 p ^{IB1/IB3} <0,001 p ^{IB2/IB3} <0,05

По результатам опроса по шкале ГН женщины во всех подгруппах отметили улучшение общего состояния здоровья, но были выявлены статистически достоверные различия динамики повышения данного параметра в подгруппе IB₂ (на 67,6%), IB₃ (на 73,3%) по сравнению с группой IA и IB₁ (при p<0,05) (Таблица 35).

Таблица 35 – Показатели шкалы ГН (Общее состояние здоровья) в группах и подгруппах исследования с СХТБ в динамике лечения, баллы

группа	До лечения, баллы Ме (P ²⁵ ;P ⁷⁵) (1)	Через 6 мес., баллы Ме (P ²⁵ ;P ⁷⁵) (2)	Улучшение Ме (P ²⁵ ;P ⁷⁵) параметра, %	Критерий Вилкоксона (p<0,05)	Критерий Манна-Уитни (p<0,05)
IA (n=30)	53 (52;54)	70 (69;71)	32,1	p ¹⁻² <0,001	p ^{IA/IB1} =0,319;
IB ₁ (n=25)	53 (52;53)	69,5 (69;71)	31,1	p ¹⁻² <0,001	p ^{IA/IB2} <0,001;
IB ₂ (n=25)	52,5(51;54)	88 (87;89)	67,6	p ¹⁻² <0,001	p ^{IA/IB3} <0,001;
IB ₃ (n=25)	52,5 (52;53)	91 (90;92)	73,3	p ¹⁻² <0,001	p ^{IB1/IB2} <0,001; p ^{IB1/IB3} <0,001; p ^{IB2/IB3} <0,05.

По результатам опроса по шкале VT пациентки в группе IA и подгруппе IB₁ не отметили значимого улучшения после проведенного лечения (при $p > 0,05$). Однако при сравнении показателей шкалы жизнеспособности было выявлено достоверное улучшение по данному параметру в подгруппах IB₂ (на 20,9%) и IB₃ (на 27,7%), $p < 0,001$ (Таблица 36).

Таблица 36 – Показатели шкалы VT (Шкала жизнеспособности) в группах и подгруппах исследования с СХТБ в динамике лечения, баллы

группа	До лечения, Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) (1)	Через 6 мес., Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) (2)	Улучшение Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) параметра, %	Критерий Вилкоксона ($p < 0,05$)	Критерий Манна-Уитни ($p < 0,05$)
IA (n=30)	69 (67;69)	68 (67;69)	-1,5	$p^{1-2}=0,361$	$p^{IA/IB1}=0,335$; $p^{IA/IB2} < 0,001$; $p^{IA/IB3} < 0,001$; $p^{IB1/IB2} < 0,001$; $p^{IB1/IB3} < 0,001$; $p^{IB2/IB3}=0,007$.
IB ₁ (n=25)	67,5 (67;69)	67,5 (67;69)	0	$p^{1-2}=1,0$	
IB ₂ (n=25)	67 (66;67)	81 (80;83)	20,9	$p^{1-2} < 0,001$	
IB ₃ (n=25)	65 (65;67)	83 (82;84)	27,7	$p^{1-2} < 0,001$	

По результатам опроса по шкале SF пациентки в группе IA и подгруппе IB₁ не отметили значимого улучшения по данному параметру после проведенного лечения (при $p > 0,05$). В то же время было выявлено достоверное улучшение по данному параметру в подгруппах IB₂ (на 40,5%) и IB₃ (на 43,3%), при $p < 0,001$ (Таблица 37).

Таблица 37 – Показатели шкалы SF (Шкала социального функционирования) в группах и подгруппах исследования с СХТБ в динамике лечения, баллы

группа	До лечения, Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) (1)	Через 6 мес., Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) (2)	Улучшение Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) параметра, %	Критерий Вилкоксона (p<0,05)	Критерий Манна-Уитни (p<0,05)
IA (n=30)	63 (62;64)	64,5 (64;65)	2,4	p ¹⁻² =1,0	p ^{IA/IB1} =0,332; p ^{IA/IB2} <0,001; p ^{IA/IB3} <0,001; p ^{IB1/IB2} <0,001; p ^{IB1/IB3} <0,001; p ^{IB2/IB3} =0,007.
IB ₁ (n=25)	63 (62;64)	63 (62;64)	0	p ¹⁻² =1,0	
IB ₂ (n=25)	63 (63;64)	88,5 (87;90)	40,5	p ¹⁻² <0,001	
IB ₃ (n=25)	63,5 (63;65)	91 (90;91)	43,3	p ¹⁻² <0,001	

По результатам опроса по шкале RE были выявлены статистически достоверные различия в динамике проводимого лечения в подгруппе IB₂ (улучшение на 49,5%) и в подгруппе IB₃ (улучшение на 54,2%) по сравнению с аналогичным показателем в группе IA и подгруппе IB₁ (при p<0,05) (Таблица 38).

Таблица 38 – Показатели шкалы RE (Ролевое эмоциональное функционирование) в группах и подгруппах исследования с СХТБ в динамике лечения, баллы

группа	До лечения, Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) (1)	Через 6 мес., Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) (2)	Улучшение Me (P ²⁵ ;P ⁷⁵) параметра, %	Критерий Вилкоксона (p<0,05)	Критерий Манна- Уитни (p<0,05)
IA (n=30)	54,5 (53;55)	69 (67;69)	26,6	p ¹⁻² <0,001	p ^{IA/IB1} =0,467 p ^{IA/IB2} <0,001 p ^{IA/IB3} <0,001 p ^{IB1/IB2} <0,001 p ^{IB1/IB3} <0,001 p ^{IB2/IB3} <0,001
IB ₁ (n=25)	53,5 (53;55)	68 (67;69)	27,1	p ¹⁻² <0,001	
IB ₂ (n=25)	53,5 (53;55)	80 (80;82)	49,5	p ¹⁻² <0,001	
IB ₃ (n=25)	53,5 (53;54)	82,5 (82;84)	54,2	p ¹⁻² <0,001	

По результатам опроса по шкале МН пациентки в группе IA и подгруппе IB₁ не отметили значимого улучшения после проведенного лечения (при p>0,05).

Однако при сравнении показателей шкалы психологического здоровья были выявлены статистически значимые улучшения Me (P^{25} ; P^{75}) данного параметра в подгруппе IB₂ (на 97,5%) и в подгруппе IB₃ (на 112,8%), при уровне значимости $p < 0,001$ (Таблица 39).

Таблица 39 – Показатели шкалы МН (Психологическое здоровье) в группах и подгруппах исследования с СХТБ в динамике лечения

группа	До лечения, баллы Me (P^{25} ; P^{75}) (1)	Через 6 мес., баллы Me (P^{25} ; P^{75}) (2)	Улучшение Me (P^{25} ; P^{75}) параметра, %	Критерий Вилкоксона ($p < 0,05$)	Критерий Манна-Уитни ($p < 0,05$)
IA (n=30)	40 (40;41)	41 (40;42)	2,5	$p^{1-2}=0,587$	$p^{IA/IB1}=0,569$
IB ₁ (n=25)	40 (39;41)	40,5 (40;42)	1,25	$p^{1-2}=0,472$	$p^{IA/IB2} < 0,001$
IB ₂ (n=25)	40 (39;41)	79 (78;80)	97,5	$p^{1-2} < 0,001$	$p^{IA/IB3} < 0,001$
IB ₃ (n=25)	39 (39;40)	83 (82;84)	112,8	$p^{1-2} < 0,001$	$p^{IB1/IB2} < 0,001$ $p^{IB1/IB3} < 0,001$ $p^{IB2/IB3} < 0,001$

Таким образом, при оценке эффективности терапии в отношении снижения боли (при ее оценке по ВАШ и опроснику Мак-Гилла), а также в отношении улучшения параметров качества жизни более эффективными оказались схемы комплексной терапии, включающей диеногест, НПВС и препараты центрального действия (подгруппы IB₂ и IB₃) ($p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что СХТБ у женщин с НГЭ имеет смешанный характер, включающий ноцицептивный и невропатический компоненты.

Кроме этого были выявлены различия в эффективности снижения болевого синдрома у женщин в подгруппе IB₁ по сравнению с аналогичным параметром у пациенток в подгруппах IB₂ и IB₃, при $p < 0,05$. Это объясняется тем, что подключение только препаратов НПВС к базовой гормональной терапии недостаточно, так как в этом случае происходит воздействие лишь на ноцицептивный компонент боли.

Кроме этого, в результате проведенного исследования были выявлены статистически достоверные различия в снижении боли у женщин между подгруппами IV_2 и IV_3 , что подтверждает необходимость включения в комплексную терапию и препаратов центрального действия, и препаратов НПВС ($p < 0,05$). Так, при оценке болевого синдрома с использованием опросника Мак-Гилла также было отмечено, что у женщин в подгруппе IV_3 выявлено достоверное снижение индекса числа выбранных дескрипторов (на 75%) и рангового индекса боли (47,8%) ($p < 0,001$).

При оценке синдрома вегетативной дисфункции с помощью анкет А. М. Вейна были выявлены достоверные различия в виде снижения баллов данного синдрома у пациенток во всех группах исследования, но более значимое уменьшение было отмечено у женщин в подгруппах IV_2 и IV_3 (в подгруппе IV_3 на 35%) ($p > 0,05$).

Однако типы вегетативной реактивности, как свойство и функция ВНС, понятия достаточно стабильные, изменить которые с использованием разработанной нами терапии не представилось возможным. Тем не менее, повлиять на выраженность синдрома вегетативной дисфункции, который изменяет отношение пациенток к болезни, повышая их тревожность, негативно сказываясь на качестве жизни в целом, с использованием препаратов центрального действия нам удалось, в результате чего количество баллов данного синдрома у пациенток в подгруппах IV_2 и IV_3 в динамике терапии значительно снизилось ($p < 0,05$).

При оценке эмоционально-личностных особенностей у женщин в подгруппах IV_2 и IV_3 через 6 месяцев от начала терапии было выявлено достоверное снижение баллов реактивной и личностной тревожности ($p < 0,05$). Однако при повторном определении типов личностной тревожности после лечения ее высокий уровень по-прежнему регистрировался в 12% случаев. Из этого следует, что личностная тревожность – параметр более стабильный, чем реактивная тревожность, поэтому полностью добиться элиминации данного критерия у пациенток не представилось возможным.

При повторной оценке качества жизни у пациенток IA и IB групп и подгрупп исследования через 6 месяцев от начала лечения было отмечено, что терапия, включающая препараты центрального действия и НПВС (подгруппа IB₃), способствовала повышению качества жизни по всем основным параметрам. Было отмечено статистически достоверное увеличение Me (P²⁵; P⁷⁵) следующих параметров качества жизни: физического (на 33,3%) и ролевого физического функционирования (на 25,6%), по шкале боли (на 119,5%), по шкале общего состояния здоровья (на 73,3%), улучшение жизнеспособности (на 27,7%), а также повышение социального (на 43,3%) и ролевого эмоционального функционирования (на 49,5%), и что самое главное – улучшение по шкале психологического здоровья на 112,8% (при уровне значимости $p < 0,001$). Тогда как в IA группе и подгруппе IB₁ через 6 месяцев не было изменений по таким параметрам шкал опросника, как VT (Шкала жизнеспособности), SF (Шкала социального функционирования) и MH (Психологическое здоровье), при $p > 0,05$.

Таким образом, становится очевидным, что включение в комплекс терапии НГЭ, осложненного СХТБ, препаратов центрального действия (габапентин и amitриптилин), направленных на невропатический компонент боли, несмотря на большее количество побочных эффектов (в сравнении с группой IA и подгруппой IB₁) способствует стабилизации основных параметров вегетативного гомеостаза и улучшению качества жизни, а также имеет выраженный клинический эффект в плане купирования боли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндометриоз на протяжении многих лет является одним из самых актуальных вопросов в гинекологической практике. Несомненно, все ответы кроются в этиологии и патогенетических механизмах развития данной патологии, которые, к сожалению, до конца не ясны. Это мультифакторное, хроническое, прогрессирующее и изнуряющее заболевание, которое поражает пациенток репродуктивного возраста, приводя к формированию бесплодия, аномальным маточным кровотечениям, хронической боли и к снижению качества жизни [65, 119].

Особо серьезным осложнением эндометриоза является СХТБ, так как данное патологическое состояние имеет ряд неблагоприятных особенностей. Сложный механизм формирования, включающий ноцицептивный и невропатический компоненты, приводит в последующем к стойкому автономному очагу боли в ЦНС, который пациенты расценивают как постоянные болевые импульсы [31, 52, 208].

Доказательству локальной инфламации в эктопических очагах, как проявлению ноцицептивного компонента боли, посвящено множество исследований. Действуя в эндометриоидных гетеротопиях и в зоне вокруг них, провоспалительные факторы (цитокины, факторы роста, молекулы адгезии, ферменты, ПГ, свободные радикалы, которые могут выступать в роли альгогенов) запускают болевой синдром на локальном, органном уровне [18, 52, 65, 119, 208].

Другой не менее важный компонент боли – невропатический, который является следствием перинеурального, интраганглионарного и интраваскулярного роста эндометриоидного инфильтрата. Данные механизмы приводят к дисфункции и дизрегуляции проведения сигналов в нервной системе [208].

Таким образом, локальное воспаление, фиброз в эктопических очагах и в прилежащей ткани способствуют накоплению провоспалительных агентов и альгогенов, а это приводит к развитию соматогенного (ноцицептивного) болевого

синдрома. В то же время хронически повреждаемые и регенерирующие нервные волокна являются источником постоянной и интенсивной ноцицептивной стимуляции, которая лежит в основе невропатического болевого синдрома [208].

Исходя из данного патогенетического механизма боли у женщин с НГЭ, становится очевидным многокомпонентность и многоликость болевого синдрома. Однако на сегодняшний день в клинической практике мы нередко встречаем пациенток, у которых нет четкой корреляции между объемом поражения эндометриозом и выраженностью боли. Зачастую, больные с небольшими участками поражения жалуются на выраженную боль, депрессивные расстройства, психосоматическую дезадаптацию.

В последнее время вектор исследований направлен на изучение влияния ВНС в развитии патологических процессов, в том числе при эндометриозе. Немногочисленные исследования в этой области подтверждают неблагоприятное воздействие данного заболевания на вегетативный статус и адаптивные возможности организма. Эндометриоз за счет патологического влияния приводит к формированию вегетативных и тревожно-депрессивных расстройств, которые снижают качество жизни больных и меняют их отношение к болезни и боли [45].

Особое внимание в настоящее время уделяется социальной адаптации и качеству жизни больных с НГЭ и болью. Доказано, что данная патология неблагоприятно сказывается на трудовой деятельности и образовании, на работоспособности, взаимоотношениях с окружающими, отношении с детьми [18]. Авторы исследования (Сонова М.М., 2015) также отметили, что у больных с эндометриозом качество жизни значительно снижено в сравнении со здоровыми женщинами.

Учитывая актуальность данной проблемы, **целью настоящего исследования** стало улучшение результатов терапии синдрома хронической тазовой боли у женщин с наружным генитальным эндометриозом.

В исследование было включено 135 пациенток репродуктивного возраста с НГЭ III-IV ст. (по классификации R-AFS). Все женщины были разделены на 2 группы.

IA группа (контрольная): 30 больных репродуктивного возраста с НГЭ и СХТБ, которым была проведена базовая гормональная терапия эндометриоза (диеногест). IB группа: 75 больных репродуктивного возраста с НГЭ и СХТБ, которым дополнительно к базовой гормональной терапии эндометриоза (диеногест) было проведено комплексное лечение с применением препаратов центрального действия; IB₁ подгруппа: 25 пациентов, получающих дополнительно к базовой гормональной терапии эндометриоза (диеногест) НПВС и 2 препарата «плацебо»; IB₂ подгруппа: 25 пациентов, получающих дополнительно к базовой терапии эндометриоза (диеногест) противоэпилептический препарат (габапентин) и ТЦА (амитриптилин) и 1 препарат «плацебо»; IB₃ подгруппа: 25 пациентов, получающих дополнительно к базовой терапии эндометриоза (диеногест) противоэпилептический препарат (габапентин), ТЦА (амитриптилин) и НПВС (нимесулид). Для оценки вегетативного статуса была сформирована II группа больных с НГЭ, но без СХТБ, в составе 30 человек.

Для реализации **первой задачи** (сравнение клинико-anamnestических данных у больных НГЭ, осложненным СХТБ, и у пациенток без СХТБ) был проведен сбор и анализ данных анамнеза (особенности менструальной, репродуктивной функции, гинекологические заболевания и операции на органах репродуктивной системы), а также оценка качества жизни.

Женщины выделенных групп по возрасту и показателям менструальной функции были сопоставимы ($p > 0,05$). При оценке фертильной функции было выявлено, что бесплодие диагностировано у 33,3% пациенток в группах с болевым течением НГЭ, и в 36,7% случаев в группе с НГЭ, но без СХТБ. Причем, первичное бесплодие было диагностировано в группе с СХТБ у 22,9% больных, во II группе – в 26,7% случаев; вторичное бесплодие – у 10,5% женщин I группы и у 10% больных во II группе. Из этого следует, что бесплодие является одним из ведущих и наиболее частых симптомов генитального эндометриоза, что не противоречит данным других исследований [5, 55, 63].

Следует обратить внимание на то, что у пациенток с СХТБ отмечается длительное и тяжелое течение болевого синдрома. Средняя продолжительность

боли в I группе составила 24 (12;48) месяца. При оценке выраженности болевого синдрома по ВАШ было отмечено, что уровень боли составил в среднем 9 (8;10) баллов, а при оценке по болевому опроснику Мак-Гилла в данных группах констатирован высокий ранговый индекс боли – 16,5 (15;25) и индекс числа выбранных дескрипторов – 9 (8;12).

Однако при проведении корреляционного анализа между продолжительностью СХТБ и выраженностью болевого синдрома взаимосвязи выявлено не было ($p>0,05$).

Однако до настоящего времени остается непонятным, почему у одних женщин с НГЭ и СХТБ формируется депрессивное состояние с «уходом в болезнь», а у других нет. Вероятнее всего, на это имеются и надорганные причины.

При анализе структуры гинекологических заболеваний в анамнезе у женщин в группах с СХТБ эндометриоз был диагностирован несколько чаще, чем у пациенток в группе без данного синдрома. Причем, различные формы эндометриоза у женщин в I группе встречались несколько чаще, чем у больных во II группе исследования. Так, в IA и IB группах эндометриоз брюшины малого таза был выявлен в 60,9% случаев, ретроцервикальный эндометриоз в 43,8%, эндометриомы – в 60,9% и аденомиоз – в 71,4%. Однако статистически достоверных различий по данным параметрам у женщин I группы выявлено не было ($p>0,05$). Тогда как во II группе (НГЭ без СХТБ) эндометриоз брюшины малого таза встречался у 56,7% женщин, ретроцервикальный эндометриоз – 36,7%, эндометриомы в 23,3% и аденомиоз – у 66,6% больных.

При ретроспективном анализе оперативных вмешательств было отмечено, что у женщин с болевым течением НГЭ значимо чаще проводились операции по поводу эндометриоза. В частности, у пациенток в группах с СХТБ частота энуклеаций эндометриоидных кист яичника составила 34,3%, а в группе женщин без СХТБ – 6,7%. Коагуляция и иссечение очагов эндометриоза в I группе были выполнены в 45,7%, а во II группе – в 3,3% случаях ($p<0,001$). Полученные нами данные согласуются с результатами исследований ряда авторов (Sibiude J. с

соавт., 2014), которые пришли к заключению о том, что хирургическое лечение эндометриоза в анамнезе коррелирует с наличием и тяжестью наружного генитального эндометриоза. Это подчеркивает необходимость тщательной предоперационной оценки и выяснения полной информации об этих пациентах до проведения операций [78].

Кроме этого, у женщин I группы в анамнезе среди другой гинекологической патологии наиболее часто выявлялись доброкачественные полипы эндометрия (в 12,4% случаев), тогда как во II группе – в 6,7%. Однако у женщин с НГЭ без СХТБ значимо чаще встречалась гиперплазия эндометрия без атипии (у 33,3%), тогда как в I группе ее частота составила 14,4%, и хронический эндометрит (в 63,3% случаев), тогда как в I группе он был выявлен у 43,8% больных, при $p < 0,05$.

По результатам оценки качества жизни с использованием опросника SF-36 было отмечено, что женщины с НГЭ и СХТБ имели значимо более низкий уровень качества жизни по сравнению с исследуемыми в группе без СХТБ по всем 8 трансформированным шкалам опросника SF-36 ($p < 0,001$). Наши данные дополняют результаты исследования Соновой М.М. (2015), которая в своем наблюдении установила, что показатели, полученные у пациенток с болевым синдромом по всем шкалам опросника ENP-30 (Endometriosis Health Profile-30), кроме шкалы «бесплодие», оказались достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у женщин без болевого синдрома [18].

Для решения **второй задачи** исследования всем пациенткам ($n=135$) после проведенного оперативного лечения в объеме: лапароскопии, иссечения очагов эндометриоза и макроскопической интраоперационной их оценки, было выполнено гистологическое и ИГХ исследования иссеченных тканей. Также была изучена взаимосвязь особенностей макроскопической оценки эндометриоидных имплантов с продолжительностью и выраженностью болевого синдрома.

По результатам проведенного исследования были выявлены значимые различия в частоте встречаемости макроскопически буровато-синюшных эктопических очагов в IA группе, где продолжительность боли составила 30 (18;48) месяцев и в подгруппе IB₂, где длительность боли была 42 (12;120) месяца

($p < 0,001$). Таким образом, у пациенток с длительным болевым синдромом достоверно чаще встречались очаги эндометриоза буровато-синюшного цвета (в 93,3% случаев), тогда как у женщин с НГЭ без СХТБ – в 20% ($p < 0,05$). Данная окраска эктопических очагов, вероятно, объясняется формированием микрокровоотечений, которые вызывают накопление эритроцитов в очагах НГЭ, что приводит к появлению в них участков гемосидероза. При небольших и (или) нечастых (нерегулярных) кровоотечениях гемосидерин успевает в полной мере резорбироваться гемосидерофагами. Если резорбция неполная, то в участке гемосидероза развивается перифокальное воспаление по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа с участием Т-лимфоцитов. Поэтому можно предположить, что длительность боли напрямую зависит от микрокровоотечений в эктопических очагах и накопления в них гемосидерина, что макроскопически проявляется их буровато-синюшной окраской.

У женщин II группы исследования (НГЭ без СХТБ) при лапароскопической визуализации эктопические очаги буровато-синюшного цвета наблюдались значительно реже, $p < 0,001$. У женщин этой группы преобладали макроскопически красные эндометриоидные очаги (в 50% случаев), и белые (склерозированные) очаги – у 30% больных, при $p < 0,001$.

По результатам гистологического исследования в иссеченных очагах была отмечена лимфоцитарная инфильтрация, частота встречаемости которой составила: в группе IA – у 36,7% женщин, в подгруппе IB₁ – в 36%, IB₂ – у 40%, IB₃ – в 40%, во II группе – в 33,3% случаев, причем статистически значимых различий по данному параметру выявлено не было ($p > 0,05$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют в пользу формирования ноцицептивного компонента боли и наличия локальной инфламации в эктопических очагах, которая не зависит от длительности и выраженности болевого синдрома.

Полученные нами данные соотносятся с результатами исследования Ефименко Т.О. (2016). Автор выявила, что при выраженной степени тяжести болевого синдрома в основном преобладают инфильтраты с большим количеством желез и стромы, усиленным сосудистым компонентом,

множественными очагами кровоизлияний и выраженной степенью инфильтрации клетками воспалительного ряда [15].

На гистологических препаратах НГЭ с наличием лимфоидной инфильтрации дополнительно производилось ИГХ исследование на антигены лимфоцитов. При этом у больных в группах с СХТБ среди клеток лимфоидного инфильтрата значимо преобладали Т-лимфоциты (CD3+) – 40 (*) и В-лимфоциты (CD20+) – 79 (*), тогда как в группе женщин без СХТБ содержание в очагах эндометриоза Т-лимфоцитов (CD3+) составило 11 (*), а В-лимфоцитов (CD20+) – 15 (*), при $p < 0,001$. (*примечание: единицы измерения – абс. кол-во клеток в поле зрения). Это объясняется тем, что в эктопических очагах формируется продуктивное воспаление, в результате чего возникает клеточный и гуморальный ответ. Данный факт также демонстрирует формирование ноцицептивного компонента боли у женщин с НГЭ.

Помимо этого был проведен корреляционный анализ для определения взаимосвязи между продолжительностью болевого синдрома, макроскопической характеристикой эктопических очагов, количеством Т- и В-лимфоцитов. При этом была выявлена прямая сильная связь между длительностью боли и количеством В-лимфоцитов в иссеченных очагах эндометриоза (при коэффициенте ранговой корреляции Спирмена=0,857) и прямая умеренная связь между длительностью боли и количеством Т-лимфоцитов в иссеченных очагах эндометриоза (при коэффициенте ранговой корреляции Спирмена=0,583), при $p < 0,05$.

При изучении корреляции между частотой встречаемости буровато-синюшных очагов эндометриоза и количеством Т- и В-лимфоцитов в эктопических очагах была выявлена прямая сильная связь между частотой встречаемости буровато-синюшных эктопических очагов и количеством В-лимфоцитов (при коэффициенте ранговой корреляции Спирмена=0,807) и прямая умеренная связь между частотой встречаемости буровато-синюшных эктопических очагов и количеством Т-лимфоцитов (при коэффициенте ранговой корреляции Спирмена=0,548), при $p < 0,05$.

Появление В-лимфоцитов в составе инфильтрата, вероятно, свидетельствует о том, что местная воспалительная реакция не в состоянии элиминировать антиген (в данном случае в качестве антигенов выступает свободно лежащий гемосидерин и белки собственных разрушенных клеток). В-лимфоциты делятся на несколько типов, из которых применительно к нашему исследованию, имеют особое значение активированные В-лимфоциты, вновь перешедшие в стадию малых лимфоцитов в результате кооперации с Т-клетками. Они являются долгоживущим клоном В-клеток, обеспечивают быстрый иммунный ответ и выработку большого количества иммуноглобулинов при повторном введении того же антигена. Они названы «клетками памяти», так как позволяют иммунной системе «помнить» антиген на протяжении многих лет после прекращения его действия. Возможно, эти клетки также участвуют в развитии длительно существующего болевого синдрома даже после удаления очагов НГЭ за счет взаимодействия медиаторов воспаления с нейроэндокринными механизмами регуляции [66, 127, 201].

Таким образом, в результате проведенного исследования было доказано, что в эктопических очагах у женщин с НГЭ и длительным болевым синдромом преобладают Т- и В-лимфоциты, а также макроскопически они значимо чаще выглядят как импланты буровато-синюшного цвета ($p < 0,05$).

Особое значение в развитии депрессивных состояний у пациенток с эндометриозом, а также в хронизации болевого синдрома отводится ВНС и нарушениям вегетативного баланса [52, 65, 119]. Поэтому для решения **третьей задачи** исследования (изучить особенности вегетативного статуса пациенток с НГЭ (с СХТБ и без данного синдрома), до лечения и через 3 и 6 месяцев от начала терапии в группах с СХТБ) совместно с неврологами был разработан и применен алгоритм диагностики ВНС, основанный на изучении надсегментарных и сегментарных расстройств. При этом были выявлены статистически достоверные различия в вегетативном статусе пациенток НГЭ с СХТБ и без него. В частности, у пациенток с СХТБ отмечены следующие особенности ВНС: преимущественно симпатикотонический тип вегетативной реактивности по результатам пробы

Данини-Ашнера (у 40,9% больных) и соляного рефлекса Тома-Ру (в 37,1% случаев), высокий уровень личностной (51 балл при 100%-й частоте встречаемости) и реактивной тревожности (49,5 баллов при 99%-й частоте встречаемости) при оценке эмоционально-личностных особенностей по опроснику Спилбергера, высокие баллы синдрома вегетативной дисфункции (в среднем 35 баллов) и ее встречаемость у 95% больных с СХТБ ($p < 0,05$). Тогда как у пациенток с НГЭ без СХТБ преобладающим был нормальный тип вегетативной реактивности (в 66,7% случаев – при оценке рефлекса Данини-Ашнера, и в 70% случаев – при оценке соляного рефлекса Тома-Ру), синдром вегетативной дисфункции со значимо более низким уровнем баллов (в среднем 23 балла) встречался у 53,3% больных ($p < 0,05$), при оценке эмоционально-личностных особенностей наиболее часто встречающимся были низкий тип личностной (в 43,3% случаев) и реактивной (в 53,3%) тревожности, и что особенно важно, высокий уровень тревожности в данной группе выявлен не был ($p < 0,05$).

Полученные данные дополняют результаты исследования Федотовой Л.В. (2012), которая обнаружила дисбаланс в работе ВНС у больных эндометриозом, а также преобладающее влияние на деятельность сердца симпатического звена ВНС, дисфункцию сосудов эндотелия и сердечно-сосудистые нарушения у данной категории пациенток [59].

Следовательно, превалирование симпатикотонического влияния, повышенный уровень реактивной и личностной тревожности, а также выраженный синдром вегетативной дисфункции объясняют формирование сложного психосоматического комплекса болезни у пациенток с НГЭ, осложненном СХТБ, а также их тревожно-депрессивное состояние. Поэтому для полноценного решения вопроса о лечении боли у женщин с НГЭ необходимо воздействовать и на параметры вегетативного гомеостаза.

Учитывая особенности вегетативного статуса как возможного фактора хронизации боли, была предложена комплексная терапия, направленная на разобщение механизмов автоматизации и хронизации болевого синдрома (**четвертая задача исследования**). Данная схема лечения основана на

применении патогенетической терапии эндометриоза (диеногест) с включением в комплекс лечения трициклического антидепрессанта (амитриптилин), противосудорожного препарата (габапентин), а также НПВС (нимесулид).

Длительность терапии с использованием препаратов центрального действия составила 3 месяца. Оценка клинической эффективности проводилась через 3 и 6 месяцев от начала терапии.

В результате проведенного исследования было выявлено, что в группе больных, которые получали комплексную терапию (подгруппа IV₃) через 6 месяцев от начала лечения статистически достоверно снижались уровни болевого синдрома (при оценке по ВАШ на 60% и болевому опроснику Мак-Гилла: за счет снижения индекса числа выбранных дескрипторов на 75% и рангового индекса боли на 47,8%), $p < 0,05$.

В процессе терапии особо значимые улучшения наблюдались в параметрах вегетативного гомеостаза у женщин в подгруппе IV₃: через 6 месяцев отмечено достоверное снижение баллов синдрома вегетативной дисфункции на 35%, а при оценке типов тревожности преобладающими стали низкий (56%) и умеренный (44%) типы ($p < 0,05$). В то же время, в группах больных с СХТБ по-прежнему преобладающим был симпатикотонический тип, и статистически достоверных различий через 3 и 6 месяцев от начала лечения выявлено не было ($p > 0,05$). Это объясняется тем, что данный компонент функционирования ВНС становится уже чертой личности, полностью изменить которой не представляется возможным.

При повторной оценке качества жизни у пациенток IA и IB групп через 6 месяцев от начала лечения было отмечено, что терапия, включающая препараты центрального действия и НПВС (подгруппа IV₃), способствовала повышению качества жизни по всем основным параметрам. Было отмечено статистически достоверное увеличение Me (P^{25} ; P^{75}) следующих параметров качества жизни: физического (на 33,3%) и ролевого физического функционирования (на 25,6%), по шкале боли (на 119,5%), по шкале общего состояния здоровья (на 73,3%), улучшение жизнеспособности (на 27,7%), а также повышение социального (на 43,3%) и ролевого эмоционального функционирования (на 49,5%), и что самое

главное – улучшение по шкале психологического здоровья на 112,8% (при уровне значимости $p < 0,001$). Тогда как в IA группе и подгруппе IB₁ через 6 месяцев не было изменений по таким параметрам шкал опросника, как VT (Шкала жизнеспособности), SF (Шкала социального функционирования) и MH (Психологическое здоровье), при $p > 0,05$.

Таким образом, одним из актуальных вопросов является не только патогенетическое лечение эндометриоза, но и купирование хронической боли, которая очень часто сопровождает тяжелые формы НГЭ.

Очень важным в лечении СХТБ у пациенток с НГЭ является именно междисциплинарный подход, так как для таких женщин характерны невротические расстройства, основанные на дисфункции ВНС [66, 119]. Следовательно, чтобы эффективно воздействовать на «патогенетический круг» механизма боли, необходимо существенно снизить выраженность СХТБ и уровень тревожно-фобической симптоматики. Помимо этого, принципиальным является вопрос об улучшении качества жизни таких пациенток, причем не только за счет своевременно поставленного диагноза и назначения патогенетически обоснованного лечения эндометриоза, но и за счет оценки состояния ВНС и выявления различного рода вегетативных расстройств и обоснованной их коррекции.

Таким образом, результаты проведенного исследования доказали клиническую эффективность предложенной схемы лечения СХТБ у женщин с НГЭ, которая способствовала значимому снижению уровня боли и улучшению качества жизни. Данная терапия основана на смешанном патогенетическом варианте болевого синдрома и построена на классических принципах лечения невропатической и ноцицептивной боли.

ВЫВОДЫ

1. Пациентки с НГЭ, осложненном СХТБ, в сравнении с женщинами с НГЭ без СХТБ достоверно чаще в анамнезе имели операции, проводимые по поводу эндометриоза: коагуляции и иссечение эктопических очагов (у 45,7% и 3,3% больных соответственно), энуклеации эндометриом (в 34,3% и 6,7% случаев соответственно). Также у этих женщин в анамнезе значимо чаще встречались доброкачественные полипы эндометрия (у 12,4% больных), тогда как у пациенток без СХТБ – гиперплазия эндометрия без атипии (в 33,3%) и хронический эндометрит (в 63,3% случаев), $p < 0,001$.

Женщины с НГЭ, осложненном СХТБ, по сравнению с больными НГЭ без СХТБ имели достоверно более низкий уровень качества жизни по таким параметрам опросника SF-36, как: физическое функционирование (54 и 74 балла соответственно), ролевое физическое функционирование (65 и 86 баллов), общее состояние здоровья (53 и 94 балла), а также по показателям жизнеспособности (67 и 86 баллов), социального функционирования (63 и 95 баллов) и психологического здоровья (40 и 86 баллов соответственно), $p < 0,001$.

2. У женщин с НГЭ, осложненном СХТБ, эктопические очаги в 93,3% выглядели буровато-синюшного цвета с высокой концентрацией Т- (40*) и В- (79*) лимфоцитов в них ($p < 0,05$), тогда как у пациенток без СХТБ визуально чаще были отмечены красные (50%) и белые (30%) очаги, а буровато-синюшные – лишь в 20%, а концентрация Т- (11*) и В- (15*) лимфоцитов в них была значимо меньше ($p < 0,05$). *Примечание: абс. кол-во клеток в поле зрения.

3. Для пациенток с НГЭ и СХТБ были характерны следующие надсегментарные и сегментарные расстройства вегетативной нервной системы: наличие синдрома вегетативной дисфункции с высоким уровнем баллов (51 балл при 95%-й частоте встречаемости), преимущественно симпатикотонический тип вегетативной реактивности (у 41% больных), высокие баллы реактивной (49,5 баллов) и личностной тревожности (51 балл). Для пациенток с НГЭ без СХТБ был

характерен нормальный тип вегетативной реактивности, высокий уровень баллов вегетативной дисфункции встречался в 53,3% случаев с преобладанием низкого уровня реактивной (29 баллов) и личностной (30,5 баллов) тревожности, $p < 0,001$.

4. Комплексная терапия СХТБ у женщин с НГЭ, включающая помимо базовой гормональной терапии (диеногест) препараты центрального действия, которые воздействуют на невропатический компонент боли, и НПВС, направленные на ноцицептивный компонент боли, оказалась достоверно эффективной в отношении снижения болевого синдрома: по ВАШ на 60%, по опроснику Мак-Гилла (снижение индекса числа выбранных дескрипторов на 75% и рангового индекса боли на 47,8%), а также улучшения параметров вегетативного гомеостаза (снижение баллов вегетативной дисфункции на 35%) и эмоционально-личностного состояния (уменьшение уровня личностной (на 15,7%) и реактивной (на 29,6%) тревожности), $p < 0,05$. Кроме этого, в динамике проводимой терапии было отмечено повышение Me (P^{25} ; P^{75}) следующих параметров качества жизни: физического (на 33,3%) и ролевого физического функционирования (на 25,6%), по шкале боли (на 119,5%), по шкале общего состояния здоровья (на 73,3%), улучшение жизнеспособности (на 27,7%), а также повышение уровня социального (на 43,3%) и ролевого эмоционального функционирования (на 49,5%), и что самое главное – улучшение по шкале психологического здоровья на 112,8%, $p < 0,001$.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При курации пациенток с НГЭ и СХТБ целесообразно рекомендовать осмотр невролога для проведения оценки вегетативного статуса и назначения комплексного лечения болевого синдрома.

2. Для интегративной оценки болевого синдрома у пациенток с НГЭ целесообразно использовать не только ВАШ для определения тяжести болевого синдрома, но и опросник Мак-Гилла для качественного анализа боли.

3. У женщин с НГЭ при установлении диагноза хронической невропатической боли рекомендовано применение препаратов центрального действия (трициклические антидепрессанты, противосудорожные препараты) сроком на 3 месяца.

4. Примером эффективной схемы лечения СХТБ у пациенток с НГЭ является назначение Диенгеста (2 мг) по 1 таблетке ежедневно в течение 6 месяцев; препаратов НПВС (в исследовании препарат «Нимесулид»): по 1 таблетке (100 мг) два раза в сутки 7 дней; Amitриптилина (25 мг): в первую неделю по 12,5 мг (1/2 таблетки) на ночь, далее по 1 таблетке (во время или после еды) на ночь непрерывно в течение 3 месяцев; Габапентина: в 1-й день 300 мг 1 раз в сутки на ночь; 2-й день: 300 мг 2 раза в сутки утром и вечером; 3-й день: 300 мг 3 раза в сутки – в течение трех месяцев (при сохранении болевого синдрома на ночь – 600 мг) (Приложение).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- Агонисты ГнРГ – агонисты гонадотропных релизинг – гормонов;
- ВАШ – визуальная аналоговая шкала;
- ВНС – вегетативная нервная система;
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения;
- ИГХ – иммуногистохимический;
- ИЛ – интерлейкин;
- КОК – комбинированные оральные контрацептивы;
- НГЭ – наружный генитальный эндометриоз;
- НПВС – нестероидные противовоспалительные средства;
- ПГ – простагландин;
- РОАГ – Российское общество акушеров-гинекологов;
- Ст. – стадия;
- СХТБ – синдром хронической тазовой боли;
- ТЦА – трициклические антидепрессанты;
- ТНФ- α - туморонекротический фактор- α ;
- УЗИ – ультразвуковое исследование;
- ФНО- α - фактор некроза опухоли- α ;
- ХТБ - хроническая тазовая боль;
- ЦНС – центральная нервная система;
- ЦС – центральная сенситизация;
- СА 125 – раковый антиген (cancer antigen 125);
- CD – кластер дифференцировки (англ. cluster of differentiation);
- EFI – Endometriosis fertility index;
- EFNS – European Federation of Neurological Societies;
- ESHRE – European Society of Human Reproduction and Embryology;
- LUNA – лапароскопическая абляция крестцово-маточного нерва;
- MCP-1 – monocyte chemoattractant protein 1;

MIF – фактор, вызывающий миграцию макрофагов;

NF – нейрофиламент;

R-AFS – пересмотренная классификация генитального эндометриоза Американского общества фертильности (1996);

TGF- β – трансформирующий ростовой фактор β ;

TRPV-1 – ваниллоидные болевые рецепторы 1 типа;

VERF – сосудистый эндотелиальный фактор роста;

WERF – World Endometriosis Research Foundation.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян, Л. В. Сравнительная характеристика эутопического эндометрия при эндометриозе и в отсутствие данного заболевания / Л. В. Адамян, Я. Б. Азнаурова, А. А. Осипова // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 10–15.
2. Аскеров, А. А. Дифференцированный подход в диагностике и лечении эндометриоза у женщин репродуктивного возраста / А. А. Аскеров, А. Ж. Сатыбалдиева, Б. Б. Бозгорпоева // Вестн. Кыргызско-Российского Славянского ун-та. – 2017. – Т. 17, № 7. – С. 7–10.
3. Баггиш, М. С. Атлас анатомии таза и гинекологической хирургии / М. С. Баггиш, М. М. Каррам ; пер. с англ., под ред. Л. В. Адамян. – Лондон : Elsevier Ltd., 2009. – 1184 с.
4. Богатова, И. К. Состояние вегетативной нервной системы у женщин с генитальным эндометриозом / И. К. Богатова, О. К. Семенова // Вестн. новых мед. технологий. – 2007. – Т. 14, № 4. – С. 121–123.
5. Богуславская, Д. В. Эндометриоз и бесплодие (обзор литературы) / Д. В. Богуславская, D. I. Lebovic // Проблемы репродукции. – 2011. – Т. 17, № 2. – С. 69–74.
6. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика : рук. для врачей / А. М. Вейн, Т. Г. Вознесенская, О. В. Воробьева [и др.] ; под ред. В. Л. Голубева. – М. : МИА, 2010. – 640 с.
7. Газазян, М. Г. Клиническое расследование: 44% ошибок. Результативные подходы к диагностике хронического тазового болевого синдрома / М. Г. Газазян, А. В. Хардигов // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2012. – № 1 (7). – С. 59–65.
8. Глобальный консенсус по современному ведению эндометриоза. 2013 [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://www.endometriosis.su/wp-content/uploads/2012/07/Konsensys.pdf> (дата обращения: 20.10.2018 г.).

9. Голубев, В. Л. Неврологические синдромы. Руководство для врачей / В. Л. Голубев, А. М. Вейн. – М. : Эйдос Медиа, 2012. – 832 с.
10. Готье, С. В. Методы оценки качества жизни прижизненных доноров органов / С. В. Готье, В. К. Константинов // Вестн. трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 82–88.
11. Грек, Л. П. Особенности патогенеза и лечения хронической тазовой боли при генитальном эндометриозе (обзор литературы) / Л. П. Грек, З. М. Дубоссарская // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2016. – Т. 6, № 4 (46). – С. 493–503.
12. Дифференциальный диагноз психосоматического компонента «Синдром хронической тазовой боли» / П. Г. Шварц, Ф. К. Горячев, М. Н. Гурьев [и др.] // Справочник врача общей практики. – 2013. – № 5. – С. 12–21.
13. Дифференцированная терапия инфильтративного эндометриоза и синдрома хронической тазовой боли в зависимости от вегетативного статуса пациенток / Д. Е. Кузнецова, С. В. Прокопенко, Т. А. Макаренко [и др.] // Проблемы репродукции. – 2018. – № 6. – С. 121–131.
14. Доброхотова, Ю. Э. Диагностические и лечебные аспекты при эндометриозе у пациенток с хронической тазовой болью / Ю. Э. Доброхотова, А. А. Грудкин // Лечебное дело. – 2012. – № 2. – С. 75–80.
15. Ефименко, Т. О. Структура, характер и интенсивность болевого синдрома при различных формах наружного генитального эндометриоза / Т. О. Ефименко // Журн. акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, № 2. – С. 24–30.
16. Использование транскриптомных баз данных для анализа патогенетических факторов эндометриоза / М. Ю. Бобров, И. С. Балашов, Е. С. Филиппова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 4. – С. 34–44.
17. Каракулова, Ю. В. Роль антиноцицептивной серотонинергической системы в патогенезе и лечении диабетической периферической нейропатии / Ю. В. Каракулова, Е. А. Батуева // Уральский мед. журн. – 2012. – № 5. – С. 53–57.

18. Качество жизни больных эндометриозом / М. М. Сонова, О. Н. Логинова, К. Н. Арсланян [и др.] // Проблемы репродукции. – 2015. – № 6. – С. 89–96.
19. Клиническая эффективность различной медикаментозной терапии рецидивов синдрома хронической тазовой боли при перитонеальном эндометриозе / Р. А. Мусольянц, И. И. Куценко, Е. И. Кравцова [и др.] // Кубанский науч. мед. вестн. – 2015. – Т. 6, № 155. – С. 89–93.
20. Клинические и диагностические особенности ретроцервикального эндометриоза / И. К. Альмова, Е. Г. Хилькевич, В. Д. Чупрынин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 6. – С. 45–53.
21. Клинические рекомендации. Эндометриоз. МКБ 10: № 80. 2016. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/endometrioz_13935/. (дата обращения: 12.01.2017).
22. Клюкина, Л. А. Диеногест - современные представления о гормональной терапии в комплексном лечении эндометриоза / Л. А. Клюкина // Арх. акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2016. – Т. 3, № 3. – С. 165–166.
23. Комплексное лечение хронической тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе / А. В. Ласкевич, Л. В. Адамян, М. М. Сонова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 6. – С. 83–89.
24. Кузнецова, Д. Е. Особенности вегетативного статуса и качество жизни у пациенток с наружным генитальным эндометриозом и синдромом хронической тазовой боли / Д. Е. Кузнецова, С. В. Прокопенко, Т. А. Макаренко // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – № 3. – С. 12–21.
25. Кузнецова, Д. Е. Особенности вегетативного статуса у пациенток с наружным генитальным эндометриозом и синдромом хронической тазовой боли / Д. Е. Кузнецова, Т. А. Макаренко // XIII Международный конгресс по репродуктивной медицине : материалы. – М., 2019. – С. 72–73.
26. Кузнецова, Д. Е. Состояние параметров вегетативного гомеостаза и качество жизни у пациенток с наружным генитальным эндометриозом и

синдромом хронической тазовой боли / Д. Е. Кузнецова // Сборник к межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». – Красноярск, 2019. – С. 73-79.

27. Кузнецова, И. В. Эндометриоз и тазовая боль / И. В. Кузнецова // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2014. – № 3 (35). – С. 18–27.

28. Леваков, С. А. Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении / С. А. Леваков, М. Б. Хамошина. – М. : Редакция журнала «StatusPraesens», 2012. – 16 с.

29. Медикаментозная терапия в лечении эндометриоза / А. А. Попов, Б. А. Слободянюк, Т. Н. Мананникова [и др.] // Мед. совет. – 2016. – № 2. – С. 86–91.

30. Меньшикова, Н. С. Функциональный полиморфизм генов иммуносупрессорных цитокинов при наружном генитальном эндометриозе / Н. С. Меньшикова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2013. – № 1. – С. 24–26.

31. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли / Российская межрегиональная общественная организация «Общество по изучению боли» ; под ред. Н. Н. Яхно. – [Б. м. : Б. и.], 2015. – 28 с.

32. Морфологический субстрат и патогенетические механизмы синдрома тазовой боли при эндометриозе. Часть II. Ремоделирование периферической нервной ткани в очагах эндометриоза / Е. А. Коган, А. С. Овакимян, Н. Б. Парамонова [и др.] // Арх. патологии. – 2016. – Т. 78, № 3. – С. 20–25.

33. Московенко, Н. В. Психофизическая рекреация в профилактике синдрома хронической тазовой боли у женщин репродуктивного возраста / Н. В. Московенко, Г. Б. Безнощенко, А. В. Московенко // Уральский мед. журн. – 2012. – № 9 (101). – С. 78–83.

34. Неймарк, А. И. Сочетанная патология в урогинекологии : диагностика и лечение / А. И. Неймарк, Н. В. Шелковникова, Т. С. Таранина. – М. : E-noto, 2014. – 223 с.

35. Никифорова, Д. Е. Молекулярные механизмы формирования синдрома хронической тазовой боли у пациенток с наружным генитальным

эндометриозом: маркеры и мишени для диагностики и лечения (обзор литературы) / Д. Е. Никифорова, Т. А. Макаренко, А. Б. Салмина // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 2018. – Т. 73, № 4. – С. 221–228.

36. Никифорова, Д. Е. Патофизиологические механизмы формирования синдрома хронической тазовой боли у пациенток с наружным генитальным эндометриозом / Д. Е. Никифорова, С. В. Прокопенко, Н. В. Сизых // VI Международная российско-германская научно-практическая конференция врачей акушеров-гинекологов, посвященная 75-летию Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, 22 ноября 2017 г.): сб. науч. тр. – Красноярск, 2017. – С. 72–79.

37. Никифорова, Д. Е. Современные подходы к диагностике и лечению эндометриоза яичников / Д. Е. Никифорова, Т. А. Макаренко // VI Международная российско-германская научно-практическая конференция врачей акушеров-гинекологов, посвященная 75-летию Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, 22 ноября 2017 г.): сб. науч. тр. – Красноярск, 2017. – С. 52–61.

38. Опыт применения постоянной электростимуляции сакрального сплетения для купирования у женщин нейрогенной хронической тазовой боли / А. В. Сафин, А. Н. Бобровская, О. В. Дуров [и др.] // Клин. практика. – 2013. – Vol. 1, № 13. – С. 31–36.

39. Оразов, М. Р. Диеногест в лечении хронической тазовой боли при аденомиозе / М. Р. Оразов, А. В. Чайка, Е. Н. Носенко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2013. – Т. 18, № 3. – С. 49–54.

40. Оразов, М. Р. Хронический тазовый болевой синдром. От нового в понимании этиопатогенеза к новому в диагностике и терапии. Клиническая лекция / М. Р. Оразов, Х. Ю. Симоновская, Т. С. Рябинкина ; под ред. В. Е. Радзинского. – М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2016. – 24 с.

41. Особенности морфологической структуры эндометриоидных инфильтратов у женщин с синдромом хронических тазовых болей / Т. О.

Ефименко, И. Ю. Коган, Т. Г. Траль [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, № 1. – С. 26–33.

42. Особенности формирования компонентов хронической тазовой боли при перитонеальном эндометриозе / И. И. Куценко, Е. И. Кравцова, Р. А. Мусольянц [и др.] // Мед. вестн. Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 3. – С. 434–437.

43. Патогенез и патофизиология эндометриоза / А. С. Кенесары, Р. Г. Надирбаева, А. Н. Надирбаев [и др.] // Вестн. Казахского Нац. мед. ун-та. – 2017. – № 1. – С. 68–76.

44. Полушин, Ю. С. Оптимизация послеоперационного обезболивания больных наружным генитальным эндометриозом тяжелой степени / Ю. С. Полушин, В. Ф. Беженарь // Журн. акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX, № 4. – С. 26–31.

45. Применение грандаксина для коррекции биоритма вегетативного тонуса у женщин с наружным генитальным эндометриозом / А.В. Поморцев, Г. В. Гудков, И. В. Поморцева [и др.] // Вестн. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов. – 2000. – № 1. – С. 120–125.

46. Профилактика рецидива наружного генитального эндометриоза / М. А. Геворкян, И. Б. Манухин, Л. В. Григорова [и др.] // Гинекология. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 49–51.

47. Радзинский, В. Е. Эндометриоз: лечить или не лечить, а если да, то чем? / В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина // Фарматека. – 2009. – № 9. – С. 64–67.

48. Рябинкина, Т. С. Репродуктивные планы: сохранить и приумножить потенциал. Итоги встречи российских врачей с руководством Европейского общества гинекологов и Европейского общества по контрацепции и репродуктивному здоровью (Москва, 12-13 марта 2013 года) / Т. С. Рябинкина, С. Ю. Симоновская, С. А. Маклецова. – М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2013. – 24 с.

49. Сандакова, Е. А. Тревожно-депрессивные акцентуации в оценке качества жизни больных генитальным эндометриозом / Е. А. Сандакова, И. В. Чернышова // Лечение и профилактика. – 2013. – № 2 (6). – С. 54–58.
50. Сафиуллина, Г. И. Медико-социальные аспекты синдрома хронической тазовой боли у женщин репродуктивного возраста / Г. И. Сафиуллина, А. Ш. Исхакова // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2014. – № 1. – С. 60–65.
51. Серотониновый и цитокиновый статус пациенток с хронической тазовой болью при перитонеальном эндометриозе / И. И. Куценко, Р. А. Мусольянц, Е. И. Кравцова [и др.] // Доктор.Ру. – 2016. – № 7 (124). – С. 10–14.
52. Синдром хронической тазовой боли у пациенток с наружным генитальным эндометриозом: патофизиологические механизмы формирования и аспекты лечения (обзор литературы) / Д. Е. Никифорова, Т. А. Макаренко, С. В. Прокопенко [и др.] // Проблемы репродукции. – 2017. – Т. 23, № 4. – С. 98–104.
53. Синдром хронической тазовой боли у пациенток с эндометриозом: сложности диагностики и междисциплинарный подход : метод. рекомендации / сост. Д. Е. Кузнецова, Т. А. Макаренко, С. В. Прокопенко. – Красноярск, 2019. – 82 с.
54. Слесаревская, М. Н. Особенности симптоматики и психоэмоционального статуса у женщин с синдромом хронической тазовой боли / М. Н. Слесаревская, И. В. Кузьмин, Ю. А. Игнашов // Уролог. ведомости. – 2015. – Т. 5, № 3. – С. 16–19.
55. Смирнова, И. В. Эндометриоз-ассоциированное бесплодие / И. В. Смирнова, А. Г. Бресский, О. В. Лысенко // Охрана материнства и детства. – 2011. – № 1-17. – С. 63–65.
56. Содержание ИЛ-1 β , ИЛ-8 и субстанции Р в плазме крови и перитонеальной жидкости пациенток с различными формами наружного генитального эндометриоза и хронической тазовой болью / А. С. Овакимян, Л. В. Кречетова, В. В. Вторушина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 3. – С. 79–86.

57. Сонова, М. М. Клинико-морфологические, молекулярно-биологические и лечебные факторы генитального эндометриоза / М. М. Сонова // АГ-Инфо. – 2010. – № 2. – С. 24–35.
58. Сравнительный анализ эффективности диеногеста и лейпрорелина в комплексном лечении генитального эндометриоза / Л. В. Адамян, М. М. Сонова, О. Н. Логинова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2013. – № 4. – С. 33–38.
59. Федотова, Л. В. Особенности вегетативного гомеостаза, функции эндотелия и качества жизни у женщин с эндометриозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.05 / Федотова Лариса Валентиновна. – Екатеринбург, 2012. – 25 с.
60. Чернуха, Г. Е. Эндометриоз и хроническая тазовая боль: причины и последствия / Г. Е. Чернуха // Проблемы репродукции. – 2011. – № 5. – С. 83–89.
61. Чернышова, И. В. Состояние серотонин транспортной системы у больных генитальным эндометриозом / И. В. Чернышова, Е. А. Сандакова, А. А. Шутов // Уральский мед. журн. – 2013. – № 4. – С. 70–75.
62. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных / Российское общество акушеров-гинекологов [и др.]. – М. : [Б. и.], 2013. – 65 с.
63. Эффективность комбинированного лечения бесплодия, ассоциированного с эндометриозом / Н. В. Артымук, Л. Н. Данилова, В. О. Червов [и др.] // Фарматека. – 2017. – № 12 (345). – С. 56–61.
64. Эффективность комплексного подхода к лечению болевого синдрома и психоэмоциональных нарушений у женщин с наружным генитальным эндометриозом / Л. В. Адамян, Ж. Р. Гарданова, Е. Л. Яроцкая [и др.] // Проблемы репродукции. – 2016. – Т. 22, № 2. – С. 85–93.
65. Эффективность лечения тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом / М. Р. Оразов, В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина [и др.] // Трудный пациент. – 2017. – Т. 15, № 8-9. – С. 24–27.
66. Эффективность лечения хронической тазовой боли у пациенток с наружным генитальным эндометриозом в зависимости от уровня метаболитов

эстрогенов / И. Б. Манухин, М. В. Прохорова, М. А. Геворкян [и др.] // Гинекология. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 16–18.

67. Ярмолинская, М. И. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы / М. И. Ярмолинская, Э. К. Айламазя. – СПб. : Эко-вектор, 2017. – 615 с.

68. Ярмолинская, М. И. Опыт применения диеногеста в комбинированном лечении генитального эндометриоза / М. И. Ярмолинская, В. Ф. Беженарь // Фарматека. – 2013. – № 3 (256). – С. 48–51.

69. Ярмолинская, М. И. Современные подходы к назначению add-back-терапии больным генитальным эндометриозом / М. И. Ярмолинская, В. М. Денисова // Эффектив. фармакотерапия. – 2015. – № 36. – С. 24–31.

70. “I can’t get no satisfaction”: deep dyspareunia and sexual functioning in women with rectovaginal endometriosis / P. Vercellini, E. Somigliana, L. Buggio [et al.] // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 98, № 6. – P. 1503–1511.e1.

71. A call for more transparency of registered clinical trials on endometriosis / S. W. Guo, L. Hummelshoj, D. L. Olive [et al.] // Hum. Reprod. – 2009. – Vol. 24, № 6. – P. 1247–1254.

72. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4mg of dienogest daily for endometriosis / G. Köhler, T. A. Faustmann, C. Gerlinger [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2010. – Vol. 108, № 1. – P. 21–25.

73. A pilot double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the efficacy of trace elements in the treatment of endometriosis-related pain: study design and methodology / D. Oberweis, P. Madelenat, M. Nisolle [et al.] // Nutrition and Dietary Supplements. – 2016. – Vol. 8. – P. 1–8.

74. Abesadze, E. How to understand the complexity of endometriosis-related pain / E. Abesadze, S. Mechsner, V. Chiantera // J. Endometr. Pelvic Pain Disord. – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 30–38.

75. ACOG Committee Opinion No. 738: Aromatase Inhibitors in Gynecologic Practice // Obstet. Gynecol. – 2018. – Vol. 131, № 6. – P. e194–e199.

76. An exploratory study into objective and reported characteristics of neuropathic pain in women with chronic pelvic pain / H. R. Lucy, J. Reid, A. Choa [et al.] // *Plosone*. – 2016. – Vol. 11, № 4. – P. e0151950.
77. Anxiety and depression in patients with endometriosis: impact and management challenges / A. S. Lagana, V. L. La Rosa, A. M. C. Rapisarda [et al.] // *Int. J. Womens Health*. – 2017. – Vol. 9. – P. 323–330.
78. Association of history of surgery for endometriosis with severity of deeply infiltrating endometriosis / J. Sibiude, P. Santulli, L. Marcellin [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 124, № 4. – P. 709–717.
79. Biopsychosocial correlates of persistent postsurgical pain in women with endometriosis / E. T. Carey, C. E. Martin, M. T. Siedhoff [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2014. – Vol. 124, № 2. – P. 169–173.
80. Bowel endometriosis: diagnosis and management / C. Nezhat, A. Li, R. Falik [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 218, № 6. – P. 549–562.
81. Brown, J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis / J. Brown, T. J. Crawford, C. Allen // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol. 1. – CD004753.
82. Brown, J. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis / J. Brown, S. Kives, M. Akhtar // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – № 3. – CD002122.
83. Brzezinski, A. Gastroenterological Causes of Pelvic Pain / A. Brzezinski // *Genitourinary pain and inflammation: diagnosis and management* / ed. J. M. Potts. – Humana Press, 2008. – P. 117–126.
84. Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis / J. Brawn, M. Morotti, K. T. Zondervan [et al.] // *Hum. Reprod. Update*. – 2014. – Vol. 20, № 5. – P. 737–747.
85. Chronic pelvic pain in an interdisciplinary setting: 1-year prospective cohort / C. Allaire, C. Williams, S. Bodmer-Roy [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 2018, № 1. – P. 114.e1–114.e12.

86. Chronic Pelvic Pain Syndrome-Related Diagnoses in an Outpatient Office Setting / B. W. Fenton, L. Brobeck, E. Witten [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2012. – Vol. 74, № 1. – P. 64–67.
87. Comparison of the efficacy of dienogest and levonorgestrel-releasing intrauterine system after laparoscopic surgery for endometriosis / K. H. Lee, Y. W. Jung, S. Y. Song [et al.] // *J. Obstet. Gynecol. Res.* – 2018. – Vol. 44, № 9. – P. 1779–1786.
88. Daniilidis, A. Comments on the ESHRE recommendations for the treatment of minimal endometriosis in infertile women / A. Daniilidis, G. Pados // *Reprod. Biomed. Online.* – 2018. – Vol. 36, № 1. – P. 84–87.
89. Deep dyspareunia and sexual quality of life in women with endometriosis / L. K. Shum, M. A. Bedaiwy, C. Allaire [et al.] // *Sex. Med.* – 2018. – Vol. 6, № 3. – P. 224–233.
90. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment / P. R. Koninckx, A. Ussia, L. Adamyan [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 98, № 3. – P. 564–571.
91. Deeply infiltrating endometriosis and infertility: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines / E. Mathieu d'Argent, J. Cohen, C. Chauffour [et al.] // *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* – 2018. – Vol. 46, № 3. – P. 357–367.
92. Deguara, C. S. Does minimally invasive surgery for endometriosis improve pelvic symptoms and quality of life? / C. S. Deguara, L. Pepas, C. Davis // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 24, № 4. – P. 241–244.
93. Detailed analysis of a randomized, multicenter, comparative trial of dienogest versus leuprolide acetate in endometriosis / T. Strowitzki, J. Marr, C. Gerlinger [et al.] // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2012. – Vol. 117, № 3. – P. 228–233.
94. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study / K. E. Nnoaham, L. Hummelshoj, S. H. Kennedy [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 98, № 3. – P. 692 – 701.e5.
95. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebocontrolled study / T. Strowitzki, T. Faustmann,

C. Gerlinger [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2010. – Vol. 151, № 2. – P. 193–198.

96. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile / S. Sasagawa, Y. Shimizu, H. Kami [et al.] // *Steroids.* – 2008. – Vol. 73, № 2. – P. 222–231.

97. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis – a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial / T. Harada, M. Momoeda, Y. Taketani [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 91, № 3. – P. 675–681.

98. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial / T. Strowitzki, J. Marr, C. Gerlinger [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25, № 3. – P. 633–641.

99. Dyspareunia and quality of sex life after surgical excision of endometriosis: a systematic review / N. Fritzer, A. Tammaa, H. Salzer [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2014. – Vol. 173. – P. 1–6.

100. Effect of antiangiogenic treatment on peritoneal endometriosis-associated nerve fibers / E. Novella-Maestre, S. Herraiz, M. J. Vila-Vives [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 98, № 5. – P. 1209–1217.

101. Effect of disease-modifying anti-rheumatic drugs on therapeutic outcomes among women with endometriosis / A. Kotlyar, S. Shue, X. Liu [et al.] // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2018. – Vol. 141, № 2. – P. 228–233.

102. Effectiveness of Dienogest for Treatment of Recurrent Endometriosis: Multicenter Data / J. H. Lee, J. Y. Song, K. W. Yi [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2018. – Vol. 25, № 10. – P. 1515–1522.

103. Effects of presacral neurectomy on pelvic pain in women with and without endometriosis / P. Jedrzejczak, A. Sokalska, R. Spaczynski [et al.] // *Ginekol. Pol.* – 2009. – Vol. 80, № 3. – P. 172–178.

104. Efficacy of acupuncture on pelvic pain in patients with endometriosis: study protocol for a randomized, single-blind, multi-center, placebo-controlled trial / R. Liang, P. Li, X. Peng [et al.] // *Trials*. – 2018. – Vol. 19. – P. 314.
105. Elagolix treatment for endometriosis-associated pain: results from a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study / P. M. Diamond, B. Carr, W. P. Dmowski [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2014. – Vol. 21, № 3. – P. 363–371.
106. EMAS position statement: Managing the menopause in women with a past history of endometriosis / M. H. Moen, M. Rees, M. Brincat [et al.] // *Maturitas*. – 2010. – Vol. 67, № 1. – P. 94–97.
107. Endometriosis / K. T. Zondervan, C. M. Becker, K. Koga [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers*. – 2018. – Vol. 4, № 1. – P. 9.
108. Endometriosis doubles the risk of sexual dysfunction: a cross-sectional study in a large amount of patients / F. Fairbanks, C. H. Abdo, E. C. Baracat [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 33, № 7. – P. 544–547.
109. Endometriosis: current and future medical therapies / P. Vercellini, E. Somigliana, P. Viganò [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2008. – Vol. 22, № 2. – P. 275–306.
110. Endometriosis: Science and Practice / eds. L. C. Giudice, J. L. H. Evers, D. L. Healy. – San Francisco : Wiley-Blackwell, 2012. – 582 p.
111. ENZIAN-Score, classification of deep infiltrating endometriosis / F. Tuttlies, J. Keckstein, U. Ulrich [et al.] // *Zentralbl. Gynakol.* – 2005. – Vol. 127, № 5. – P. 275–281.
112. Epigenetic Disorder May Cause Downregulation of HOXA10 in the Eutopic Endometrium of Fertile Women With Endometriosis / H. Lu, X. Yang, Y. Zhang [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2013. – Vol. 20, № 1. – P. 78–84.
113. Estradiol promotes EMT in endometriosis via MALAT1/miR200s sponge function / Y. Du, Z. Zhang, W. Xiong [et al.] // *Reproduction*. – 2018. – Vol. 157, № 2. P. 179–188.
114. Expression of natural cytotoxicity receptors on peritoneal fluid natural killer cell and cytokine production by peritoneal fluid natural killer cell in women with

endometriosis / A. Funamizu, A. Fukui, M. Kamoi [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2014. – Vol.71, № 4. – P. 359–367.

115. Ferrero, S. Current and emerging treatment options for endometriosis / S. Ferrero, G. Evangelisti, F. Barra // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2018. – Vol. 19, № 10. – P. 1109–1125.

116. First line management without IVF of infertility related to endometriosis: Result of medical therapy? Results of ovarian superovulation? Results of intrauterine insemination? CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines / J. Boujenah, P. Santulli, E. Mathieu-d'Argent [et al.] // *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* – 2018. – Vol. 46, № 3. – P. 331–337.

117. Fluorescence of Deep Infiltrating Endometriosis During Laparoscopic Surgery: A Preliminary Report on 6 Cases / N. A. De, G.-B. Cadiere, P. Bourgeois [et al.] // *Surg. Innov.* – 2018. – Vol. 25, № 5. – P. 450–454.

118. Flyckt, R. Surgical Management of Endometriosis in Patients with Chronic Pelvic Pain / R. Flyckt, S. Kim, T. Falcone // *Semin. Reprod. Med.* – 2017. – Vol. 35, № 1. – P. 54–64.

119. Functional Connectivity Is Associated With Altered Brain Chemistry in Women With Endometriosis-Associated Chronic Pelvic Pain / S. As-Sanie, J. Kim, T. Schmidt-Wilcke [et al.] // *J. Pain.* – 2016. – Vol. 17, № 1. – P. 1–13.

120. Functional Outcomes After Rectal Resection for Deep Infiltrating Pelvic Endometriosis: Long-term Results / S. Erdem, S. Imboden, A. Papadia [et al.] // *Dis. Colon Rectum.* – 2018. – Vol. 61, № 6. – P. 733–742.

121. Global approach to chronic pelvic and perineal pain: From the concept of organ pain to that of dysfunction of visceral pain regulation systems / L. J. Labat, T. Riant, D. Delavierre [et al.] // *Prog. Urol.* – 2010. – Vol. 20, № 12. – P. 1027–1034.

122. Haase, V. H. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism / V. H. Haase // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2010. – Vol. 299, № 1. – P. F1–F13.

123. Healey, M. Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blinded trial comparing excision and ablation / M. Healey, W. C. Ang, C. Cheng // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94, № 7. – P. 2536–2540.

124. Healey, M. To excise or ablate endometriosis? A prospective randomized double-blinded trial after 5-year follow-up / M. Healey, C. Cheng, H. Kaur // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2014. – Vol. 21, № 6. – P. 999–1004.
125. Health-related quality of life in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome and frequently associated comorbidities / A. M. Suskind, S. H. Berry, M. J. Suttorp [et al.] // *Qual. Life Res.* – 2013. – Vol. 22, № 7. – P. 1537–1541.
126. Health-related quality of life in women with endometriosis, compared with the general population and women with rheumatoid arthritis / N. J. Verket, T. Uhlig, L. Sandvik [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2018. – Vol. 97, № 11. – P. 1339–1348.
127. High Frequency of Symptoms Suggestive of Endometriosis in a Clinic-Based Sample of Low-Income Women in Mexico City / C. Harris, T. C. Willie, L. F. Cardoso [et al.] // *World Med. Health Policy.* – 2018. – Vol. 10, № 4. – P. 415–419.
128. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: a possible etiopathogenetic link / E. Cicinelli, G. Trojano, M. Mastromauro [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2017. – Vol. 108, № 2. – P. 289–294.
129. Holloran, S. Surgical Evaluation and Treatment of the Patient with Chronic Pelvic Pain / S. Holloran, M. Brigid // *Obstet. Gynecol. Clin. Nnorth Am.* – 2014. – Vol. 41, № 3. – P. 357–362.
130. Howard, F. M. Chronic abdominopelvic pain in women / F. M. Howard, K. Berkley // *Pain 2012 refresher courses: 14th world congress on pain.* – Seattle : IASPPress, 2012. – P. 209–225.
131. Ianieri, M. M. Recurrence in Deep Infiltrating Endometriosis: A Systematic Review of the Literature / M. M. Ianieri, D. Mautone, M. Ceccaroni // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2018. – Vol. 25, № 5. – P. 786–793.
132. Identification of displaced endometrial glands and embryonic duct remnants in female fetal reproductive tract: possible pathogenetic role in endometriotic and pelvic neoplastic processes / J. B. Jolinier, J. M. Ayoubi, G. Lesec [et al.] // *Front. Physiol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 444.

133. Immunohistochemical evaluation of epithelial antigen Ber-Ep4 and CD10: new markers for endometriosis? / G. Capobianco, J. M. Wenger, V. Marras [et al.] // *Eur. J. Gynecol. Oncol.* – 2013. – Vol. 34, № 3. – P. 254–256.
134. Impact of Endometriosis-Related Adhesions on Quality of Life among Infertile Women / A. I. Abd El-Kader, A. S. Gonied, M. Lotfy [et al.] // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2019. – Vol. 13, № 1. – P. 72–76.
135. Intrafollicular inflammatory cytokines but not steroid hormone concentrations are increased in naturally matured follicles of women with proven endometriosis / G. Wu, N. A. Bersinger, M. D. Mueller [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2017. – Vol. 34, № 3. – P. 357–364.
136. Is Shifting to a Progestin Worthwhile When Estrogen-Progestins Are Inefficacious for Endometriosis-Associated Pain? / P. Vercellini, F. Ottolini, M. P. Frattaruolo [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2018. – Vol. 25, № 5. – P. 674–682.
137. Jensen, J. T. Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence / J. T. Jensen, W. Schlaff, K. Gordon // *Fertil. Steril.* – 2018. – Vol. 110, № 1. – P. 137–142.
138. Kappou, D. Medical treatments for endometriosis / D. Kappou, M. Matalliotakis, I. Matalliotakis // *Minerva Ginecol.* – 2010. – Vol. 62, № 5. – P. 415–432.
139. Kinase signalling pathways in endometriosis: potential targets for non-hormonal therapeutics / B. D. McKinnon, V. Kocbek, K. Nirgianakis [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2016. – Vol. 22, № 3. – P. 382–403.
140. Laparoscopic Surgery for Severe Rectovaginal Endometriosis Compromising the Bowel: A Prospective Cohort Study / A. Kent, F. Shakir, T. Rockall [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2016. – Vol. 23, № 4. – P. 526–534.
141. Liang, Y. Potential role of estrogen in maintaining the imbalanced sympathetic and sensory innervation in endometriosis / Y. Liang, S. Yao // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2016. – Vol. 424, № 3. – P. 42–49.

142. Life after a diagnosis with endometriosis - a 15 years follow-up study / B. Fagervold, M. Jenssen, L. Hummelshoj [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2009. – Vol. 88, № 8. – P. 914–919.
143. Lindsay, S. F. Emerging therapy for endometriosis / S. F. Lindsay, D. E. Luciano, A. A. Luciano // *Expert Opin. Emerg. Drugs.* – 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 449–461.
144. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis / M. Momoeda, T. Harada, N. Terakawa [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2009. – Vol. 35, № 6. – P. 1069–1076.
145. Low-dose add-back therapy during postoperative GnRH agonist treatment / H.-W. Tsai, P.-H. Wang, B.-S. Huang [et al.] // *Taiwanese J. Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol. 55, № 1. – P. 55–59.
146. Low-dose SKA Progesterone and Interleukin-10 modulate the inflammatory pathway in endometriotic cell lines / F. Mancini, D. Milardi, P. Carfagna [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2018. – Vol. 55. – P. 223–230.
147. MAP kinases and the inflammatory signaling cascade as targets for the treatment of endometriosis? / P. Santulli, L. Marcellin, C. Tosti [et al.] // *Expert Opin. Ther. Targets.* – 2015. – Vol. 19, № 11. – P. 1465–1483.
148. Máté, G. Endometriosis Is a Cause of Infertility. Does Reactive Oxygen Damage to Gametes and Embryos Play a Key Role in the Pathogenesis of Infertility Caused by Endometriosis? / G. Mate, L. R. Bernstein, A. L. Torok // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2018. – Vol. 9. – P. 725.
149. McCormack, P. L. Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis / P. L. McCormack // *Drugs.* – 2010. – Vol. 70, № 16. – P. 2073–2088.
150. Medical Management of Endometriosis in Patients with Chronic Pelvic Pain / M. A. Bedaiwy, C. Allaire, P. Yong [et al.] // *Semin. Reprod. Med.* – 2017. – Vol. 35, № 1. – P. 38–53.
151. Medical treatment for the management of painful endometriosis without infertility: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines / M. Sauvan, N. Chabbert-Buffet,

M. Canis [et al.] // *Gynecol. Obstet. Fertil. Seonol.* – 2018. – Vol. 46, № 3. – P. 267–272.

152. Medical treatment in the management of deep endometriosis infiltrating the proximal rectum and sigmoid colon: a comprehensive literature review / P. Vercellini, L. Buggio, A. Borghi [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2018. – Vol. 97, № 8. – P. 942–955.

153. Metabolomics analysis of follicular fluid in women with ovarian endometriosis undergoing in vitro fertilization / A. Karaer, G. Tuncay, A. Mumcu [et al.] // *Syst. Biol. Reprod. Med.* – 2019. – Vol. 65, № 1. – P. 39–47.

154. Morotti, M. Mechanisms of pain in endometriosis / M. Morotti, K. Vincent, C. M. Becker // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2017. – Vol. 209. – P. 8–13.

155. MRI versus laparoscopy to diagnose the main causes of chronic pelvic pain in women: a test-accuracy study and economic evaluation / K. S. Khan, K. Tryposkiadis, S. A. Tirlapur [et al.] // *Health Technol. Assess.* – 2018. – Vol. 22, № 40. – P. 1–92.

156. Nerve growth factor is associated with sexual pain in women with endometriosis / B. Peng, H. Zhan, F. Alotaibi [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2018. – Vol. 25, № 4. – P. 540–549.

157. Neural involvement in endometriosis: Review of anatomic distribution and mechanisms / S. De, C. S. Ana, S. Capek [et al.] // *Clin. Anat.* – 2015. – Vol. 28, № 8. – P. 1029–1038.

158. Nie, J. Immunoreactivity of oxytocin receptor and transient receptor potential vanilloid type 1 and its correlation with dysmenorrhea in adenomyosis / J. Nie, L. Xishi, S.-W. Guo // *Am. J. Obst. Gyn.* – 2010. – Vol. 202, № 4. – P. 346. e1–e8.

159. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis / C. Allen, S. Hopewell, A. Prentice [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009. – № 2. – CD004753.

160. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially

deep infiltrating endometriosis / C. Chapron, C. Souza, B. Borghese [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26, № 8. – P. 2028–2035.

161. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis / L. J. Davis, S. S. Kennedy, J. Moore [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – № 3. – CD001019.

162. Outcomes after rectosigmoid resection for endometriosis: a systematic literature review / A. Balla, S. Quaresima, J. D. Subiela [et al.] // *Int. J. Colorectal Dis.* – 2018. – Vol. 33, № 7. – P. 835–847.

163. Oxidation-sensitive nociception involved in endometriosis-associated pain / K. Ray, J. Fahrman, B. Mitchell [et al.] // *Pain.* – 2015. – Vol. 156, № 3. – P. 528–539.

164. Pain Catastrophizing and Pain Health-Related Quality-of-Life in Endometriosis / A. E. McPeak, C. Allaire, C. Williams [et al.] // *Clin. J. Pain.* – 2018. – Vol. 34, № 4. – P. 349–356.

165. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways / B. G. Patel, E. E. Lenk, D. I. Lebovic [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 50. – P. 50–60.

166. Patients with endometriosis using positive coping strategies have less depression, stress and pelvic pain / L. Donatti, D. G. Ramos, M. P. Andres [et al.] // *Einstein (Sao Paulo).* – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 65–70.

167. Pelvic floor muscle examination in female chronic pelvic pain / C. M. Fitzgerald, C. E. Neville, T. Mallinson [et al.] // *J. Reprod. Med.* – 2011. – Vol. 56, № 3-4. – P. 117–122.

168. Pelvic pain and quality of life of women with endometriosis during quadriphasic estradiol valerate/dienogest oral contraceptive: a patient-preference prospective 24-week pilot study / G. Grandi, A. Xholli, A. Napolitano [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2015. – Vol. 22, № 5. – P. 626–632.

169. Perineural invasion in endometriotic lesions contributes to endometriosis-associated pain / Y. Liang, D. Liu, F. Yang [et al.] // *J. Pain Res.* – 2018. – Vol. 11. – P. 1999–2009.

170. Peripheral changes in endometriosis-associated pain / M. Morotti, K. Vincent, J. Brawn [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2014. – Vol. 20, № 5. – P. 717–736.
171. Personality in women with endometriosis: temperament and character dimensions and pelvic pain / F. Facchin, G. Barbara, E. Saita [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2016. – Vol. 31, № 7. – P. 1515–1521.
172. Pharmacological treatment and regional anesthesia techniques for pain management after completion of both conservative and surgical treatment of endometriosis and pelvic adhesions in women with chronic pelvic pain as a mandated treatment strategy / M.-M. Malgorzata, H. Bartosz, S. Agnieszka [et al.] // *Ann. Agric. Environ. Med.* – 2015. – Vol. 22, № 2. – P. 353–356.
173. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis / R. Seracchioli, M. Mabrouk, L. Manuzzi [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2009. – Vol. 24, № 11. – P. 2729–2735.
174. Presacral neurectomy for surgical management of pelvic pain associated with endometriosis: a descriptive review / S. Palomba, E. Zupi, A. Falbo [et al.] // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2006. – Vol. 13, № 5. – P. 377–385.
175. Progress on macrophage's proinflammatory products as markers of acute endometriosis / A. Zietek, K. Futyma, L. Nowakowski [et al.] // *J. Acute Disease.* – 2015. – Vol. 4, № 3. – P. 169–172.
176. Psychological therapies for chronic pelvic pain: systematic review of randomized controlled trials / R. Champaneria, J. P. Daniels, A. Raza [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2012. – Vol. 91, № 3. – P. 281–286.
177. Psychotherapy With Somatosensory Stimulation for Endometriosis-Associated Pain: A Randomized Controlled Trial / K. Meissner, A. Schweizer-Arau, A. Limmer [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 72, № 3. – P. 163–165.
178. Quercetin inhibits proliferation of endometriosis regulating cyclin D1 and its target microRNAs in vitro and in vivo / S. Park, W. Lim, F. W. Bazer [et al.] // *J. Nutrit. Biochem.* – 2019. – Vol. 63. – P. 87–100.

179. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain / D. S. Guzick, L. S. Huang, B. A. Broadman [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 95, № 5. – P. 1568–1573.
180. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment / F. Petraglia, D. Hornung, C. Seitz [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2012. – Vol. 285, № 1. – P. 167–173.
181. Role of interleukin-32 in the pathogenesis of endometriosis: in vitro, human and transgenic mouse data / M.-Y. Lee, S. H. Kim, Y. S. Oh [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2018. – Vol. 33, № 5. – P. 807–816.
182. Römer, T. Long-term treatment of endometriosis with dienogest: retrospective analysis of efficacy and safety in clinical practice / T. Römer // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2018. – Vol. 298, № 4. – P. 747–753.
183. Satisfaction with medical support in women with endometriosis / I. Lukas, A. Kohl-Schwartz, K. Geraedts [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 11. – P. e0208023.
184. Self-management and psychological-sexological interventions in patients with endometriosis: strategies, outcomes, and integration into clinical care / L. Buggio, G. Barbara, F. Facchin [et al.] // *Int. J. Womens Health.* – 2017. – Vol. 9. – P. 281–293.
185. Sexual function in women with deep endometriosis: correlation with quality of life, intensity of pain, depression, anxiety, and body image / I. Melis, P. Litta, L. Nappi [et al.] // *Int. J. Sex. Heal.* – 2015. – Vol. 27, № 2. – P. 175–185.
186. Similar evolution of pain symptoms and quality of life in women with and without endometriosis undergoing assisted reproductive technology (ART) / M. Mathiasen, A. G. Egekvist, U. S. Kesmodel [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2019. – Vol. 98, № 1. – P. 77–85.
187. Stratton, P. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications / P. Stratton, K. J. Berkley // *Hum. Reprod. Update.* – 2011. – Vol. 17, № 3. – P. 327–346.

188. Successful management of ureteric endometriosis by laparoscopic ureterolysis - A review and report of three further cases / D. Talreja, V. Salunke, S. Pande [et al.] // Arab. J. Urol. – 2018. – Vol. 16, № 3. – P. 342–349.
189. Surgical laparoscopic treatment of bowel endometriosis with transvaginal resection of the rectum using ultrasonically activated shears: a retrospective cohort study with description of technique / F. Rampinelli, P. Donarini, C. Visenzi [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. – 2018. – Vol. 297, № 4. – P. 985–988.
190. Surgical Treatment of Intestinal Endometriosis: Outcomes of Three Different Techniques / F. Bray-Beraldo, P. Gomes, C. Gazzo [et al.] // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2018. – Vol. 40, № 7. – P. 390–396.
191. Surgical treatment of rectovaginal endometriosis with extensive vaginal infiltration: results of a systematic three-step vagino-laparoscopic approach / R. Angioli, C. De Cicco Nardone, E. V. Cafa [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2014. – Vol. 173. – P. 83–87.
192. Sympathetic nerve block in the management of chronic pelvic and perineal pain / J. Rigaud, D. Delavierre, L. Sibert [et al.] // Prog. Urol. – 2010. – Vol. 20, № 12. – P. 1124–1131.
193. Systematic review and meta-analysis of complementary treatments for women with symptomatic endometriosis / T. A. Mira, M. M. Buen, M. G. Borges [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2018. – Vol. 143, № 1. – P. 2–9.
194. Tammaa, A. Learning curve for the detection of pouch of Douglas obliteration and deep infiltrating endometriosis of the rectum / A. Tammaa, N. Fritzer, G. Strunk // Hum. Reprod. – 2014. – Vol. 29, № 6. – P. 1199–1204.
195. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres / S. Simoens, G. Dunselman, C. Dirksen [et al.] // Hum. Reprod. – 2012. – Vol. 27. – P. 1292–1299.
196. The effect of second-line surgery on reproductive performance of women with recurrent endometriosis: a systematic review / P. Vercellini, E. Somigliana, P. Vigano` [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2009. – Vol. 88, № 10. – P. 1074–1082.

197. The Endometriosis Fertility Index (EFI) can be estimated accurately prior to surgical treatment of endometriosis / C. Tomassetti, C. Bafort, C. Meuleman [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2018. – Vol. 33, № 1. – P. 63–64.
198. The Long-Term Footprint of Endometriosis: Population-Based Cohort Analysis Reveals Increased Pain Symptoms and Decreased Pain Tolerance at Age 46 Years / S. Vuontisjarvi, H.-R. Rossi, S. Herrala [et al.] // *J. Pain.* – 2018. – Vol. 19, № 7. – P. 754–763.
199. Tirlapur, S. A. Chronic pelvic pain: how does noninvasive imaging compare with diagnostic laparoscopy? / S. A. Tirlapur, J. P. Daniels, K. S. Khan // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 27, № 6. – P. 445–448.
200. Togni, R. The role of diagnostic laparoscopy in gynecology / R. Togni, C. L. Benetti-Pinto, D. A. Yela // *Sao Paulo Med. J.* – 2016. – Vol. 134, № 1. – P. 70–73.
201. Use of the Endometriosis Fertility Index to Predict Natural Pregnancy after Endometriosis Surgery: A Single-Center Study / J. S. Kim, C. W. Lee, J. Yun [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2019. – Vol. 84, № 1. – P. 86–93.
202. Vasoactive intestinal peptide is upregulated in women with endometriosis and chronic pelvic pain / V. Bourlev, C. Moberg, N. Ilyasova [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2018. – Vol. 80, № 3. – P. e12857.
203. Vincent, K. Pelvic pain in women: clinical and scientific aspects / K. Vincent // *Curr. Opin. Support. Palliat. Care.* – 2011. – Vol. 5, № 2. – P. 143–1495.
204. Voiding dysfunction after surgical resection of deeply infiltrating endometriosis: pathophysiology and management / X. Deffieux, P. Raibaut, K. Hubeaux [et al.] // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2007. – Vol. 35, № 1. – P. S8–S13.
205. Waiting for Godot: a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis / P. Vercellini, P. Crosignani, E. Somigliana [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 3–13.
206. Wattier, J.-M. Conventional analgesics and non-pharmacological multidisciplinary therapeutic treatment in endometriosis: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines / J.-M. Wattier // *Gynecol. Obstet. Fertil. Sonol.* – 2018. – Vol. 46, № 3. – P. 248–255.

207. When sex is not on fire: a prospective multicentre study evaluating the short-term effects of radical resection of endometriosis on quality of sex life and dyspareunia / N. Fritzer, A. Tammaa, D. Haas [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2016. – Vol. 197. – P. 36–40.

208. World Endometriosis Research Foundation Endometriosis Phenome and biobanking harmonization project: II. Clinical and covariate phenotype data collection in endometriosis research / A. F. Vitonis, K. Vincent, N. Rahmioglu [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2014. – Vol. 102, № 5. – P. 1223–1232.

209. Zhao, Y. Effect of Wnt signaling pathway on pathogenesis and intervention of neuropathic pain / Y. Zhao, Z. Yang // *Exp. Ther. Med.* – 2018. – Vol. 16, № 4. – P. 3082–3088.

ПРИЛОЖЕНИЕ**Схема ведения больных с НГЭ и СХТБ**

Диагностика НГЭ: сбор жалоб, анамнеза, вагинальный осмотр, УЗИ органов малого таза в фазу ранней пролиферации, МРТ органов малого таза в фазу ранней пролиферации (при необходимости), по показаниям оперативное лечение (оценка тяжести НГЭ по классификации R-AFS с подсчетом баллов).



Оценка выраженности болевого синдрома с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), болевого опросника Мак-Гилла.



Консультация невролога для оценки состояния вегетативной нервной системы с выявлением надсегментарных и сегментарных расстройств (*).



В случае подтверждения смешанного характера болевого синдрома у пациенток с НГЭ, включающего ноцицептивный и невропатический компоненты, – добавление к патогенетической терапии эндометриоза (диеногест) Нимесулида, Amitриптилина, Габапентина сроком на 3 месяца с титрованием дозы (**).



Оценка клинического состояния через 3 и 6 месяцев от начала лечения.

(*)

I. Исследование надсегментарных расстройств:

1) Изучение вегетативной реактивности.

- глазосердечный рефлекс Данини-Ашнера;

- солярный рефлекс Тома-Ру.

2) Изучение вегетативного обеспечения деятельности (адаптивные возможности организма).

- ортоклиностагическая проба.

3) Изучение эмоционально-личностных особенностей.

- тест Спилбергера.

II. Исследование сегментарных расстройств.

1) Изучение аксон-рефлекса с помощью изучения пилорореакции.

2) Изучение выраженности синдрома вегетативной дисфункции по вегетативным анкетам А. М. Вейна: «Опросник».

III. Оценка выраженности болевого синдрома с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), болевого опросника Мак-Гилла.

(**)

Диеногест (2 мг) ежедневно непрерывно не менее 6 месяцев.

ТЦА – Амитриптилин (25 мг): в первую неделю по 12,5 мг (1/2 таблетки) на ночь, далее по 1 таблетке (во время или после еды) на ночь непрерывно в течение 3 месяцев.

Противоэпилептический препарат – Габапентин: в 1-й день 300 мг 1 раз в сутки на ночь; 2-й день: 300 мг 2 раза в сутки утром и вечером; 3-й день: 300 мг 3 раза в сутки – в течение трех месяцев. При сохранении болевого синдрома на ночь - 600 мг.

НПВС – Нимесулид: по 1 таблетке (100 мг) два раза в сутки в течение 7 дней.