

Патогенетическая терапия тазовой боли выраженной интенсивности, обусловленной аденомиозом

М.Р. Оразов

НИИ медицинских проблем семьи ДОНМУ имени М. Горького, г. Донецк

Статья посвящена проблеме клинической гинекологии – тазовой боли выраженной интенсивности, обусловленной аденомиозом. В статье приводятся результаты исследований современного лечения данной проблемы. В исследование вошли 30 женщин с резко выраженным болевым синдромом при аденомиозе. После предварительного обследования и исключения противопоказаний (в соответствии с критериями ВОЗ, 1996) всем пациенткам в первые пять дней менструального цикла был введен препарат из группы агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона – бусерелин (3,75 мг) подкожно в переднюю брюшную стенку (курс – 6 мес с интервалом один раз в месяц). Результаты исследования показали значительное уменьшение интенсивности болевого синдрома, тяжести дисменореи, улучшение эхографических параметров пораженного аденомиозом миометрия, что позволило замедлить прогрессирование заболевания и улучшить качество жизни благодаря патогенетическим механизмам воздействия.

Ключевые слова: аденомиоз, эндометриоз, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, болевой синдром.

Одним из частых гинекологических заболеваний, возникающих у женщин репродуктивного возраста, является эндометриоз. Следует отметить, что наряду с воспалительными заболеваниями половых органов миома матки и генитальный эндометриоз входят в тройку наиболее часто встречаемых гинекологических заболеваний, и среди менструирующих женщин примерно 8–20% имеют данные заболевания [1–3, 14]. В настоящее время большинство авторов при поражении эндометриозом миометрия вместо термина «внутренний эндометриоз» используют определение «аденомиоз». При этом аденомиоз рассматривают как самостоятельную клиническую единицу с отличающимися от эндометриоза других локализаций эпидемиологией, патогенезом и клиническими симптомами. Проблема аденомиоза является не только медицинской, но и имеет большое социальное значение, так как заболевание оказывает выраженное негативное влияние на общее состояние пациенток, приводя к снижению трудоспособности и ухудшению качества жизни больных [7, 14].

Самой частой причиной хронической тазовой боли у женщин является эндометриоз, в частности аденомиоз, который поражает около 10% популяции женщин репродуктивного возраста, в свою очередь, распространенность эндометриоза у пациенток с хроническим болевым синдромом достигает 40–70%, а в сочетании с бесплодием, ассоциированным эндометриозом, – 84% [8].

Наиболее типичным проявлением аденомиоза является не только хроническая тазовая боль, но и дисменорея, диспареуния, дизурия, а также сочетание всех трех болевых симптомов [6–8].

Причины развития аденомиоза до сих пор не ясны. Пик заболеваемости приходится на возраст 25–40 лет. К факторам риска относят неблагоприятные экологические условия,

нарушение менструального цикла с периода его становления, короткие менструальные циклы, отсутствие родов, внутриматочные вмешательства [8, 9].

Патофизиология аденомиоза неразрывно связана с патогенезом тазовой боли. Активированные макрофаги, продуцирующие различные цитокины [8], не только участвуют в имплантации эндометриальных клеток, но и вызывают болевой сигнал. В результате реализации воспалительной реакции, локальной гиперэстрогении, повышенной активности макрофагов и цитокинов в тканях вырабатываются простагландины, избыточная концентрация которых ответственна за возникновение боли [8, 9]. Характеристики тазовой боли при эндометриозе в большей мере зависят от локализации процесса, чем от степени его распространения.

Боль при эндометриозе может появляться в середине менструального цикла, а затем во время менструации, а может быть вовсе лишена цикличности. Боль может быть четко локализована, может иррадиировать в поясничную область, крестец, копчик, задний проход, промежность. Оценка степени выраженности боли всегда субъективна, но, тем не менее, именно субъективное представление о тяжелой, умеренной или легкой боли ложится в основу выбора тактики ведения пациентки. Объективизация оценки выраженности болевого симптома имеет важное значение в процессе наблюдения за эффектом терапии, при этом рекомендуется использовать визуально-аналоговые шкалы.

Гормонотерапию аденомиоза обсуждают не одно десятилетие, основными принципами которой являются подавление эстрогенпродуцирующей функции яичников и непосредственное антипролиферативное воздействие на ткани. Антипролиферативные и противовоспалительные эффекты лекарственных средств могут устранить боль, ассоциированную с эндометриозом, таким образом, подобное лечение оказывается и симптоматическим, и патогенетическим и позволяет замедлить прогрессирование заболевания, одновременно улучшая качество жизни.

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в настоящее время представляют собой одну из наиболее эффективных и хорошо изученных групп препаратов для лечения гиперпластических процессов репродуктивной системы, в том числе и аденомиоза. Рецепторы ГнРГ обнаружены не только в гипофизе, но и во многих других органах и тканях, в ряду которых яичники, эндометрий, а также клетки злокачественных опухолей яичников и молочных желез. Следовательно, действие агонистов ГнРГ не ограничивается центральным компонентом, но также имеет и местный характер, вмешиваясь в процесс внутриклеточных взаимодействий [8, 9, 11]. В цитометрических и морфометрических исследованиях ядерной ДНК *in vivo* было продемонстрировано быстрое антипролиферативное влияние агонистов ГнРГ на гиперплазированный эндометрий и на эндометриоидные имплантаты.

Применение агонистов ГнРГ по праву считают одним из наиболее эффективных и безопасных методов лечения эндометриоза [8, 12]. В клинической практике используют несколько вариантов депонированных форм препаратов этой группы, среди которых отечественный бусерелин-депо (3,75 мг бусерелина для внутримышечных инъекций), обладающий хорошим соотношением цены и качества. Кратность введения лекарственного средства составляет 1 раз в 28 дней, длительность курса – 6 и более месяцев. Частота рецидивов боли через 4–12 мес после окончания лечения агонистами ГнРГ колеблется в пределах 15–20%. Длительные, до пяти лет, наблюдения за большими эндометриозом после проведенного курса лечения также демонстрировали удовлетворительные результаты. Возврат симптомов, требующих врачебного вмешательства, по разным оценкам, наблюдали приблизительно в 28% случаев.

Цель исследования: изучение эффективности терапии бусерелином пациенток с тазовой болью выраженной интенсивности, обусловленной аденомиозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 30 пациенток в возрасте от 31 года до 42 лет с резко выраженным тазовым болевым синдромом при аденомиозе, со средней продолжительностью заболевания 4,5±3 года.

При изучении анамнестических данных проводили анализ особенностей преморбидного фона, наследственности, перенесенных и сопутствующих экстрагенитальных и гинекологических заболеваний. При этом особое внимание было уделено изучению перенесенных заболеваний в различные периоды жизни: детские инфекции, соматические и гинекологические заболевания – и оценке их выраженности.

Всем пациенткам проводили ультразвуковое исследование органов малого таза трансвагинальным датчиком по стандартной методике на аппарате AcuVista RS880t (Ray Systems), как на момент обращения, так и в отдаленный период в процессе лечения и через 1, 2, 3, 4, 5, 6 мес после него, оценивали общие размеры матки, толщину ее передней и задней стенок, однородность миометрия, структуру и толщину эндометрия.

Для эндоскопической верификации и уточнения морфологической картины эндометрия выполняли гистероскопию по традиционной методике на аппарате известной компании «Karl Storz» с последующим раздельным лечебно-диагностическим выскабливанием полости матки и цервикального канала.

С учетом трудностей объективизации боли, обусловленной субъективным характером ее восприятия и ввиду различия порога болевой чувствительности, для определения характеристики, тяжести и интенсивности боли мы использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). Таким образом, была получена количественная характеристика боли. Всем пациенткам предлагали сделать на этой линии отметку, соответствующую интенсивности испытываемой ими в данный момент боли.

Для определения качественных характеристик боли (эмоциональная и сенсорная) использовали болевой опросник Мак-Гилла. Опросник содержит 20 вопросов, сгруппированных в две шкалы, где пациентки сами отмечали по одному слову из 20 строк, наиболее точно совпавшему с их болью. Значения вычисляли в баллах, что позволило получить достаточно объективное итоговое представление о болевом синдроме каждой пациентки. Средний возраст пациенток в трех исследуемых группах детально не отличался и составил в среднем 36±2 года. Критерием включения в группу являлись установленный диагноз – аденомиоз и наличие доминирующего симптома – хроническая тазовая боль резко выраженной интенсивности и репродуктивный возраст, информированное согласие женщин на проведение данного исследования. Критериями исключения были воспалительные заболевания матки и придатков,

миома матки и опухоли яичников, менопаузальный возраст, отсутствие информированного согласия пациенток.

После предварительного обследования и исключения противопоказаний (в соответствии с критериями ВОЗ, 1996) всем пациенткам в первые пять дней менструального цикла был введен бусерелин (3,75 мг) подкожно в переднюю брюшную стенку. Периодичность введения далее составила 1 раз в 28 дней на протяжении 6 мес терапии и наблюдения.

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с использованием пакета программ Biostatistics (версия 4.03) для Windows. Вычисляли среднюю арифметическую (M) и среднюю ошибку средней арифметической (m). Различия между группами устанавливали с учетом t-критерия Стьюдента. Статистический показатель считали достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее частой жалобой была тазовая боль, не связанная с менструацией, резко выраженной интенсивности (хронический тазовый болевой синдром) почти у всех исследованных – 100% (оценка по шкале ВАШ – 9–10 баллов). Усиленную боль в перименструальный период отмечали 26 (86,6%) больных аденомиозом (n=30). Практически все больные отмечали усиление боли с течением времени. Постоянную боль резко выраженной интенсивности отмечали 98,2%, а периодическую – 1,8% женщин с аденомиозом. Далее были проанализированы данные о половой функции – у каждой второй пациентки выявили диспареунию, нерегулярные половые контакты. Дисменорея выявлена почти у 90,4% пациенток. На дизурию жаловались 41,89% обследованных женщин. Также частой жалобой у больных обеих групп была гиперполименорея – диагностирована у 46,8% обследованных. Менометроррагию отмечали у каждой второй женщины в группах с умеренно и резко выраженным болевым синдромом – 49,5%, пре- и постменструальные кровяные выделения отмечала каждая третья больная – 33,3%. Характерные клинические признаки подробно описаны в литературе (Адамян Л.В. и др., 2005; Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., 2008).

Среди нарушений менструального цикла жалобы на его укорочение с периода становления менархе отмечали 45,3% больных. Такие нарушения могли оказать прямое влияние на развитие заболевания за счет повышенной контаминации брюшной полости эндометриальными клетками в ходе частых ретроградных менструаций, вследствие чего местная иммунная система становится не способной справиться с такой «атакой», тем более что она является исходно неполноценной [3].

Согласно данным литературы, при длительном существовании боли, ассоциированной с эндометриозом, возможно формирование психоневрологических расстройств, что крайне затрудняет диагностику и контроль эффективности дальнейшего лечения. Известно, что вне зависимости от происхождения боли люди, длительно ее испытывающие, жалуются на бессонницу, раздражительность, депрессию, нередко испытывают трудности в принятии самых простых решений. Длительные болевые ощущения способны вызвать необратимые патологические изменения в работе мозга в результате постоянного перевозбуждения ответственных отделов коры больших полушарий. В данном исследовании частота этих проявлений составила около 59,3% случаев [8, 14].

По данным Wheeler и соавторов (2009), результаты генетических исследований указывают на то, что вероятность развития эндометриоза в 3–10 раз выше среди родственниц первой степени родства женщин с этим заболеванием по сравнению с женщинами контрольной группы, изучение семейного анамнеза наших пациенток показало относительно высокую степень частоты – 38,6% случаев.

При анализе репродуктивной функции искусственное прерывание беременности имело место у 42,3% больных аденомиозом. Бесплодие зафиксировано у 29,3% исследованных женщин. В структуре бесплодия на долю первичного бесплодия приходится 10,3%, а на долю вторичного бесплодия – 19%. Отмечена высокая частота внутриматочных вмешательств в анамнезе: раздельное диагностическое выскабливание – 45,6% случаев.

По данным бимануального исследования размеры тела матки у пациенток варьировали от 9 до 13 нед беременности (в среднем 10–11 нед).

По данным ультразвукового исследования у 74% больных аденомиоз был диффузным, у 36% – сочетался с узловой формой, причем у 26% больных аденоматозный узел был единичным.

Динамическое наблюдение (вагинальное или ректовагинальное и ультразвуковое исследования) за пациентками осуществляли в ходе терапии при ежемесячных визитах и по окончании курса – через 6 мес после проведенного лечения. Клиническую эффективность проводимого лечения оценивали на основе анализа динамики субъективных симптомов (болевого синдрома, диспареунии), состояния менструальной, половой, сексуальной и генеративной функций, возникновения рецидивов заболевания.

Через 1 мес после начатой терапии во всех группах отмечали снижение болевого синдрома (в среднем на 6–7 баллов) у 46,8% женщин, через 2 мес – у 64,3%, через 3 мес – у 89,6%, что свидетельствует об эффективности данного препарата. У 9% женщин ввиду отсутствия эффективности терапии тактику ведения пересмотрели в пользу оперативного вмешательства. Оценка результатов к концу 6-го месяца показала отчетливое снижение выраженности боли (на основании показателей ВАШ) у обследованных женщин.

При оценке жалоб на диспареунию (через 1 мес после лечения) выявлено отчетливое их снижение у 46,8%, на дизурию – у 36,1% больных; в дальнейшем их количество заметно уменьшалось с каждым месяцем назначенной терапии.

На фоне базисной терапии с применением агонистов ГнРГ у всех пациенток наступила временная транзиторная аменорея: после однократного введения препарата аменорея наступила у 56,7% женщин, после двух инъекций – у 76,9%, после трех – почти у 100%.

Анализ характера менструального цикла после проведенной терапии установил, что у подавляющего большинства пациенток (74,6%) цикл нормализовался сразу после отмены препарата, у 25,4% пациенток после лечения сохранились нарушения по типу перименструальных кровотечений, обильных менструаций. У 6 женщин восстановление менструальной функции после терапии агонистами-ГнРГ наблюдалось спустя в среднем $26,2 \pm 3,0$ дня после последней инъекции препарата, и у 5 пациенток в течение первых 3 мес болевой синдром возобновился сразу после появления первых менструаций.

В течение первого года после проведенного лечения частота наступления беременности по группам колебалась от 7% до 11% среди женщин, желавших забеременеть.

При динамическом контрольном ультразвуковом исследовании через 1, 3 и 6 мес после проведенного лечения выявлено прогрессивное уменьшение размеров матки у женщин исследуемой группы. Если в начале лечения размеры матки составляли 9–10 нед (в среднем 8 нед) беременности у подавляющего большинства женщин, то через 6 мес они не превышали 7 нед беременности у всех больных с аденомиозом, а у остальных женщин с размерами матки 11–12 нед и более не превышали 10 нед беременности, то есть уменьшившись на 1–2 нед беременности соответственно.

Более чем в 70% наблюдений боль не возобновлялась или ее интенсивность при рецидиве была незначительной,

не ухудшала качества жизни и не требовала применения каких-либо методов лечения. Однако при наличии современных таблетированных препаратов для лечения эндометриоза, в том числе комбинированных оральных контрацептивов, целесообразным надо признать переход с агонистов ГнРГ на другие средства супрессивной терапии. Агонисты ГнРГ рекомендуются для эмпирического применения при умеренно тяжелой хронической тазовой боли у женщин с подозрением на эндометриоз. В течение первых трех месяцев лечения положительный эффект в отношении болевых симптомов достигают в 92% случаев. Далее обычно рекомендуют продление лечебного курса еще на 3 мес с дальнейшим переходом на долговременную терапию прогестинами или комбинированными оральными контрацептивами [8].

Частоту рецидивов заболевания оценивали в течение 1,5–2 лет после терапии. У женщин 1-й группы с аденомиозом через 6 мес рецидив болевого синдрома отмечали в 3 (10%) случаях, через 12 мес – в 5 (16,6%). Наличие рецидива боли подтверждено клиническими обследованиями, лабораторными показателями (СА-125, HE-4) и данными ультразвукового исследования.

Анализируя результаты применения агонистов ГнРГ для гормонотерапии аденомиоза, необходимо отметить в целом их неплохую переносимость пациентками. Претензии к агонистам ГнРГ в связи с побочными реакциями и переносимостью лечения несколько преувеличены. Частота прекращения лечения агонистами ГнРГ из-за побочных эффектов составляет всего 1–8%, по сравнению с антигонадотропином даназолом, отказ от лечения которым отмечают в 9,7–20% исследований. Практически не встречаются отказы от продолжения применения агонистов ГнРГ среди пациенток, страдающих ХТБ, ассоциированной с эндометриозом, качество жизни которых значительно снижено по сравнению со здоровыми женщинами [8, 10, 14]. Сравнительная оценка качества жизни пациенток, у которых применяли для лечения тазовой боли прогестин диенгест с хорошим профилем переносимости и бусерелина ацетат, показала сопоставимые результаты [8]. Тяжелых побочных эффектов при использовании препаратов, содержащих агонисты ГнРГ, нами не отмечено. Наиболее частыми побочными эффектами при применении агонистов ГнРГ были «приливы жара» и повышенная потливость, связанные с медикаментозным «выключением» функции яичников. Среди редко встречающихся побочных эффектов следует отметить раздражительность и учащение приступов головной боли (31,2% случаев), сухость слизистой оболочки влагалища (29,4%), снижение либидо (11,6%). Приведенные симптомы исчезали через 2–2,5 мес после окончания терапии. Однако значимость купирования болевого синдрома, по-видимому, превышает дискомфорт от побочных реакций, что отразилось на улучшении качества жизни вплоть до полной нормализации его обобщенного показателя. Разумеется, при планировании долговременного курса лечения прогестинами имеют ряд преимуществ по сравнению с агонистами ГнРГ. Тем не менее следует помнить о том, что быстрое достижение эффекта и длительное его сохранение после окончания лечения по праву позволяют считать агонисты ГнРГ одними из наиболее эффективных препаратов для лечения больных с эндометриоз-ассоциированной болью [8].

ВЫВОДЫ

Результаты данного исследования свидетельствуют о высокой клинической эффективности в ликвидации тазовой боли резко выраженной интенсивности применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, что позволяет использовать данную группу препаратов в лечении женщин репродуктивного возраста во избежание гистерэктомии.

Патогенетична терапія тазового болю вираженої інтенсивності, зумовленої аденоміозом
М.Р. Оразов

Стаття присвячена проблемі клінічної гінекології – тазового болю вираженої інтенсивності, зумовленої аденоміозом. У статті наведені результати досліджень сучасного лікування даної проблеми. У дослідження увійшли 30 жінок з різко вираженим больовим синдромом при аденоміозі. Після попереднього обстеження і виключення протипоказань (відповідно до критеріїв ВООЗ, 1996) усім пацієнткам у перші п'ять днів менструального циклу був введений препарат з групи агоністів гонадотропін-релізінг-гормону – бусерелін (3,75 мг) підшкірно в передню черевну стінку (курс – 6 міс з інтервалом один раз на місяць). Результати дослідження встановили значне зменшення інтенсивності больового синдрому, тяжкості дисменореї, поліпшення ехографічних параметрів ураженого аденоміозом міометрія, що дозволило сповільнити прогресування захворювання і поліпшити якість життя завдяки патогенетичним механізмам впливу.

Ключові слова: аденоміоз, ендометріоз, агоністи гонадотропін-релізінг-гормону, больовий синдром.

Pathogenetic therapy with pelvic pain expressed intensity, caused by adenomyosis
M.R. Orazov

The article covers the problem of clinical gynecology – the problem of pelvic pain expressed intensity, caused by adenomyosis. In the article the results of modern treat this problem. The study included 30 women with a pronounced pain syndrome of adenomyosis. After a preliminary examination and exceptions contraindications (according to who criteria, 1996) for all patients in the first five days of menstrual cycle was introduced drug of the group agonists Gonadotropin releasing hormone – «Buserelin»(3.75 mg) subcutaneously in the front abdominal wall, within 6 months, with an interval of one month. The results of the study showed a significant decrease in pain intensity, severity of dysmenorrhea, improvement echographic parameters of the affected adenomyosis myometrium that allows you to delay the progression of the disease and improve the quality of life, thanks to its pathogenetic mechanism.

Key words: adenomyosis, endometriosis, gonadotropin-releasing hormone, pain.

Сведения об авторе

Оразов Мекан Рахимбердыевич – НИИ медицинских проблем семьи, ДОНМУ имени М. Горького, 83048, г. Донецк, ул. Левицкого, 4; тел.: (062) 311-38-24. E-mail: omekan@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Адамян Л. В., Кулаков В. И. Эндометриозы: руководство для врачей. – М.: Медицина, 1998. – 317 с.
- Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Генитальный эндометриоз: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение (методическое пособие для врачей). – М., 2001.
- Баскаков В.П., Цвелев Ю.В., Кира Е.Ф. Эндометриозная болезнь. – СПб., 2002. – 452 с.
- Болевой синдром /Под ред. В.А. Михайловича, Ю.Д. Игнатова. – Л.: Медицина, 1990. – 336 с.
- Великан К., Великан Д. Патогенетические механизмы хронических заболеваний // Морфологические основы клинической и экспериментальной патологии. – М.: Медицина, 1972. – С. 18–25.
- Дамиров М.М. Аденомиоз. – М.: БИНОМ, 2004. – 316 с.
- Дамиров М.М. Лазерные, криогенные и радиоволновые технологии в гинекологии. – М.: БИНОМ-Пресс, 2004. – 176 с.
- Кузнецова И.В. Агонисты гонадотропін-релізінг-гормона в лечении хронической тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом // Эндокринология. – 2012. – № 6. – 2–5 с.
- Пересада О.А. Клиника, диагностика и лечение эндометриоза: учеб. пособие. – Минск: Белорусская наука, 2001. – 275 с.
- Радзинский В.Е., Гус А.И., Семятов С.М., Бутарева Л.Б. Эндометриоз: учебно-метод. пособие. – М., 2001. – 52 с.
- Рухляда Н.Н. Диагностика и лечение манифестного аденомиоза. – СПб.: Элби, 2004. – 205 с.
- Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: руководство для врачей. – М., 1999. – 592 с.
- Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Эндометриоз. Клинические и теоретические аспекты. – М.: Медицина, 1996. – 330 с.
- Сидорова И.С., Сочетание миомы матки и аденомиоза. – М. Медицина, 2012. – С. 13–16.
- Fjerbæk A, Knudsen UB. Endometriosis and dysmenorrhea: what is the evidence? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007; 132 (2): 140–7.
- Lloyd KB, Hornsby LB. Complementary and alternative medications for women's health issues. Nutr Clin Pract 2009; 24 (5): 589–608.

Статья поступила в редакцию 31.01.2014