

На правах рукописи

Борисова Лилия Исмаиловна

**НЕИНВАЗИВНАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
И ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ
В ГИНЕКОЛОГИИ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самара – 2024

Диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Целкович Людмила Савельевна

Официальные оппоненты:

Кузнецова Ирина Всеволодовна, доктор медицинских наук, профессор, президент Некоммерческого общества «Международная ассоциация гинекологов, эндокринологов и терапевтов», г. Москва;

Каткова Надежда Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 года в 10 часов на заседании диссертационного Совета 21.2.061.04 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165«б»).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<https://samsmu.ru/scientists/science/referats/2024/>) ФГБОУ ВО СамГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2024 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Жирнов Виталий Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Проблема болевого синдрома в гинекологии, несмотря на длительное изучение, продолжает оставаться актуальной, поскольку боль сопровождает практически все гинекологические заболевания и во многих случаях является ведущим симптомом патологии, с которым женщины обращаются за медицинской помощью [Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., 2019; Aredo J.V., Neyrana K.J., Karp B.I., Shah J.P., Stratton P., 2017; Балтер Р.Б., Целкович Л.С., 2024; Тезиков Ю.В., 2021; Ибрагимова А.Р., Иванова Т.В., 2023 и др.].

Согласно данным, опубликованным Международным обществом по тазовой боли, тазовые боли служат показанием для гинекологической лапароскопии в 20% случаев. Около 10% всех обращений к гинекологу связано именно с болевым синдромом [Arulkumaran Eds. S., Ledger W., Denny L., 2020; Линева О.И., 2016 и др.].

Среди гинекологических заболеваний, единственным проявлением которых является болевой синдром, первое место занимает наружный эндометриоз, особенно его начальные стадии. В настоящее время эндометриоз признан одним из наиболее распространенных заболеваний репродуктивной системы, серьезно осложняющих качество жизни пациенток. С учетом сложности диагностики начальных стадий эндометриоза и схожести клинических проявлений с проявлениями другой патологии органов репродуктивной системы вопросы дифференциальной диагностики заболеваний, обусловивших развитие хронической тазовой боли (ХТБ), и, соответственно, выбор патогенетической терапии приобретают большую значимость. Различия в патогенезе определяют объем и успешность лечения.

В связи с изложенным поиск новых путей диагностики и выбора метода эффективной терапии заболеваний, проявляющихся хронической тазовой болью, перспективен и актуален.

Степень разработанности темы исследования.

Поскольку, согласно данным ВОЗ, распространенность хронической тазовой боли в мире достигла 15% среди женщин репродуктивного возраста, в настоящее время в литературе широко обсуждается мультидисциплинарный подход к дифференциальной диагностике и терапии заболеваний, вызвавших хроническую тазовую боль [Koninckx P.R., Fernandes R., Ussia A., Schindler L., Wattiez A., Al-Suwaidi S. et al., 2021 и др.].

В отдельных исследованиях, посвященных болевому синдрому, ассоциированному с эндометриозом, подтверждается нейропатический механизм боли. Показано, что ткани при компрессии в условиях гипоксии подвергаются денервации или реиннервации, что приводит к изменениям в ЦНС и формированию стойкого болевого синдрома [Stratton P., Berkley K.J., 2011].

В литературе описаны более 100 предполагаемых периферических биомаркеров, связанных с механизмами развития и проявления эндометриоза. Рассмотрены показатели адгезии, апоптоза, ангиогенеза, гормональные, иммунологические и факторы роста, которые оценивались с позиции их диагностической значимости. У части маркеров была выявлена высокая чувствительность и специфичность, но ни один из них не доказал свою высокую эффективность (May K.E., Villar J., Kirtley S. et al., 2011; Vodolazkaia A., El-Aalamat Y., Popovic D. et al., 2012; Fassbender A., Burney R.O. et al., 2015). В ряде работ воспалительный процесс, обусловленный бактериальной контаминацией, рассматривается как первичное звено в развитии эндометриоза [Оразов М.Р., Токтал Л.Р., 2018; Тезиков Ю.В., Липатов И.С., 2021; Линева О.И., Шатунова Е.П., 2016; Юпатов Е.Ю., 2023 и др.].

Ранняя диагностика эндометриоза (на начальных стадиях) и своевременное начало лечения позволят не только сохранить репродуктивную функцию, но и предупредить стойкие изменения в центральной нервной системе пациенток. В связи с этим данная проблематика представляет значительный интерес для науки и практического здравоохранения.

Целью исследования является оптимизация дифференциальной диагностики и обоснование выбора терапии гинекологического заболевания, послужившего причиной хронической тазовой боли, у женщин репродуктивного возраста.

Задачи исследования:

1. Выделить группы женщин с синдромом хронической тазовой боли, с начальными стадиями наружного эндометриоза, дифференцировав их от пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями внутренних половых органов путем изучения медико-социальных, инструментальных и лабораторных показателей.

2. Оценить показатели визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) боли у пациенток выделенных групп и качество их жизни (WHOQOL).

3. Определить состояние микробиоты репродуктивного тракта женщин сравниваемых групп (тест «Фемофлор-16»).

4. Описать ультразвуковые и МРТ-критерии состояния внутренних половых органов женщин с хронической тазовой болью.

5. Провести сравнительный анализ результатов исследования панели биомаркеров воспаления (интерлейкинов) у женщин выделенных групп.

6. Разработать и внедрить алгоритм дифференциальной диагностики и лечения женщин с хронической тазовой болью, основанный на комплексном обследовании.

7. Обосновать основные направления лечения и оценить его результаты, основываясь на лабораторных показателях и субъективной оценке состояния женщин с ХТБ (в том числе по данным ВАШ) в зависимости от причин ее возникновения.

Научная новизна работы.

Впервые проведен сравнительный анализ панели биомаркеров, отвечающих за воспалительный ответ, в сочетании с микробиологическими, сонографическими и МРТ-параметрами органов репродуктивной системы, позволяющий дифференцировать патогенез тазовой боли. Впервые проведено обоснование лечения, базирующегося на использовании биомаркеров и данных микробиологического, сонографического и МРТ-исследования, результат которого оценивался субъективно, на основе данных психологического тестирования.

Впервые предложен алгоритм неинвазивной дифференциальной диагностики и лечения хронической тазовой боли, основанный на использовании предложенной панели биомаркеров в сочетании с микробиологическими, сонографическими и МРТ-параметрами органов репродуктивной системы.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

Полученные в ходе диссертационного исследования статистические, клинические и лабораторно-инструментальные данные позволили разработать способ неинвазивной дифференциальной диагностики заболеваний, являющихся причиной хронической тазовой боли. Разработан и внедрен алгоритм неинвазивной диагностики и лечения, основанный на использовании панели биомаркеров воспаления в сочетании с микробиологическими, сонографическими и МРТ-параметрами органов репродуктивной системы. Разработаны критерии оценки качества проводимого лечения, основанные на субъективных (тестирование ВАШ) и объективных инструментальных и лабораторных показателях.

Методология и методы исследования.

Методология исследования основана на изучении и обобщении литературных сведений по проблеме диагностики и лечения хронической тазовой боли. В процессе работы проведены общеклинические, ультразвуковые, иммуноферментные, бактериологические и медико-статистические исследования, использо-

вался метод психологического тестирования для оценки степени выраженности болевого синдрома.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. На показатели качества жизни, длительность и характер болей у женщин с ХТБ оказывает влияние их патогенез. Наибольшие различия между группами при этом регистрируются по показателю «социальное благополучие».

2. Микробный пейзаж половых путей женщин с хронической тазовой болью характеризуется высокой бактериальной массой, при этом состав микрофлоры зависит от патогенеза ХТБ.

3. Данных МРТ и УЗИ для диагностики ХТБ недостаточно. Для дифференциации патогенеза и выбора метода терапии необходимо исследование провоспалительных интерлейкинов (ИЛ-1 β и ИЛ-6).

4. Предложенный алгоритм комплексного обследования и выбора терапии для женщин с ХТБ математически обоснован, его применение эффективно у 91% пациенток с наружным эндометриозом (НЭ) и 95,5% женщин с воспалительными заболеваниями (ВЗ).

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность полученных в ходе исследования научных результатов обусловлена использованием достаточного числа современных методов, применением критериев доказательной медицины и экспертизой первичной документации, оформлявшейся на всех этапах исследования.

Апробация результатов исследования.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на совещании кафедр ультразвуковой диагностики ИПО, акушерства и гинекологии ИКМ, акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», на Ученом совете ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ.

Сообщения по теме диссертации были представлены автором на конференциях, посвященных актуальным проблемам гинекологии, репродукции, ультразвуковой и функциональной диагностики: международных научно-практических конференциях «Научные исследования в высшей школе: новые идеи, проблемы внедрения, поиск решений» (г. Уфа, 25 августа 2023 г.), «Современная научно-образовательная среда: междисциплинарный подход» (г. Уфа, 20 ноября 2023 г.), «Прорывные научные исследования как двигатель в науке» (г. Уфа, 20 ноября 2023 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения 2022» (г. Самара, 23 ноября 2022 г.). Диссертационная работа апробирована на межкафедральном заседании кафедр ультразвуковой диагностики, акушерства и гинекологии ИКМ, ИП, ИПО 9 апреля 2024 г.

Внедрение результатов исследования.

Теоретические положения, сформулированные в диссертации, предполагается использовать в учебном процессе на кафедре ультразвуковой диагностики ИПО ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, а также в лечебно-диагностической работе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной медицинский центр Династия», ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника № 3», ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница № 5».

Связь исследования с планом основных научно-исследовательских работ университета по акушерству и гинекологии.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с инициативным планом НИР ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, комплексной темой кафедры ультразвуковой диагностики ИПО и новой темой («Формирование и пренатальная УЗИ-диагностика нарушений репродуктивного здоровья женщин и их детей с позиции инновационных подходов к факторам риска до, во время беременности и послеродового периода, а также внутриутробного состояния плода и новорожденного. Новые медико-организационные технологии профилактики и лечения», регистрационный номер 121051700031-9).

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки). Результаты диссертации соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 3 (Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний) и 4 (Разработка и совершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний) паспорта специальности.

Публикации по теме диссертации.

По материалам диссертации опубликованы 15 печатных работ в журналах и сборниках статей всероссийских и региональных научно-практических конференций, из них 5 – в журналах, входящих в список ВАК РФ. Оформлены 3 патента.

Объем и структура диссертации.

Диссертационная работа представлена на 146 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, в том числе 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Диссертация содержит 6 таблиц и 26 рисунков. Библиографический список включает информацию о 241 источнике, из них 83 отечественных и 158 зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Для выполнения поставленных задач нами на базе ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница № 5» было проведено обследование и лечение 183 женщин с хронической тазовой болью. Исследования проводились в период с 2021 по 2024 год.

Для оценки степени выраженности болевых симптомов использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ), которая представляла собой горизонтальную линию длиной 10 см с расположенными на ней крайними точками. Крайняя левая точка обозначалась как «нет боли», крайняя правая точка – «самая сильная боль, которую только можно представить». Пациентке предлагалось субъективно оценить свое ощущение боли до и после проводимого лечения. Для удобства расчетов ВАШ была дополнена цифровой шкалой (нумерологическая оценочная шкала – НОШ).

Кроме указанных шкал использовался краткий опросник ВОЗ для оценки качества жизни (ВОЗКЖ-26), содержащий 26 вопросов с вариантами ответов от «очень плохо» до «очень хорошо». Результаты оценивались в баллах по разделам: физическое и психологическое благополучие, самовосприятие, микросоциальная поддержка, социальное благополучие.

Для оценки микробиоты полового тракта и исключения инфекции, участвующей в реализации воспалительного процесса, в формировании болевого синдрома на этапе обследования было проведено комплексное исследование микрофлоры «Фемофлор», основанное на использовании метода полимеразной цепной реакции. Использовался тест «Фемофлор–скрин», позволяющий выделить 25 видов микроорганизмов, принадлежащих к 23 группам, что позволяет дифференцировать причину хронического воспаления и провести контроль восстановления микрофлоры в процессе терапии.

Критерии включения в группы: наличие добровольного информированного согласия на проведение обследования и лечения, наличие синдрома хронической тазовой боли, репродуктивный возраст, отсутствие соматической патологии, с которой может быть связана хроническая тазовая боль.

Отбор пациенток в группы, обследование и лечение осуществлялись в 3 этапа. На **первом этапе** исследования был проведен анализ состояния здоровья, лабораторных, ультразвуковых и МРТ-показателей, оценка качества жизни, характера и интенсивности боли с использованием визуально-аналоговых шкал у 183 женщин с синдромом хронической тазовой боли. Основная группа была представлена пациентками с начальными стадиями наружного эндометриоза –

95 человек, в группу сравнения вошли 88 женщин с подтвержденными хроническими воспалительными заболеваниями внутренних репродуктивных органов (хронический сальпингоофорит, хронический эндометрит).

На **втором этапе** проводилась оценка эффективности предложенного алгоритма диагностики и результатов проводимого лечения женщин сравниваемых групп. На **третьем этапе** разработанный алгоритм неинвазивной дифференциальной диагностики и лечения заболеваний, ставших причиной ХТБ, был внедрен в практическое здравоохранение. Предложены дополнения к клиническим рекомендациям по неинвазивной диагностике и представлено обоснование терапии заболеваний, с которыми ассоциировалась ХТБ.

Средний возраст женщин, вошедших в группы, составил $36,4 \pm 0,6$ года в группе с НЭ и $37,0 \pm 0,6$ года в группе пациенток с ВЗ ($p = 0,515$). Ни у одной пациентки в группах не было указаний на вредные производственные факторы, ни одна женщина не занималась тяжелым физическим трудом. Возраст менархе в обеих группах женщин соответствовал среднероссийским показателям.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Репродуктивный анамнез, который оказывает существенное влияние на формирование синдрома ХТБ, свидетельствовал о том, что в группе пациенток с НЭ на одну женщину приходилось в среднем $2,15 \pm 0,17$ беременностей, в группе пациенток с ВЗ – $2,31 \pm 0,18$ ($p = 528$). Родов у женщин с ВЗ было статистически значимо больше: на одну пациентку с НЭ приходилось $0,89 \pm 0,07$ родов, в то время как на одну женщину с ВЗ – $1,17 \pm 0,08$ ($p = 0,013$). Самопроизвольное прерывание беременности в ранние сроки у пациенток с НЭ отмечалось статистически значимо чаще, чем у женщин с ВЗ, – показатели в группах составили $0,336 \pm 0,06$ и $0,193 \pm 0,05$ соответственно ($p = 0,072$).

В основной группе женщин с первичным бесплодием насчитывалось $3,2 \pm 1,07$ %, с вторичным бесплодием – $4,2 \pm 2,07$ %, в группе сравнения пациентки с вторичным бесплодием составляли $4,54 \pm 2,23$ % ($p = 0,353$).

Статистические различия, полученные в группах по таким показателям, как среднее число беременностей, ранних выкидышей и первичное бесплодие, подтверждают клинические симптомы рассматриваемых заболеваний.

В процессе сбора анамнестических данных было установлено, что спектр заболеваний, перенесенных женщинами сравниваемых групп, идентичен. Наиболее частыми были указания на половые инфекции. На них указали

24,21±4,41 % пациенток из группы с НЭ, 23,86±4,56 пациенток из группы с ВЗ ($p = 0,5$). Патология шейки матки регистрировалась у 16,84±3,85 % пациенток с НЭ и 23,86±4,56 % женщин с ВЗ ($p = 0,11$). Кроме того, каждая пятая женщина в основной группе – 20,0±4,12 % – отмечала перенесенный аднексит. В группе сравнения таких женщин было 17,04±4,03 % ($p = 0,283$). В обеих группах имелись указания на эндометрит, проявившийся в послеродовом периоде или после внутриматочных вмешательств.

Почти каждая четвертая пациентка (в основной группе 22,10±4,27 %, в группе сравнения 22,72±4,49 %) сообщала о существующих несколько лет доброкачественных изменениях молочных желез, в основном фиброзно-кистозной мастопатии ($p = 0,421$). Хронические болезни лор-органов чаще отмечались в группе женщин с НЭ – 6,31±2,5 % против 2,72±1,59 % у женщин с ВЗ ($p = 0,079$). По остальным экстрагенитальным заболеваниям статистически значимых различий не наблюдалось.

При обследовании пациенток с ХТБ статистически значимые различия были получены по аденомиозу 1-2 степени. В основной группе этот диагноз был выставлен 82,10±3,95 % пациенткам, в группе сравнения он устанавливался почти в 4 раза реже – 20,45±4,32 % женщинам ($p < 0,001$). Миома матки малых размеров также статистически значимо чаще определялась у пациенток с НЭ. Женщин с таким диагнозом в группе было 11,57±3,3 %, в группе сравнения почти в 2 раза меньше – 5,68±2,48 % ($p = 0,041$).

Идентичность возраста, физического состояния, места проживания, социального положения, анамнеза и сопутствующих заболеваний женщин, отобранных в группы сравнения, позволяет считать полученные в результате их обследования лабораторные и клинические показатели сопоставимыми, а выбранные группы – репрезентативными.

Продолжительность боли в группах женщин имела статистически значимые различия, которые были связаны с клинической картиной заболевания. Так, продолжительность болевого синдрома до 3 лет отмечалась почти у половины пациенток с ВЗ, в то время как большинство женщин основной группы (с НЭ) указывали на первые симптомы боли практически с момента менархе. По мере становления менструальной функции болевой синдром наблюдался на протяжении все более длительного времени. И если вначале боли беспокоили в предменструальный и постменструальный период, то после вмешательств (оперативных родов, абортов, диагностических выскабливаний) формировалась полноценная ХТБ, которая беспокоила женщин в течение всего цикла.

По шкале НОШ в основной группе интенсивность болей оценивалась в среднем в $4,17 \pm 0,132$ балла, в группе сравнения показатель был статистически значимо выше – $4,70 \pm 0,131$ балла ($p = 0,004$), что, очевидно, связано с причиной развития ХТБ и менее длительным существованием синдрома.

Усиление болевых ощущений во время полового контакта (диспареунию) отмечали $75,78 \pm 4,4$ % женщин в основной группе и $89,7 \pm 3,24$ % в группе сравнения ($p = 0,011$). Женщины основной группы жаловались на боли, усиливающиеся в ночное время (76,84 %), боли с иррадиацией в промежность (73,68 %), боли, усиливающиеся в статическом состоянии (68,42 %) или при акте дефекации (65,2 %). Большинство пациенток не связывали тазовые боли с менструальным циклом (69,47 %). У женщин с воспалительной природой ХТБ локализация боли была несколько иной: у подавляющего большинства боль локализовалась внизу живота (89,77 %), усиливалась в предменструальный период (85,22 %) и при физической нагрузке (37,5 %), иррадиировала в поясничную область (72,72 %) и в промежность (30,68 %).

Рассматривая влияние ХТБ на качество жизни женщин, мы установили, что в обеих группах качество жизни и состояние здоровья пациентки оценивали ниже среднего. Различия в группах были получены только по параметру «социальное благополучие»: среднее число баллов при оценке этого параметра в основной группе составило $19,24 \pm 0,439$, в группе сравнения оно было достоверно выше – $26,75 \pm 0,246$ ($p < 0,001$).



Рисунок 1 – Типичное расположение очагов эндометриоза. Пациентка А., 28 лет.
Собственное наблюдение

Проведенное ультразвуковое исследование подтвердило наличие патологии лишь у 29 (30,52 %) женщин основной группы и у 38 (3,18 %) пациенток группы сравнения. В процессе УЗИ хорошо визуализировались небольшие эндометриомы яичников и ретроцервикальное расположение эндометриoidных гетеротопий (рис. 1).

Для выявления очагов, расположенных на брюшине, или очагов с вовлечением соседних органов без выраженного спаечного процесса в малом тазу более эффективным методом оказалась МРТ. Наличие очагов эндометриоза было подтверждено методом МРТ в основной группе у 54 (56,84 %) пациенток, в группе сравнения – у 41 (46,59 %) женщины. Диагноз остальным 12 (12,64 %) пациенткам основной группы и 9 (10,23 %) женщинам группы сравнения выставлялся на основании результатов проведенной ранее лапароскопии.

При ультразвуковой диагностике заболеваний, сопровождавшихся ХТБ, причиной которой послужил хронический воспалительный процесс, четко визуализировался хронический эндометрит.

На основе результатов диагностических исследований был сделан вывод: на ранних стадиях НЭ, который может стать причиной ХТБ у женщин репродуктивного возраста, проведение МРТ обосновано при невозможности подтверждения диагноза ультразвуковыми методами. В то же время при выполнении МРТ на начальных стадиях наружного эндометриоза провести дифференциальную диагностику между фиброзными изменениями, вызванными воспалительным процессом или наличием малых форм НЭ, затруднительно, поскольку МР-критерии обоих состояний похожи: в обоих случаях имеют место гипоехогенные очаговые или линейные образования. Таким образом, использования только лучевых методов диагностики недостаточно для четкой дифференцировки причины ХТБ, необходимо лабораторное обследование (определение состояния микробиоты и уровня интерлейкинов).

Результаты теста «Фемофлор-скрин» свидетельствовали о том, что число лактобактерий у женщин в обеих группах было существенно снижено. Так, доля *Lactobacillus spp.* в микробном пейзаже цервикального канала в основной группе составила $54,66 \pm 1,68$ %, в группе сравнения – $46,94 \pm 1,61$ % ($p = 0,001$), что являлось показателем умеренного дисбиоза в обеих группах.

В отношении аэробных и анаэробных микроорганизмов в группах имелись различия. У пациенток группы сравнения (с ВЗ) по сравнению с основной группой (с НЭ) статистически достоверно больше было факультативно-анаэробных и облигатно-анаэробных микроорганизмов. В структуре факультативно-анаэробных статистически значимые различия были получены по содержа-

нию *Staphylococcus* spp.: их доля в основной группе составляла $1,9789 \pm 0,1504$ %, в группе сравнения $3,7159 \pm 0,3801$ % ($p < 0,0001$); в структуре облигатно-анаэробных – по содержанию *Megasphaera* spp., *Veilonella* spp., *Dialister* spp., суммарная доля которых составила $0,6421 \pm 0,07619$ % в основной группе и $2,5000 \pm 0,3237$ % в группе сравнения ($p < 0,0001$). В то же время у женщин основной группы было статистически значимо выше содержание *Peptostreptococcus* spp. – $3,3864 \pm 0,3254$ % против $0,7895 \pm 0,07161$ % в группе сравнения ($p < 0,0001$).

У женщин основной группы, несмотря на общую высокую бактериальную массу, преобладали представители нормальной микробной флоры половых путей.

Исследование биомаркеров воспаления свидетельствовало о неоднозначности происходящих в организме женщин с ХТБ процессов. С учетом свойств выделенных биомаркеров и участия их в формировании ХТБ нами было проведено исследование содержания интерлейкинов на 3–5 день менструального цикла, поскольку именно в этот период в женском организме возникает наибольшая нагрузка на иммунную систему и возможно развитие воспалительной реакции при нарушении биоценоза брюшной полости и половых путей. Анализ показал, что у пациенток основной группы содержание провоспалительных интерлейкинов в 2,3–3,3 раза больше, чем в группе сравнения (табл. 1).

Таблица 1 – Среднее содержание интерлейкинов у женщин сравниваемых групп (M±m, пг/мл)

Название интерлейкина	Основная группа (НЭ) n = 95	Группа сравнения (ВЗ) n = 88	p ₁₋₂
ИЛ-1β (0-4,99 пг/мл)	15,99±0,58	4,80±0,12	< 0,0001
ИЛ-6 (0-6,99 пг/мл)	13,11±0,38	5,75±0,07	< 0,0001

Полученные результаты исследования биоценоза и биомаркеров женщин с ХТБ позволили дополнить дифференциально-диагностические критерии: у пациенток с повышенным содержанием провоспалительных интерлейкинов на 3–5 день менструального цикла и нормальной микробиотой половых путей причиной ХТБ с большой долей вероятности может быть наружный эндометриоз. У пациенток с нормальными показателями провоспалительных интерлейкинов на 3–5 день менструального цикла и повышенным количеством факультативно-анаэробных и облигатно-анаэробных микроорганизмов в половых путях причиной ХТБ с большой долей вероятности будут хронические воспалительные заболевания репродуктивной системы.

Проведенные исследования показали, что независимо от биоценоза у пациенток основной группы наблюдалась гиперреакция иммунной системы на менструацию. Это позволяет дифференцировать механизм возникновения ХТБ у женщин с НЭ и ВЗ и, соответственно, рассматривать различные подходы к лечению ХТБ, учитывающие патогенез состояния.

Учитывая различия в патогенезе ХТБ у женщин сравниваемых групп, мы использовали две схемы терапии. Общим в обеих схемах было применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) и ферментов. Применение НПВС основывалось на их патогенетическом действии, обусловленном блокадой фермента циклооксигеназы (ЦОГ-2), которая, в свою очередь, влияет на синтез ИЛ-1 β в очаге воспаления и регулирует образование простагландина E₂ (ПГЕ₂) из арахидоновой кислоты. Выбор ферментов (использовался бовгиалуруонидаза азоксимер в разовой дозе 3000 МЕ) был обусловлен их способностью снижать синтез медиаторов воспаления (интерлейкина-1 и ФНО α). Бовгиалуруонидаза азоксимер применялся в виде ректальных суппозиторий в дозе 3000 МЕ в сутки с интервалом 24 ч (курс лечения – 10 суппозиторий), затем после перерыва в 1 месяц курс повторялся. Всего было проведено 2 курса лечения.

У пациенток основной группы патогенетическим средством консервативного лечения являлись препараты диеногеста (производное 19-нортестостерона), которые назначались в непрерывном режиме в дозировке 2 мг в сутки на 6 месяцев, после чего проводилось повторное обследование. В группе сравнения лечение было сконцентрировано на восстановлении микробиоты половых путей. Применялись антисептики (в частности хлоргексидин), местно использовались антибиотики (включая метронидазол и антимиотики) и пробиотики.

Проведенная после лечения оценка выраженности болевого синдрома и качества жизни свидетельствовала о положительной динамике в обеих группах. Большинство женщин отметили улучшение своего состояния в предменструальный период, отсутствие болевых ощущений при физических нагрузках, снижение частоты диспареунии, что способствовало восстановлению полноценной половой жизни. Болевые ощущения в полном объеме сохранились у $8,42 \pm 2,86$ % пациенток основной группы и у $4,54 \pm 2,23$ % группы сравнения ($p = 0,286$), у остальных уровень боли существенно снизился.

Наиболее стойким нарушением в основной группе осталась диспареуния, на которую указали 23,6 % женщин, и боли, усиливающиеся в статическом состоянии, – у 26,3 % пациенток. У 26,3 % женщин сохранялись боли в поясничной области, у 16,8 % – при физической нагрузке. Боли усиливались при дефекации (у 21,1 %) и 23,1 % пациенток беспокоили в ночное время.

В группе сравнения также отмечалось значимое улучшение состояния пациенток. После проведенного лечения ни одна женщина в группе не отмечала болей в ночное время или болей, усиливающихся при дефекации. В то же время у 21,5 % пациенток сохранялись болевые ощущения в предменструальный период, на диспареунию указывали 30,6 % пациенток.

Интенсивность болевых ощущений существенно снизилась в обеих группах. По шкале НОШ в основной группе среднее значение в баллах составило $2,0105 \pm 0,1431$, в группе сравнения – $1,7614 \pm 0,1437$ ($p = 0,2214$).

Показатели качества жизни женщин выделенных групп после проведенного лечения представлены на рис. 2. В целом предложенное пациенткам лечение позволило статистически значимо повысить качество жизни, что косвенно подтверждает правильность диагностики и выбора терапии.

Несмотря на некоторое улучшение показателя «социальное благополучие» у пациенток основной группы, значения до и после проведенного лечения внутри групп не имели статистически значимых различий, хотя у женщин группы сравнения этот показатель был статистически значимо выше, чем у пациенток с НЭ.

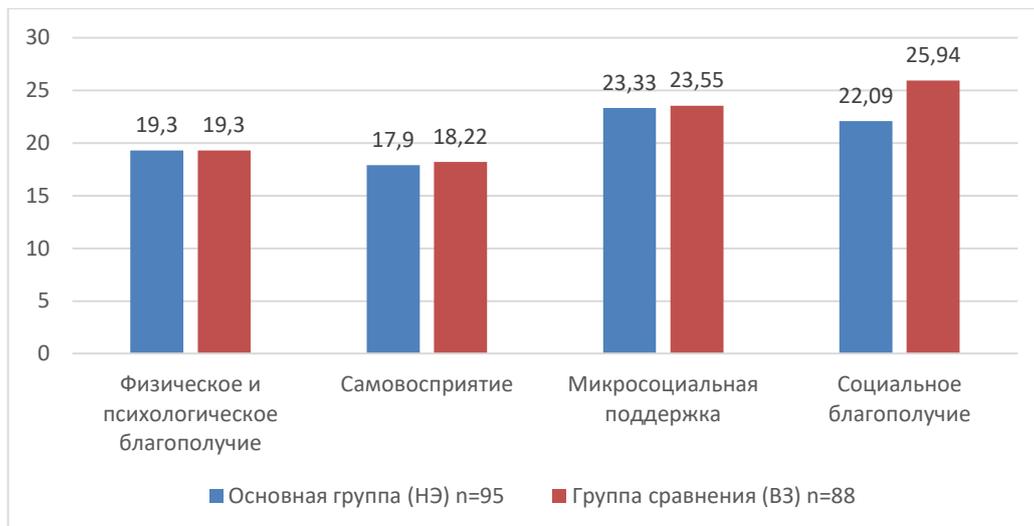


Рисунок 2 – Показатели качества жизни (в баллах) после лечения

Оценка микробной флоры после проведенного лечения свидетельствовала о снижении числа женщин с умеренным дисбиозом в обеих группах. Повторный тест «Фемофлор» показал, что состояние микробиоты половых путей женщин, оцениваемое по доле лактобактерий в вагинальной микрофлоре, улучшилось. Доля лактобактерий статистически значимо увеличилась и в основной группе составила $61,4211 \pm 1,1144$ %, в группе сравнения – $60,7045 \pm 1,0427$ % ($p = 0,6406$). После лечения статистически значимых различий в составе микробиоты половых путей женщин выделенных групп не выявлено.

Несмотря на то, что уровень интерлейкинов в обеих группах соответствовал лабораторной норме, в основной группе показатели ИЛ-6 были статистически выше, чем в группе сравнения. Так, среднее содержание ИЛ-1 в основной группе после лечения составило $4,68 \pm 0,06$ пг/мл, в группе сравнения – $4,66 \pm 0,04$ пг/мл ($p = 0,7514$), содержание ИЛ-6 – $6,5 \pm 0,17$ пг/мл и $5,1659 \pm 0,21$ пг/мл соответственно ($p < 0,0001$). Полученная разница в содержании ИЛ-6 может указывать на аутоиммунную природу эндометриоза, хотя лечение оказалось достаточно эффективным.

Проведенные исследования позволили обосновать алгоритм обследования и диагностики заболеваний, ставших причиной ХТБ, у гинекологических больных, позволяющий дифференцировать подходы к терапии таких пациенток. В начале обследования предполагается оценка длительности ХТБ, интенсивности и локализации болей, связи их с менструальным циклом. Далее проводится оценка микробиоты, ультразвуковое сканирование органов малого таза для исключения объемных образований и исследование провоспалительных интерлейкинов на 3–5 дни менструального цикла. В дифференциальной диагностике обращается внимание на состояние микробиоты (по данным теста «Фемофлор») и повышение уровня провоспалительных интерлейкинов. Затем согласно алгоритму обосновывается необходимая в каждом случае терапия. Общими моментами в терапии пациенток всех групп являются нормализация психологического состояния, оптимизация физических нагрузок, восстановление режима сна, использование НПВС и ферментов.

Далее в зависимости от патогенеза боли (наружный эндометриоз или хронические воспалительные заболевания органов репродуктивной системы) в схему терапии включаются антибактериальные или гормональные препараты.

Проведенный ROC-анализ позволил математически обосновать информативную ценность предлагаемого диагностического алгоритма, включающего определение уровня интерлейкинов, и обосновать таким образом предлагаемую терапию. Чувствительность определения содержания ИЛ-1 β в комплексной диагностике заболеваний, вызвавших ХТБ, у гинекологических больных составила 70,29 %, специфичность 66,67 %, площадь под кривой ROC (AUC) 0,703. Чувствительность определения уровня ИЛ-6 в комплексной диагностике составила 84,17 %, специфичность 57,14 %, площадь под кривой ROC (AUC) 0,749.

По результатам ROC-анализа у женщин с ХТБ, ассоциированной с НЭ, наиболее высокую диагностическую значимость имеют следующие параметры: раннее начало ХТБ (AUC = 0,700), наличие болей, усиливающихся в ночной

период (AUC = 0,749), болей, иррадирующих в промежность (AUC = 0,756), болей, усиливающихся в статическом состоянии (AUC = 0,812), низкое содержание факультативно-аэробной (AUC = 0,705) и облигатно-аэробной флоры (AUC = 0,730). При ХТБ, ассоциированной с хроническим воспалением, наиболее высокую диагностическую значимость имеют позднее начало ХТБ (AUC = 0,706), продолжительность ХТБ в пределах 3 лет (AUC = 0,750), боли, усиливающиеся в предменструальный период (AUC = 0,820), боли, преимущественно в низу живота (AUC = 0,704), иррадирующие в поясничную область (AUC = 0,745), диспареуния (AUC = 0,780), высокое содержание облигатно-аэробных (AUC = 0,810) и факультативно-аэробных микроорганизмов (AUC = 0,773).

Предложенные диагностические подходы к дифференциации и выбору терапии заболеваний, вызвавших ХТБ, позволяют существенно улучшить качество жизни и у 90 % пациенток полностью нивелировать или существенно уменьшить клинические проявления ХТБ.

ВЫВОДЫ

1. У женщин основной группы (с наружным эндометриозом) регистрировались боли, усиливающиеся в ночной период (76,84 %), усиливающиеся в статическом состоянии (68,42 %) или при акте дефекации (65,2 %), боли с иррадиацией в промежность (73,68 %), в то время как у женщин с воспалительной природой ХТБ боль локализовалась в низу живота (89,77 %), усиливалась в предменструальный период (85,22 %) и при физической нагрузке (37,5 %), иррадиировала в поясничную область (72,72 %). Продолжительность болевого синдрома до 3 лет отмечалась почти у половины пациенток с ВЗ, в то время как большинство женщин основной группы указывали на первые симптомы боли практически с менархе.
2. У женщин с НЭ показатели по ВАШ статистически значимо ниже, чем у пациенток с ВЗ, – $4,17 \pm 0,132$ балла и $4,70 \pm 0,131$ балла ($p = 0,004$) соответственно, что обусловлено патогенезом развития ХТБ и длительностью существования синдрома.

При общем высоком содержании бактериальной массы у пациенток с НЭ преобладают представители нормальной микробной флоры половых путей, в то время как у женщин с ВЗ существенно больше факультативно-

анаэробных и облигатно-анаэробных микроорганизмов. В структуре факультативно-анаэробных микроорганизмов статистически значимые различия были получены по содержанию *Staphylococcus* spp.: их доля в основной группе составляла $1,9789 \pm 0,1504$ %, в группе сравнения – $3,7159 \pm 0,3801$ % ($p < 0,0001$), а в структуре облигатно-анаэробных – по содержанию *Megasphaera* spp., *Veilonella* spp., *Dialister* spp., суммарная доля которых составила $0,6421 \pm 0,07619$ % в основной группе и $2,5000 \pm 0,3237$ % в группе сравнения ($p < 0,0001$).

3. На ранних стадиях НЭ проведение МРТ обосновано при невозможности подтверждения диагноза ультразвуковыми методами. Наличие очагов эндометриоза было подтверждено методом МРТ в основной группе у 54 (56,84 %) пациенток, в группе сравнения – у 41 (46,59 %) женщины. В то же время при выполнении МРТ на начальных стадиях НЭ провести дифференциальную диагностику между фиброзными изменениями, вызванными воспалительным процессом или наличием малых форм НЭ, затруднительно, поскольку в обоих случаях имеют место гипозоогенные очаговые или линейные образования вне зависимости от режима МРТ.
4. Показатели содержания ИЛ-1 и ИЛ-6 у пациенток основной группы в 2,3–3,3 раза выше, чем у пациенток группы сравнения. В основной группе среднее содержание ИЛ-1 β составило $15,99 \pm 0,58$ пг/мл, в группе сравнения – $4,80 \pm 0,12$ пг/мл ($p < 0,0001$), ИЛ-6 – $13,11 \pm 0,38$ пг/мл и $5,75 \pm 0,07$ пг/мл ($p < 0,0001$) соответственно.
5. Предложенный алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, проявлением которых служит хроническая тазовая боль, включает оценку продолжительности ХТБ, связи ее с менструальным циклом, интенсивности и локализации болей, оценку микробиоты и уровня провоспалительных интерлейкинов, что актуально в случае эндометриоз-ассоциированной ХТБ. Проведенный ROC-анализ позволил математически обосновать информативную ценность предложенного диагностического алгоритма. Чувствительность ИЛ-1 β в комплексной диагностике заболеваний, вызвавших ХТБ, составила 70,29 %, специфичность 66,67 %, чувствительность и специфичность ИЛ-6 – 84,17 % и 57,14 % соответственно.
6. Дифференциация терапии заболеваний, вызвавших ХТБ, в зависимости от патогенеза позволяет снизить интенсивность болевых ощущений у пациенток с НЭ в 2,4, а у женщин с ВЗ – в 1,4 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В алгоритм обследования женщин с ХТБ при подозрении на гинекологическую патологию рекомендуется включать определение уровня провоспалительных интерлейкинов ИЛ-1 и ИЛ-6. Забор крови производить на 3–5 день менструального цикла.
2. До начала терапии для объективизации результатов лечения оценивать интенсивность болевых ощущений с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ/НОШ).
3. В комплекс обследования женщин с ХТБ необходимо включать оценку микробиоты (тест «Фемофлор-16»), которая при воспалительном процессе гениталий нуждается в коррекции.
4. Учитывая малую информативность результатов УЗ-исследования при наличии НЭ и ВЗ, женщинам с неуточненным диагнозом проводить МРТ органов малого таза.
5. При установлении патогенеза ХТБ учитывать длительность и время начала развития ХТБ, локализацию и характер болевых ощущений в совокупности с результатами лабораторных исследований микробиоты и определения содержания провоспалительных интерлейкинов.
6. Оценку проведенного лечения осуществлять с учетом изменения субъективного восприятия боли (ВАШ/НОШ).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Появление новых лабораторных и инструментальных возможностей в диагностике заболеваний, ставших причиной ХТБ, вызывает необходимость создания новых протоколов и алгоритмов обследования и лечения пациенток.

Поскольку изменение порога чувствительности при ХТБ не зависит от первоначальной причины развития болевого синдрома, дифференциация диагностических и лечебных воздействий, учитывающих патогенез ХТБ, заслуживает дальнейшего изучения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Борисова, Л.И. Проблемы хронической тазовой боли в современной гинекологии / Л.И. Борисова, А.Р. Ибрагимова, Т.В. Иванова и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2023. – Т. 23. – С. 56–61.**

2. Борисова, Л.И. Хроническая тазовая боль как сигнал воспалительных заболеваний органов малого таза / Л.И. Борисова, Т.В. Иванова, А.Р. Ибрагимова // Научные исследования в высшей школе: новые идеи, проблемы внедрения, поиск решений: сб. статей Междунар. научно-практ. конф. – Уфа: НИЦ АЭТЕРНА, 2023. – С. 136–138.
3. Борисова, Л.И. Современная тактика ведения и лечения больных, страдающих хронической тазовой болью / Л.И. Борисова, Р.Б. Балтер, С.Н. Ларионова // Научные исследования в высшей школе: новые идеи, проблемы внедрения, поиск решений: сб. статей Междунар. научно-практ. конф. – Уфа: НИЦ АЭТЕРНА, 2023. – С. 138–141.
4. Борисова, Л.И. Профилактика и лечение нарушений менструального цикла и хронической тазовой боли у женщин с варикозом вен малого таза / Л.И. Борисова, Л.С. Целкович, Т.А. Пугачева // Научные исследования в высшей школе: новые идеи, проблемы внедрения, поиск решений: сб. статей Междунар. научно-практ. конф. – Уфа: НИЦ АЭТЕРНА, 2023. – С. 142–145.
5. Борисова, Л.И. Влияние интенсивности ХТБ на течение воспалительного процесса гениталий / Л.И. Борисова, Л.С. Целкович, О.В. Тюмина // Современная научно-образовательная среда: междисциплинарный подход: сб. статей Междунар. научно-практ. конф. – Уфа: НИЦ АЭТЕРНА, 2023. – С. 211–213.
6. Борисова, Л.И. Особенности качества жизни женщин, страдающих ВЗОМТ и наружными формами эндометриоза, сопровождающимися ХТБ / Л.И. Борисова, Т.В. Иванова, Т.А. Пугачева // Современная научно-образовательная среда: междисциплинарный подход: сб. статей Междунар. научно-практ. конф. – Уфа: НИЦ АЭТЕРНА, 2023. – С. 213–216.
7. **Борисова, Л.И. Оценка качества жизни женщин с хроническими тазовыми болями, ассоциированными с хроническим воспалением и наружными формами эндометриоза / Л.И. Борисова, Р.Б. Балтер, Л.С. Целкович и др. // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Сер. Естественные и технические науки. – 2023. – Т. 1–2. – С. 200–205.**
8. Борисова, Л.И. Патогенетическая терапия ХТБ и роль провоспалительных цитокинов в ее диагностике у гинекологических больных / Л.И. Борисова, Т.В. Иванова, Р.Б. Балтер // Прорывные научные исследования как двигатель в науке: сб. статей Междунар. научно-практ. конф. – Уфа: НИЦ АЭТЕРНА, 2023. – С. 151–153.
9. Борисова, Л.И. Лучевая диагностика как метод определения источника ХТБ у гинекологических больных / Л.И. Борисова, Т.А. Пугачева, Р.Б. Балтер // Прорывные научные исследования как двигатель в науке: сб. статей Междунар. научно-практ. конф. – Уфа: НИЦ АЭТЕРНА, 2023. – С. 153–156.
10. Борисова, Л.И. ХТБ в гинекологической практике и роль цитокинов в их диагностике / Л.И. Борисова, Р.Б. Балтер, Т.А. Пугачева // Прорывные научные исследования как двигатель в науке: сб. статей Междунар. научно-практ. конф. – Уфа: НИЦ АЭТЕРНА, 2023. – С. 156–158.

11. Борисова, Л.И. Особенности микробиоты половых органов женщин с ХТБ, ассоциированными с гинекологическими заболеваниями / Л.И. Борисова, А.Р. Ибрагимова, О.А. Ильченко // Прорывные научные исследования как двигатель в науке: сб. статей Междунар. научно-практ. конф. – Уфа: НИЦ АЭТЕРНА, 2023. – С. 158–161.
12. **Борисова, Л.И. Показатели микробиоты репродуктивного тракта женщин с ХТБ, ассоциированными с гинекологическими заболеваниями / Л.И. Борисова, Л.С. Целкович, Р.Б. Балтер и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2024. – Т. 24(2). – С. 14–18.**
13. **Борисова, Л.И. Роль провоспалительных цитокинов в диагностике хронической тазовой боли у гинекологических больных / Л.И. Борисова, Л.С. Целкович, Р.Б. Балтер и др. // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Сер. Естественные и технические науки. – 2024. – Т. 4. – С. 209–212.**
14. Борисова, Л.И. Роль биомаркеров и применение 3D-реконструкции для уточнения причин хронической тазовой боли (ХТБ) у женщин с эндометриозом различной локализации / Л.И. Борисова, Е.Н. Бажуткина, Е.М. Блажнова и др. // Женская клиника. – 2024. – Т. 4. – С. 23–28.
15. **Борисова, Л.И. Эффективность лучевой диагностики в дифференциации источника тазовой боли у гинекологических больных / Л.И. Борисова, Л.С. Целкович, Р.Б. Балтер и др. // Медицинский совет. – 2024. – Т. 1–4. – С. 200–205.**

АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА

1. Программа для обоснования терапии и дифференциальной диагностики хронической тазовой боли в гинекологии: свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ №2023663857 / Л.И. Борисова, Р.Б. Балтер, Л.С. Целкович и др.; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.
2. Программа для обоснования терапии и дифференциальной диагностики хронической тазовой боли в акушерстве и гинекологии: свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2023666328 / Л.И. Борисова, Р.Б. Балтер, Л.С. Целкович и др.; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.
3. Программа для обоснования ведения женщин с наружными формами эндометриоза и хронической тазовой болью: свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2023663271 / Л.И. Борисова, Л.С. Целкович; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

IL1 β	– интерлейкин 1 β
IL6	– интерлейкин 6
ROC	– receiver operating characteristic
WHOQOL	– World Health Organization's Quality of Life
ВАШ	– визуально-аналоговая шкала
ВЗ	– воспалительные заболевания
ВОЗКЖ	– Всемирная организация здравоохранения качество жизни (опросник)
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НОШ	– нумерологическая оценочная шкала
НЭ	– наружный эндометриоз
ХТБ	– хроническая тазовая боль

Борисова Лилия Исмаиловна

**Неинвазивная дифференциальная диагностика
и обоснование терапии хронической тазовой боли
в гинекологии**

3.1.4. Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать

