КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ПРИ АДЕНОМІОЗІ

№3 DOI: http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.59.53-60



Т.Ф. ТАТАРЧУК
д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України, заступник директора з наукової роботи, зав. відділенням ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», зав. відділом репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-5498-4143

Л.В. КАЛУГІНА
д. мед. н., провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-2263-6627

А.О. ДАНИЛОВА
лікар акушер-гінеколог, аспірант відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-7921-169X

К.С. ПАВЛОВА
лікар акушер-гінеколог, аспірант відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-2961-456X

Контакти:
Калугіна Людмила Вадимівна
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення ендокринної гінекології
04050, Київ, П. Майбороди 8
Тел.: +38 (044) 483 80 87
email: ipag.gyn@femina-health.org

ВСТУП

Аденоміоз як доброякісне гінекологічне захворювання вражає переважно жінок репродуктивного віку, якість життя яких значно знижується внаслідок хронічного тазового болю (ХТБ), аномальних маткових кровотеч та неплідця [1–3]. Структурні порушення м'язового шару матки внаслідок ектопії ендометріальної тканини призводять до гіперконтрактильності міометрія, порушень нейроангіогенезу, підвищення щільності мікросудин ендометрія та міометрія, що клінічно маніфестує у вигляді менструального і міжменструального больового синдрому [4–6].

В період пандемії COVID-19 перед пацієнтками з аденоміозом надзвичайно актуально постало питання адекватної та довготривалої корекції больового синдрому. З метою захисту пацієнтів і персоналу від зараження вірусом та забезпечення доступності ресурсів для вирішення цієї проблеми в світі було впроваджено рекомендації, згідно з якими очні візити, офісні та оперативні процедури було рекомендовано відтермінувати. Наслідком цієї політики стало те, що гострі стани отримали пріоритет над хронічними захворюваннями [7, 8].

Досліджуючи уявлення пацієнтів і вплив ізоляції та соціального дистанціювання через пандемію COVID-19, онлайн-ресурс Pain News Network, Міжнародний фонд болю (International Pain Foundation) та Асоціація хронічного болю Канади (Chronic Pain Association of Canada) провели онлайн-опитування 2221 особи, які страждають на хронічний біль або хронічні захворювання. Виявилось, що більшість респондентів (майже 70%), які проживають у США чи Канаді, схвильовані проблемами у зверненнях до лікарні, 60% переймаються щодо втрати доступу до ліків, а майже 50% непокоїть те, що вони не можуть очно відвідати свого лікаря [9]. На сьогодні є дані, які свідчать про те, що пацієнти з хронічним болем, включаючи ХТБ, можуть бути більш сприйнятливими до COVID-19 через вплив на імунну систему як самого хронічного болю, так і специфічної медикаментозної терапії (опіоїди, стероїдні препарати, що використовуються у деяких конкретних інтервенційних схемах терапії болю) [9, 10]. Крім того, хронічний больовий синдром зазвичай асоційований із множинними супутніми захворюваннями. Розроблені лікарськими спільнотами концепції у відповідь на пандемію COVID-19 рекомендують практикуючим лікарям дотримуватись консервативної тактики лікування пацієнтів зі зменшенням кількості очних зустрічей, використанням телемедицини тощо [11, 12]. Такі зміни в наданні медичних послуг певною мірою можуть впливати на пацієнтів, які страждають на хронічний біль, в тому числі ХТБ, провокуючи в них виникнення відчуття тривоги, посилення стресу і, як наслідок, посилення больового синдрому і формування імуносупресивних станів. Отже, тактика лікування пацієнтів із ХТБ в умовах пандемії потребує використання можливостей альтернативних терапевтичних підходів, спрямованих на зменшення больового синдрому і нормалізацію психоемоційного стану пацієнтів, а саме застосування міорелаксантів, антиоксидантів (L-аргініну), габапентиноїдів, трициклічних антидепресантів.

Цікавим є той факт, що одним із основних патогенетичних механізмів хвороби, спричиненої новим штамом коронавірусу SARS-CoV-2, та аденоміозу є ендотеліальна дисфункція. Даний аспект робить актуальним вивчення особливостей перебігу аденоміозу в пацієнток, які перенесли COVID-19. Відомо, що підвищена активність фактора росту ендотелію судин в еутопічному та ектопічному ендометрії при аденоміозі активізує розростання судин (особливо підвищення кількості крихких кровоносних судин), що спричинене їх ендотеліальною дисфункцією [13, 14]. Як відомо з результатів останніх досліджень, SARS-CoV-2 може безпосередньо фіксуватись до ендотеліальних клітин та індукувати дисфункцію ендотелію судин, внаслідок чого виникає посилення процесів перекисного окиснення ліпідів, порушення мікроциркуляції, підвищення системного і внутрішньониркового тиску, гіпоксія [15, 16]. В свою чергу маркерами ендотеліальної дисфункції вважають зниження ендотеліального синтезу оксиду азоту (NO), підвищення рівнів ендотеліну-1, фактора фон Віллебранда, інгібітора активатора плазміногену, гомоцистеїну, тромбомодуліну, розчинної молекули судинної міжклітинної адгезії B1, С-реактивного білка, мікроальбумінурію [17, 18].

До арсеналу фармакологічних препаратів, що використовуються для лікування аденоміозу і пов'язаного з ним больового синдрому, належать гормональні та протизапальні препарати, дія яких спрямована на тимчасове пригнічення продукції естрогенів, полегшення болю і покращення фертильності [19–21]. Згідно з сучасними рекомендаціями, гестагени відносять до першої лінії лікування ендометріозу, використовуються

пероральні та парентеральні форми: медроксипрогестерону ацетат, дидрогестерон, дієногест, внутрішньоматкова система з левоноргестрелом.

Цікаві результати були опубліковані в 2018 р. щодо порівняння лікувальних та побічних ефектів, а також молекулярних механізмів дії дидрогестерону та дієногесту при ендометріозі [22]. Було зроблено висновок, що дидрогестерон і дієногест ефективні в лікуванні ендометріозу за рахунок селективного впливу на проліферацію, апоптоз та молекулярні механізми розвитку ендометріозу, значного зменшення розміру гетеротопій, пригнічення проліферації клітин та активації апоптозу в ендометріоїдних вогнищах [22].

Останнім часом з'явилися публікації про успішне застосування дидрогестерону в лікуванні ендометріоз-асоційованого больового синдрому в пролонгованому режимі: циклічному та безперервному [23]. Даний вибір обґрунтований тим, що дидрогестерон (похідна прогестерону – ретропрогестерон – прогестоген III покоління) є метаболічно нейтральним прогестином із високим рівнем безпечності стосовно судинних ризиків при тривалому застосуванні, що надзвичайно важливо при підборі терапії для пацієнток, які перенесли COVID-19 і мають пов'язані з ним метаболічні розлади.

Саме гіпоксія та оксидативний стрес належать до основних тригерів аденоміозу і мультифакторного патогенезу больового синдрому при даній патології, що включає: зміну нейрогуморальної регуляції, стимуляцію росту нервів, ангіогенез та васкулогенез; запальне ремоделювання міометрія на фоні порушення кровообігу і склерозування судин [4, 24].

Необхідно зазначити, що NO впливає на тонус судин, забезпечення імунних реакцій, нейрональної передачі та антиоксидантного захисту. L-аргінін, будучи субстратом для синтаз оксиду азоту (NOS), які відповідають за продукцію NO, є важливим регулятором судинного тонусу. Це дозволяє ефективно застосовувати його для лікування патології, пов'язаної з розвитком ендотеліальної дисфункції [17, 25], адже основну роль у її розвитку відіграють оксидативний стрес, синтез потужних вазоконстрикторів, а також цитокінів та фактора некрозу пухлини, які пригнічують продукцію NO [25]. Пусковим медіатором оксидативного стресу в судинному руслі є нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфат-оксидаза цитоплазматичної мембрани макрофагів, яка продукує супероксид-аніони. NO синтезується з L-аргініну в присутності ряду кофакторів і кисню різними ізоформами NOS: нейрональною або мозковою (nNOS), індуцибельною (iNOS) й ендотеліальною (eNOS). Синтезований в ендотелії NO дифундує в клітини гладеньких м'язів судин і стимулює там розчинну гуанілатциклазу. Це призводить до підвищення в клітині вмісту циклічного гуанозинмонофосфату, концентрація кальцію в клітинах гладеньких м'язів знижується, в результаті чого відбувається розслаблення гладких м'язів судин і вазодилатація. NO вивільнюється ендотеліальними клітинами і являє собою хімічно нестабільне з'єднання, що існує кілька секунд. В просвіті судини NO швидко інактивується розчиненим киснем, а також супероксидними аніонами і гемоглобіном. Ці ефекти запобігають дії NO на відстані від місця його вивільнення, що робить оксид азоту важливим регулятором локального судинного тонусу. Однак порушення або відсутність синтезу NO внаслідок дисфункції ендотелію не може бути компенсовано його вивільненням зі здорових ендотеліальних клітин [26].

Важливість експериментальних досліджень щодо вивчення супраспінальної ролі NO полягає в опосередкуванні механічних ноцицептивних рефлексів. Також був показаний дозозалежний вплив L-аргініну на формування больового синдрому, зокрема встановлено, що малі дози L-аргініну спричиняють аналгетичний ефект через активацію нейрональної NOS. Великі дози, навпаки, зумовлюють аналгетичний ефект через індукцію виділення метенкефаліну [27]. З іншого боку, отримана клінічна ефективність препаратів L-аргініну щодо зменшення симптомів сечоміхурового больового синдрому дозволила включити його у 2017 р. до настанов з терапії ХТБ Європейської асоціації урологів (European Association of Urologists) [28].

Отже, з огляду на зазначені дані, включення препаратів L-аргініну до комплексної терапії аденоміозу є досить перспективним.

Мета дослідження: вивчити клінічну ефективність донатора оксиду азоту (L-аргініну) в комплексному лікуванні синдрому тазового болю, асоційованого з аденоміозом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення поставленої мети було проведено обстеження 63 жінок із аденоміозом раннього та активного репродуктивного віку (середній вік 33 ± 3,1 року), які звернулися у відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».

Всі жінки надали інформовану згоду на участь у дослідженні, яке було виконано згідно з етичними принципами Гельсінської декларації.

Критерієм включення у дослідження був діагноз аденоміозу, встановлений на основі клінічної картини, ультразвукового або гістероскопічного та патоморфологічного дослідження біоптатів тканин матки. Серед клінічних проявів захворювання в обстежених жінок найчастіше спостерігалися поліморфні міжменструальні тазові болі тривалістю від 3 до 6 місяців, дисменорея, аномальні маткові кровотечі у вигляді надмірних і тривалих менструацій.

Критеріями виключення були: наявність запальних захворювань органів малого таза у гострій, підгострій стадії та в стадії неповної ремісії; перенесені операції на органах малого таза та черевній порожнині; тазовий біль, пов'язаний із урологічними, гастроентерологічними і неврологічними захворюваннями; прийом гормональних та психотропних препаратів на момент обстеження і протягом трьох попередніх місяців; важкі соматичні захворювання; вагітність та період лактації.

Методом простої рандомізації жінки були поділені на 2 групи залежно від схеми призначеної терапії:

- 31 пацієнтка групи I (Д) отримувала стандартну терапію гестагенами (дидрогестерон 30 мг з 5 по 25 день менструального циклу) упродовж 3 місяців;
- 32 пацієнткам II (Д+Т) групи, окрім аналогічної гестагенної терапії, було призначено донатор оксиду азоту L-аргінін (препарат Тівортін аспартат) за схемою: перший місяць пацієнтки отримували через день 5 довенних інфузій 4,2% розчину (100 мл) з подальшою пролонгацією прийому (3 місяці)

ISSN 2309-4117

пероральної форми Тівортіну аспартату по 3 г (15 мл) на добу в 3 прийоми курсами по 14 днів.

Вплив лікування на менструальний тазовий біль та біль у міжменструальний період оцінювали за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) до початку лікування, після першого та третього місяців лікування, а також через 3 місяці після закінчення терапії. З метою визначення інтенсивності больового синдрому за ВАШ пацієнткам пропонувалось відмітити на смужці довжиною 10 см вираженість їхнього відчуття болю, де крайні точки 0 та 10 означали «відсутність болю» та «нестерпний біль» відповідно. Ступінь вираженості больового синдрому оцінювалась за наступними параметрами: 0,1–2,5 см – слабкий біль, 2,6–5,0 см – помірний біль, 5,1–7,5 см – сильний біль, 7,6–10,0 см – нестерпний біль.

Для вивчення якісної характеристики тазового болю був використаний опитувальник болю Мак-Гілла (McGill Pain Questionnaire, MPQ), що включає 3 шкали оцінювання – сенсорну, афективну й евалюативну. До кожної зі шкал запропоновані описувальні слова – дескриптори, якими опитувана жінка характеризує свій біль. Кожному дескриптору, в залежності від місткості слова, відповідає певний ранг. При підрахунку визначався ранговий індекс болю (сума порядкових номерів дескрипторів).

Оцінка сумарного впливу больового синдрому на самопочуття обстежених жінок проводилась на основі неспецифічного опитувальника якості життя Short Form Health Status Survey (SF-36), анкета якого складається з 36 пунктів, згрупованих у 8 шкал (фізичне функціонування; рольове функціонування, обумовлене фізичним станом; інтенсивність болю; загальне здоров'я; життєва активність; соціальне функціонування; рольове функціонування, обумовлене емоційним станом; психічне здоров'я). Обрахування результатів опитування за всіма шкалами дозволило оцінити інтегральні показники: фізичний компонент здоров'я (Physical health, PH), утворений чотирма першими шкалами, та психічний компонент здоров'я (Mental Health, MH), утворений чотирма наступними шкалами.

Статистична обробка отриманих даних виконувалася за допомогою програм Excel Microsoft Office 2010, StatSoft Statistica v.6.0 із визначенням достовірності за методом Ст'юдента для абсолютних чисел та методу φ-кутового перетворення Фішера – для відносних. Різницю між порівнюваними величинами вважали достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Особливістю анамнезу обстежених жінок стала наявність перенесеного COVID-19 за останні 6 місяців більш ніж третиною (34,92%) учасниць дослідження: 9 (29,03%) жінками групи I (Д) та 13 (40,63%) групи II (Д+Т). Беручи до уваги невелику абсолютну кількість пацієнток із даною особливістю анамнезу, ми не вважали за можливе виділити їх в окрему групу, а відсутність вірогідної різниці за цією ознакою між групами не стала приводом для виключення їх із подальшого аналізу.

Вивчаючи клінічну характеристику синдрому тазового болю в учасниць дослідження, ми виявили, що в 100% випадків фактором, який провокував посилення тазового болю, була менструація (дисменорея). 38,4% жінок відмічали біль під час статевого акту (диспареунія) і 19,7% жінок скаржились на посилення болю під час помірного фізичного навантаження. За оцінкою за ВАШ до початку терапії середні показники інтенсивності болю під час менструальної кровотечі відповідали рівню «нестерпного болю» і склали 7,5 ± 0,39 см для I групи та 7,6 ± 0,27 см для II групи. В міжменструальний період показники відповідали рівню «сильного болю» і склали 6,4 ± 0,63 см у жінок I групи та 6,5 ± 0,59 см у пацієнток групи комбінованого лікування (рис. 1, 2).

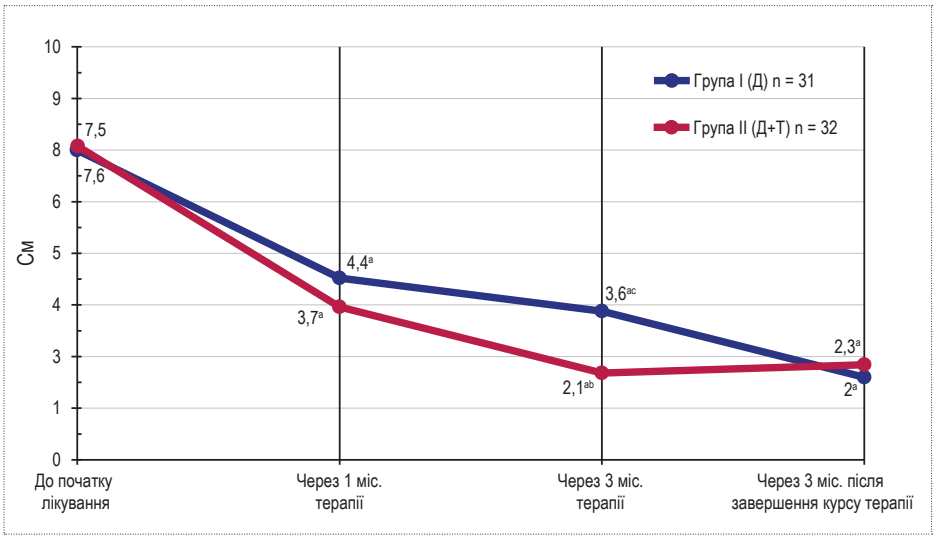


Рисунок 1. Динаміка менструального болю на фоні лікування та після завершення курсу терапії, оцінка за ВАШ
[a] – різниця достовірна відносно показника до лікування, $p < 0,05$;
[b] – різниця достовірна відносно показника групи I (Д), $p < 0,05$;
[c] – різниця достовірна відносно показника групи II (Д+Т), $p < 0,05$

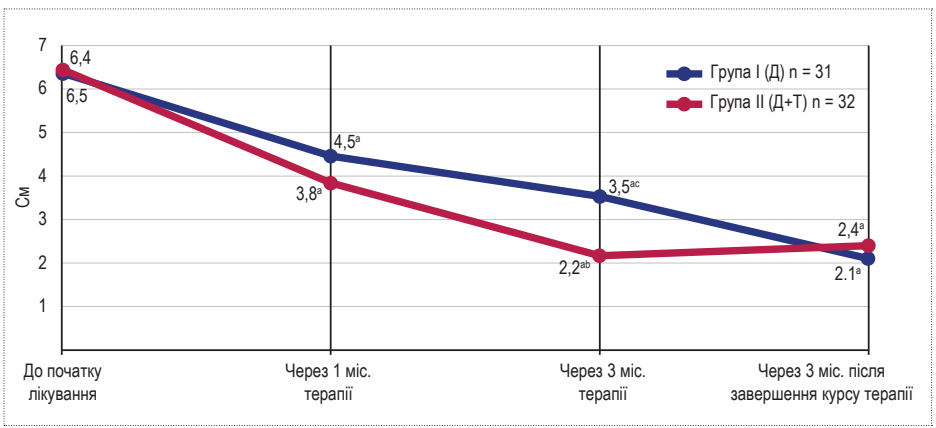


Рисунок 2. Динаміка ХТБ на фоні лікування та після завершення курсу терапії, оцінка за ВАШ
[a] – різниця достовірна відносно показника до лікування, $p < 0,05$;
[b] – різниця достовірна відносно показника групи I (Д), $p < 0,05$;
[c] – різниця достовірна відносно показника групи II (Д+Т), $p < 0,05$

Значна вираженість больового синдрому потребувала подальшої оцінки його сили із визначенням основних характеристик. Так, при багатовимірній оцінці болю за опитувальником Мак-Гілла сенсорна складова тазового болю була досить поліморфною: 82,9% жінок характеризували біль як стискаючий, 78,4% – тягнучий, 43,2% – ниючий, 31,7% – ріжучий, 14,6% – розпираючий, 13,2% – пекучий. Переважна більшість жінок (91,5%) відмічали виснажливий характер болю, що викликає відчуття тривоги (58,4%) і відчаю (23,7%). Отже, середні показники рангового індексу болю, що були розраховані до початку терапії для жінок обстежуваних груп, склали 45,9 ± 2,4 для I групи (Д) та 42,8 ± 3,3 для II групи (Д+Т) (рис. 3).

Аналізуючи динаміку інтенсивності болю під час менструації та в міжменструальний період на фоні отриманого лікування, ми зафіксували досить цікаві результати. Так, вже через 1 місяць терапії спостерігалось статистично значуще зниження рівня інтенсивності болю порівняно з початковими показниками. Середні значення інтенсивності болю в менструальний період знизились до 4,4 ± 0,25 см в I групі та до 3,7 ± 0,19 см у II групі, що відповідало рівню «помірного болю». Аналогічна тенденція спостерігалась і в міжменструальний період: показники інтенсивності болю покращились до рівня «помірного болю» і склали 4,5 ± 0,32 см в I групі та 3,8 ± 0,26 см у II групі.

Оцінка больового синдрому через 3 місяці продемонструвала подальше достовірне зниження рівня інтенсивності болю за ВАШ у пацієнток, які отримували додатково до стандартної терапії Тівортін, порівняно з групою, яка отримувала тільки дидрогестерон. Так, відчуття болю під час менструації та в міжменструальний період у пацієнток II (Д+Т) групи було оцінено як «слабкий біль» (2,1 ± 0,15 см та 2,2 ± 0,21 см відповідно), тоді як рівень болю пацієнток групи I (Д) відповідав «помірному болю» (3,6 ± 0,25 см та 3,5 ± 0,31 см відповідно) (p < 0,05).

Через 3 місяці терапії було констатовано значне зниження рангового індексу болю в обстежуваних пацієнток за рахунок зменшення інтенсивності болю та його сенсорної характеристики. Однак ранговий індекс болю у пацієнток, які отримували тільки стандартну терапію, був значно вищим порівняно з групою, якій додатково призначався Тівортін (35,1 ± 1,4 у I (Д) групі та 21,8 ± 2,3 у II (Д+Т) групі, p < 0,05).

Під час оцінки якості життя пацієнток із аденоміозом (за даними опитувальника SF-36) привертають увагу позитивні зміни характеристик під дією лікування. Так, на початку спостереження базові рівні фізичного компонента здоров'я склали 38,4 ± 2,9 у I групі (Д) та 35,7 ± 1,4 у II групі (Д+Т), психічний компонент здоров'я відповідав рівню 39,1 ± 2,2 у I групі та 48,7 ± 3,1 у II групі. Такі дані підтверджують той факт, що виражений тазовий біль значною мірою обмежує не тільки повсякденну фізичну побутову діяльність даного контингенту пацієнток, а й впливає на емоційний стан, що відображається на власному сприйнятті загального стану здоров'я. Динаміка змін характеристик опитувальника через 3 місяці показала значне покращення як фізичного, так і психоемоційного стану в обох групах. Зокрема за шкалою фізичного функціонування, що відображає ступінь, в якому стан здоров'я дозволяє виконувати побутові фізичні справи, зафіксовано достовірне підвищення показників: на 37,9% в I групі (з 45,2 ± 4,5 до 83,1 ± 1,2, p < 0,05) та на 47,5% у II групі (з 44,7 ± 2,6 до 92,2 ± 3,9, p < 0,05).

Задоволеність пацієнток своїм соціальним функціонуванням, що відображає ступінь обмеження соціальної активності внаслідок фізичного або емоційного стану, зросла на 41,7% в групі I (Д) (з 38,2 ± 3,6 до 79,9 ± 1,2, p < 0,05) та на 56,8% в групі II (Д+Т) (з 37,6 ± 2,2 до 94,4 ± 3,5, p < 0,05).

Аналіз шкал рольового функціонування після проведеної терапії дозволив констатувати зниження ступеня негативного впливу тазового болю та значне розширення обсягів повсякденної діяльності пацієнток. Так, показники рольового функціонування, обумовленого фізичним станом, збільшились на 47,9% в групі I (Д) (з 34,4 ± 4,3 до 81,3 ± 2,6, p < 0,05) та на 58,4% в групі II (Д+Т) (з 36,2 ± 5,3 до 94,6 ± 1,2, p < 0,05). Показники рольового функціонування, обумовленого емоційним станом, покращились на 34,3% в I групі (з 43,6 ± 4,4 до 77,9 ± 1,5, p < 0,05) та на 52,1% у II групі (з 45,1 ± 4,3 до 97,2 ± 2,9, p < 0,05).

Важливу роль в розширенні фізичної та соціальної активності відіграло зниження інтенсивності болю: показники підвищились на 57,7% в I групі (з 24,4 ± 4,1 до 82,1 ± 1,3, p < 0,05) та на 69,5% у II групі (з 26,1 ± 4,3 до 95,6 ± 2,9, p < 0,05). В результаті терапії позитивно змінилась і оцінка пацієнтками свого загального стану здоров'я, покращившись з 38,2 ± 4,2 до 79,9 ± 1,2 в I групі та з 37,6 ± 2,9 до 94,1 ± 4,8 у II групі (p в обох випадках < 0,05).

Пацієнтки відмічали зниження частоти стресу та втомленості, частіше відчували бадьорість, прилив сил та енергії. Так, показники життєвої енергії збільшились на 40,4% в групі I (Д) (з 37,7 ± 2,1 до 78,1 ± 4,7, p < 0,05) та на 57,1% в групі II (Д+Т) (з 38,1 ± 2,8 до

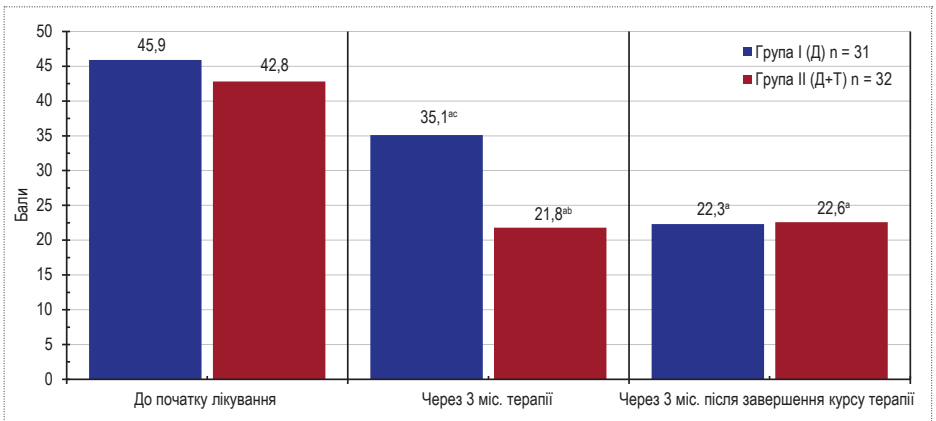


Рисунок 3. Динаміка рангового індексу болю за опитувальником Мак-Гілла до лікування та після завершення курсу терапії

[a] – різниця достовірна відносно показника до лікування, p < 0,05;
[b] – різниця достовірна відносно показника групи I (Д), p < 0,05;
[c] – різниця достовірна відносно показника групи II (Д+Т), p < 0,05

ISSN 2309-4117

95,2 ± 1,1, p < 0,05), показники психічного здоров'я збільшились на 36,9% в I групі (з 42,2 ± 1,9 до 79,1 ± 4,3, p < 0,05) та на 48,8% у II групі (з 43,4 ± 2,8 до 92,2 ± 1,3, p < 0,05).

Отже, через 3 місяці терапії нами було зафіксовано вірогідне покращення показників фізичного і психічного здоров'я за рахунок підвищення всіх параметрів опитувальника. При цьому фізичний компонент здоров'я покращився в обстежених пацієнток до 45,7 ± 1,1 в групі I (Д) та до 58,2 ± 3,2 в групі II (Д+Т) (p < 0,05, p_{I-II} < 0,05), психічний компонент здоров'я – до 56,4 ± 3,6 у I групі та 61,7 ± 1,2 у II групі (p < 0,05, p_{I-II} < 0,05) (рис. 4, 5).

Таким чином, пацієнтки, які отримували комбіновану терапію (дидрогестерон + L-аргінін), після закінчення курсу лікування відмітили підвищення якості життя, в тому числі й за рахунок психічного компонента здоров'я. Враховуючи хорошу переносимість терапії дидрогестероном, а також практику тривалого застосування гестагенів для лікування аденоміозу, було прийнято рішення про пролонгацію прийому препарату в попередньому режимі ще на 3 місяці.

Подальша оцінка інтенсивності болю через 6 місяців спостереження не виявила достовірної різниці між групами дослідження, а також продемонструвала стабільність ефекту комбінованої терапії в групі II (Д+Т), показники якої статистично не відрізнялися від зафіксованих після 3-місячного курсу лікування. Так, показники інтенсивності болю за ВАШ серед обстежуваних відповідали рівню «слабкого болю» і в менструальний, і в міжменструальний період: 2,0 ± 0,26 см в групі I (Д) та 2,3 ± 0,22 см в групі II (Д+Т) в період менструальної кровотечі, 2,1 ± 0,21 см в I групі та 2,4 ± 0,22 см у II групі в міжменструальний період. Аналогічно зафіксовано позитивну динаміку показників за опитувальником Мак-Гілла: рангові індекси болю склали 22,3 ± 2,8 в I групі та 22,6 ± 2,6 у II групі.

Слід також відзначити, що міжменструальні кров'янисті виділення, які на початку дослідження відмічали всі обстежені жінки, через 1 місяць спостереження турбували 20 (64,6%) пацієнток I групи та 21 (65,6%) пацієнтку II групи. Через 3 місяці лікування цей симптом відмічали 9 (29,0%) пацієнток групи дидрогестерону та 7 (21,9%) жінок, які отримували комбіноване лікування. Подальше опитування через 6 місяців спостереження показало відсутність скарг на міжменструальні кров'янисті виділення в обох групах обстеження.

Усі пацієнтки брали участь у дослідженні від початку до кінця. В цілому переносимість препаратів жінками обох груп була оцінена як добра. 15 (23,8%) осіб відмітили незначну нудоту, епізодичні головні болі, що не потребувало призначення додаткової терапії.

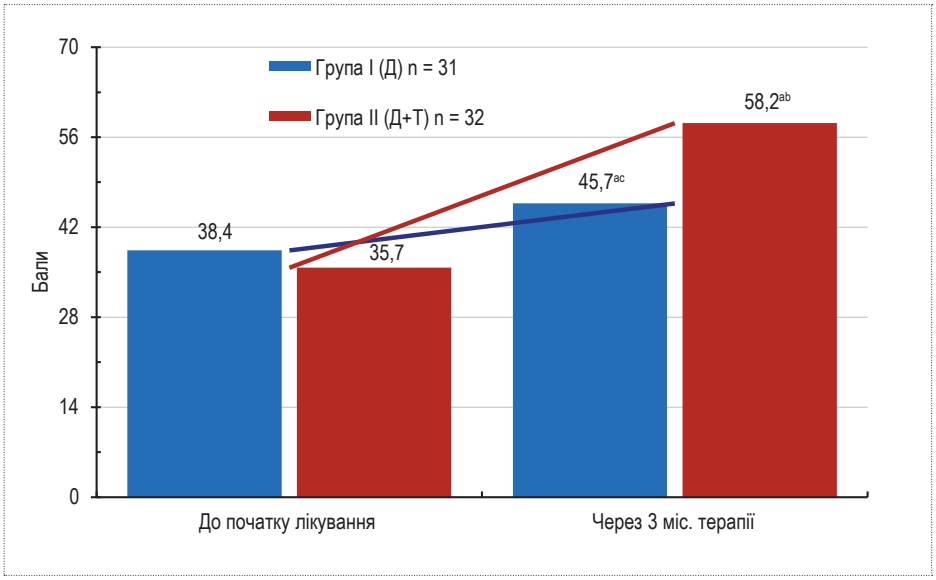


Рисунок 4. Показники фізичного компонента якості життя згідно з опитувальником SF-36 до початку та після лікування
[a] – різниця достовірна відносно показника до лікування, p < 0,05;
[b] – різниця достовірна відносно показника групи I (Д), p < 0,05;
[c] – різниця достовірна відносно показника групи II (Д+Т), p < 0,05

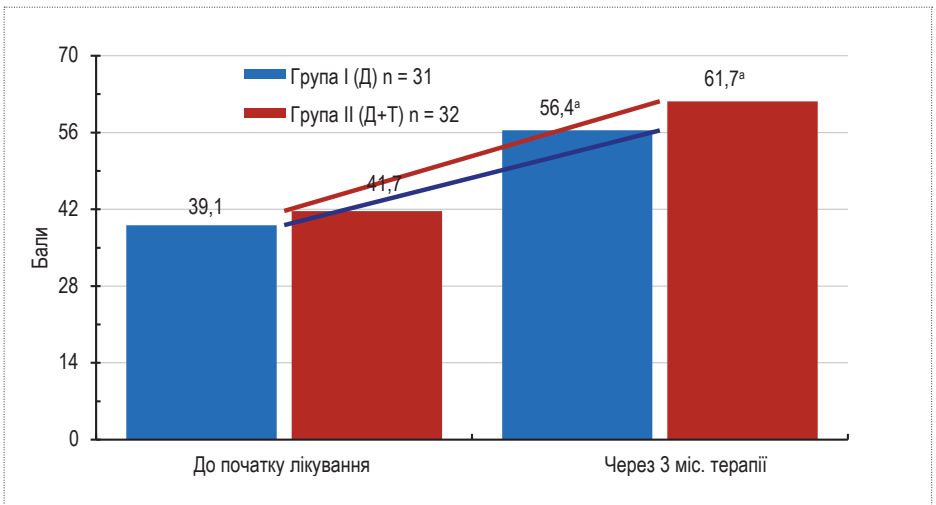


Рисунок 5. Показники психічного компонента якості життя згідно з опитувальником SF-36 до початку та після лікування
[a] – різниця достовірна відносно показника до лікування, p < 0,05

ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи отримані дані, можна констатувати досягнення терапевтичного ефекту в лікуванні ХТБ в обох групах обстеження. Однак у групі II (Д+Т) значне зниження інтенсивності рівня тазового болю спостерігалося вже через 3 місяці лікування, тоді як пацієнткам групи стандартної терапії прийом гестагенів було пролонговано. Спостереження через 6 місяців показало подальше покращення клінічного стану пацієнток групи дидрогестерону, а також відсутність рецидиву больового синдрому в жінок II групи, що може вказувати на роль ендотеліальної дисфункції та оксидативного стресу в генезі аденоміозу і перспективність

включення препаратів L-аргініну (Тівортін) до схеми комплексної терапії.

Виражений і тривалий терапевтичний ефект в лікуванні тазового болю у пацієнток, які отримували комбіновану терапію гестагеном в комбінації з препаратом Тівортін, можна пояснити комплексним впливом на патогенетичні ланки формування больового синдрому, серед яких гіперконтрактильність міометрія. Одним із факторів, що впливає на скоротливість матки, є адекватність функціонування калієвих каналів гладком'язових клітин [29, 30]. Відомо, що змінена експресія та активність K^+-каналів в гладком'язових клітинах міометрія може провокувати неадекватну мембранну реполярізацію, призводячи до абнормальної маткової активності [29]. У жінок із аденоміозом виявлено значно підвищену експресію субодиниць BKCa-α та Kv4.3 K^+-каналів, що може обумовлювати анормальну маткову скоротливість і, як наслідок, призводити до змін мікроциркуляції та накопичення прозапальних факторів і посилення больового синдрому [31]. Тівортін, як донатор оксиду азоту, здатен модулювати активність гемовмісної гуанілатциклази, що дефосфорилюється гуанозинтрифосфатом з утворенням циклічного гуанозинмонофосфату, який, в свою чергу, активує K^+-канали і пригнічує вхід іонів кальцію в клітини гладенької мускулатури шляхом безпосереднього пригнічення кальцієвих каналів [32].

З іншого боку, отриману нами ефективність комбінованої схеми лікування деякою мірою пояснюють результати досліджень впливу L-аргініну на ноцицепцію. Так, дослідження демонструють підвищену експресію нейрогенних факторів (фактор росту нервів, синаптофізин, протеїн нейрофіламенту (NF)), що пояснює високий рівень больової перцепції і підтверджує нейропатичну природу болю, асоційованого з аденоміозом [33, 34]. У жінок із тазовим болем виявлено високу щільність протеїну PGP 9,5 та NF-позитивних нервових волокон, що корелювало з вираженістю больового синдрому порівняно з асимптомними жінками [35–37]. В ендометріальному залозистому епітелії спостерігається високий рівень експресії CD56 (молекули адгезії нейронних клітин), що стимулює нейрогенез у стромі і суттєво корелює зі ступенем дисменореї [38]. Патологічна іннервація створює пряму і двобічну взаємодію між патологічними осередками та ЦНС, забезпечуючи механізм, при якому динамічна і гормонально чутлива нервова система виявляється залученою в процеси сприйняття і передачі болю, що пояснює індивідуальні відмінності характеристик больового синдрому, який у частини жінок може стати незалежним від захворювання [39]. Подібні механізми, ймовірно, обумовлюють психостабілізуючий ефект Тівортіну. Дане припущення підтверджують отримані показники рангового індексу болю у пацієнток II групи після закінчення 3-місячного курсу терапії. При цьому позитивна динаміка була пов'язана не тільки зі зниженням інтенсивності болю, а й зі зниженням його сенсорної складової.

ВИСНОВКИ

1. Результати нашого дослідження демонструють ефективність та безпечність циклічного режиму (з 5 по 25 день менструального циклу) застосування гестагенів (дидрогестерону) в лікуванні аденоміозу.
2. Включення L-аргініну в комплексну терапію больового синдрому при аденоміозі пришвидшує клінічний результат і забезпечує вищу стабільність терапевтичного ефекту.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Donnez, J., Donnez, O., Dolmans, M.M. "Introduction: Uterine adenomyosis, another enigmatic disease of our time." Fertil Steril 109.3 (2018): 369–70.
2. Seliukova, N.Y., Gladkova, A.I., Koreneva, E.M., et al. "Stress and reproductive disorders: Modern views on the problem and own research experience." Problemi Endokrinnoi Patologii 1 (2019): 87–94.
3. Harada, T., et al. "The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility." Pediatr Emerg Care 33.12 (2017): 792–3.
4. Zhai, J., Vannuccini, S., Petraglia, F., Giudice, L.C. "Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis." Semin Reprod Med 38.2–3 (2020): 129–43.
5. Harmsen, M.J., Wong, C.F.C., Mijatovic, V., et al. "Role of angiogenesis in adenomyosis-associated abnormal uterine bleeding and subfertility: A systematic review." Human Reproduction Update 25 (2019): 647–71.
6. Vannuccini, S., Tosti, C., Carmona, F., et al. "Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms." Reprod Biomed Online 35.5 (2017): 592–601. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.06.016
7. Coluzzi, F., Marinangeli, F., Pergolizzi, J. "Managing chronic pain patients at the time of COVID-19 pandemic." Minerva Anestesiologica 86 (2020): 797–9.
8. Hron, J.D., Parsons, C.R., Williams, L.A., et al. "Rapid Implementation of an Inpatient Telehealth Program during the COVID-19 Pandemic." Appl Clin Inform 11.3 (2020): 452–9.
9. Shanthanna, H., Strand, N.H., Provenzano, D.A., et al. "Caring for patients with pain during the COVID-19 pandemic: consensus recommendations from an international expert panel." Anaesthesia 75 (2020): 935–44.
10. Kemp, H.I., Corner, E., Colvin, L.A. "Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation." British Journal of Anaesthesia 125 (2020): 436–40.
11. Cohen, S.P., Baber, Z.B., Buvanendran, A., et al. "Pain management best practices from multispecialty organizations during the COVID-19 pandemic and public health crises." Pain Med (United States) 21.7 (2020): 1331–46.
12. Emerick, T., Alter, B., Jarquin, S., et al. "Telemedicine for chronic pain in the COVID-19 era and beyond." Pain Medicine (United States) 21 (2020): 1743–8.
13. Hillen, F., Griffioen, A.W. "Tumour vascularization: Sprouting angiogenesis and beyond." Cancer and Metastasis Reviews 26 (2007): 489–502.
14. Vannuccini, S., Petraglia, F. "Recent advances in understanding and managing adenomyosis." F1000Research 8 (2019).
15. Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., et al. "Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2." Science 367.6485 (2020): 1444–8.
16. Pons, S., Fodil, S., Azoulay, E., Zafrani, L. "The vascular endothelium: The cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection." Critical Care 24 (2020).
17. Leite, A.R., Borges-Canha, M., Cardoso, R., et al. "Novel Biomarkers for Evaluation of Endothelial Dysfunction." Angiology 71 (2020): 397–410.
18. Kolenko, O.V., Pomytkina, N.V., Sorokin, E.L., et al. "Correlation between biochemical markers of endothelial dysfunction, free radical oxidation and morphometric parameters of macular retina in pregnant women with preeclampsia."Vestn Oftalmol 135.2 (2019): 39–46.
19. Vannuccini, S., Luisi, S., Tosti, C., et al. "Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis." Fertility and Sterility 109 (2018): 398–405.
20. Dessouky, R., Gamil, S.A., Nada, M.G., et al. "Management of uterine adenomyosis: current trends and uterine artery embolization as a potential alternative to hysterectomy." Insights into Imaging 10 (2019).
21. Zhang, X., Xu, P. "Stratified treatment and management of adenomyosis." Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 48.2 (2019): 123–9.
22. Liang, B., Wu, L., Xu, H., et al. "Efficacy, safety and recurrence of new progestins and selective progesterone receptor modulator for the treatment of endometriosis: A comparison study in mice." Reprod Biol Endocrinol 16.1 (2018).
23. Сухих, Г.Т. Дидрогестерон для лечения подтвержденного эндометриоза : ключевые результаты наблюдательного открытого многоцентрового исследования в условиях реальной клинической практики (исследование ОРХИДЕЯ) / Г.Т. Сухих, Л.В. Адамян, А.В. Козаченко [и др.] // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2020. – №4 (30), Т. 8. – С. 79–81.
Sukhikh, G.T., Adamyan, L.V., Kozachenko, A.V., et al. "Dydrogesterone for the treatment of confirmed endometriosis: key results of an observational open multicenter study in real clinical practice (ORCHIDEA study)." Obstetrics and gynecology: News. Opinions. Training 4.30.8 (2020): 79–81. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-14006
24. Guo, S., Zhang, D., Lu, X., et al. "Hypoxia and its possible relationship with endometrial receptivity in adenomyosis: a preliminary study." Reprod Biol Endocrinol 19.1 (2021).
25. Higashi, Y., Noma, K., Yoshizumi, M., Kihara, Y. "Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases." Circulation Journal 73 (2009): 411–8.
26. Guo, S.W. "The Pathogenesis of Adenomyosis vis-à-vis Endometriosis." J Clin Med 9.2 (2020): 485.
27. Szefel, J., Danielak, A., Kruszewski, W.J. "Metabolic pathways of L-arginine and therapeutic consequences in tumors." Adv Med Sci 64.1 (2019): 104–10.

28. Engeler, D., Baranowski, A.P., Berghmans, B., et al.
EAU Guidelines: Chronic Pelvic Pain. Available from: [https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/#5], last accessed June 25, 2021.
29. Brainard, A.M., Korovkina, V.P., England, S.K.
"Potassium channels and uterine function." Seminars in Cell and Developmental Biology 18 (2007): 332–9.
30. Kim, J.M., Song, K.S., Xu, B., Wang, T.
"Role of potassium channels in female reproductive system." Obstetrics and Gynecology Science 63 (2020): 565–76.
31. Shi, J.-H., Jin, L., Leng, J.-H., Lang, J.-H.
"Expression of Potassium Channels in Uterine Smooth Muscle Cells from Patients with Adenomyosis." Chin Med J (Engl) 129.2 (2016): 200–5.
32. Sokolova L.K.
"L-arginine in norm and pathology. Tivortin." Available from: [https://tivortin.com/en/specialistam/l-аргінін-у-нормі-та-патології/], last accessed June 25, 2021.
33. Carrarelli, P., Luddi, A., Funghi, L., et al.
"Urocortin and corticotrophin-releasing hormone receptor type 2 mRNA are highly expressed in deep infiltrating endometriotic lesions." Reprod Biomed Online 33.4 (2016): 476–83.
34. Carrarelli, P., Yen, C.F., Funghi, L., et al.
"Expression of Inflammatory and Neurogenic Mediators in Adenomyosis." Reprod Sci 24.3 (2017): 369–75.
35. Zhang, X., Lu, B., Huang, X., et al.
"Endometrial nerve fibers in women with endometriosis, adenomyosis, and uterine fibroids." Fertil Steril 92.5 (2009): 1799–801.
36. Zhang, X., Lu, B., Huang, X., et al.
"Innervation of endometrium and myometrium in women with painful adenomyosis and uterine fibroids." Fertil Steril 94.2 (2010): 730–7.
37. Lertvikool, S., Sukprasert, M., Pansrikaew, P., et al.
"Comparative Study of Nerve Fiber Density between Adenomyosis Patients with Moderate to Severe Pain and Mild Pain." J Med Assoc Thai 97 (2014).
38. Wang, F., Shi, X., Qin, X., et al.
"Expression of CD56 in patients with adenomyosis and its correlation with dysmenorrhea." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 194 (2015): 101–5.
39. Stratton, P., Berkley, K.J.
"Chronic pelvic pain and endometriosis: Translational evidence of the relationship and implications." Hum Reprod Update 17.3 (2011): 327–46.

КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ПРИ АДЕНОМІОЗІ

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України, заступник директора з наукової роботи, зав. відділенням ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», зав. відділом репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ
Л.В. Калугіна, д. мед. н., провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
А.О. Данилова, лікар акушер-гінеколог, аспірант відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
К.С. Павлова, лікар акушер-гінеколог, аспірант відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Аденоміоз найчастіше маніфестує у вигляді менструального та міжменструального больового синдрому, що значною мірою порушує якість життя жінок. В період пандемії COVID-19 перед пацієнтками з аденоміозом постало надзвичайно актуальне питання адекватної та довготривалої корекції больового синдрому і використання можливостей альтернативних терапевтичних підходів.
Мета дослідження: вивчення клінічної ефективності донатора оксиду азоту (L-аргініну) в комплексному лікуванні синдрому тазового болю, асоційованого з аденоміозом.
Матеріали та методи. У дослідження було включено 63 жінки з діагностованим аденоміозом. Методом простої рандомізації пацієнтки були поділені на 2 групи: I (Д) група (n = 31) як терапію отримувала дидрогестерон 30 мг з 5 по 25 день менструального циклу, II (Д+Т) група (n = 32) додатково до дидрогестерону отримувала донатор оксиду азоту L-аргінін (Тівортін) за схемою. Оцінка тазового болю проводилась до початку лікування з використанням візуально-аналогової шкали та больового опитувальника Мак-Гілла, оцінка сумарного впливу больового синдрому на самопочуття жінок проводилась на основі неспецифічного опитувальника якості життя SF-36 Health Status Survey. Ефективність терапії тазового болю оцінювалась після першого та третього місяців лікування, а також через 3 місяці після закінчення терапії за вищезазначеними методами.
Результати. Дослідникам вдалося досягти терапевтичного ефекту в лікуванні хронічного тазового болю в обох групах обстеження, однак у групі II (Д+Т) значне зниження інтенсивності рівня тазового болю спостерігалося вже через 3 місяці лікування, в той час як пацієнткам групи стандартної терапії було пролонговано прийом гестагенів. Через 6 місяців спостереження відмічено подальше покращення клінічного стану пацієнток I (Д) групи, а також відсутність рецидиву больового синдрому в жінок II (Д+Т) групи.
Висновки. Результати дослідження демонструють значний вплив препарату Тівортін в складі комплексної терапії на швидкість досягнення і тривалість терапевтичного ефекту в лікуванні тазового болю, що асоційований з аденоміозом.

Ключові слова: аденоміоз, больовий синдром, дисменорея, COVID-19, ендотеліальна дисфункція, донатор оксиду азоту, дидрогестерон, L-аргінін.

AN INTEGRATED APPROACH TO THE TREATMENT OF PELVIC PAIN ASSOCIATED WITH ADENOMYOSIS

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, head of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", head of Department of Reproductive Health of SSI "CIMT of the NAS of Ukraine", Kyiv
L.V. Kalugina, MD, leading researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Kyiv
A.O. Danylova, obstetrician gynecologist, postgraduate student, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Kyiv
K.S. Pavlova, obstetrician gynecologist, postgraduate student, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Kyiv

Dysmenorrhoea and intermenstrual pelvic pain are the most common symptoms of clinical manifestations of adenomyosis, which significantly impair the quality of women's life. Adequate and long-term pain correction and alternative therapeutic approaches became extremely important for patients with adenomyosis during the COVID-19 pandemic.
Research objective: to examine the clinical efficacy of nitric oxide donor (L-arginine) in the complex treatment of pelvic pain syndrome associated with adenomyosis.
Materials and methods. The study included 63 women diagnosed with adenomyosis. Patients were divided into 2 groups by simple randomization: I (D) group (n = 31) received dydrogesterone 30 mg from 5 to 25 days of the menstrual cycle, II (D+T) group (n = 32) in addition to dydrogesterone received a nitric oxide donor L-arginine (Tivortin) according to the scheme. Pelvic pain was assessed before treatment with a Visual Analogue Scale and a McGill Pain Questionnaire, and an assessment of the overall pain impact on women's well-being was based on the SF-36 Health Status Survey. The effectiveness of pelvic pain therapy was assessed after the first and third months of treatment, as well as three months after the end of therapy with the above methods.
Results. Researchers achieved a therapeutic effect in the treatment of chronic pelvic pain in both study groups, but in group II (D + T) after 3 months of treatment there was a significant reduction in pelvic pain, while patients of the standard therapy group have prolonged progestogen intake. There was a further improvement in the clinical condition in group I (D) after 6 months of follow-up, as well as no recurrence of pain in group II (D + T).
Conclusions. The results of study demonstrate a significant effect of Tivortin as part of complex therapy on the rate of achievement and duration of therapeutic effect in the treatment of pelvic pain associated with adenomyosis.

Keywords: adenomyosis, pelvic pain, dysmenorrhoea, COVID-19, endothelial dysfunction, nitric oxide donor, dydrogesterone, L-arginine.

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ АДЕНОМИОЗЕ

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», зав. отделом репродуктивного здоровья ГНУ «ЦИМТ НАН Украины», г. Киев
Л.В. Калугина, д. мед. н., ведущий научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев
А.О. Данилова, врач акушер-гинеколог, аспирант отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев
К.С. Павлова, врач акушер-гинеколог, аспирант отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

В большинстве случаев клинические проявления аденомиоза манифестируют в виде болевого синдрома в менструальный и межменструальный период, что в значительной мере нарушает качество жизни женщин. В период пандемии COVID-19 перед пациентками с аденомиозом встал чрезвычайно актуальный вопрос адекватной и долговременной коррекции болевого синдрома и использования возможностей альтернативных терапевтических подходов.
Цель исследования: изучение клинической эффективности донатора оксида азота (L-аргинин) в составе комплексной терапии синдрома тазовой боли, ассоциированной с аденомиозом.
Материалы и методы. В исследование вошли 63 женщины с диагностированным аденомиозом. Методом простой рандомизации пациентки были разделены на 2 группы: I (Д) группа (n = 31) в качестве терапии получала дидрогестерон 30 мг с 5 по 25 день менструального цикла, II (Д+Т) группа (n = 32) дополнительно к стандартной терапии дидрогестероном получала донатор оксида азота L-аргинин (Тивортин) по схеме. Оценка тазовой боли проводилась до начала лечения с использованием визуально-аналоговой шкалы и болевого опросника Мак-Гилла, оценка суммарного воздействия болевого синдрома на общее состояние обследованных проводилась на основе неспецифического опросника качества жизни SF-36 Health Status Survey. Эффективность терапии синдрома тазовой боли оценивалась после первого и третьего месяцев лечения, а также через 3 месяца после окончания терапии с использованием вышеуказанных методов.
Результаты. В обеих группах обследования удалось достичь терапевтического эффекта в лечении тазовой боли, однако в группе II (Д+Т) значительное снижение интенсивности тазовой боли наблюдалось уже через 3 месяца лечения, в то время как пациенткам группы стандартной терапии прием гестагенов был пролонгирован. Через 6 месяцев наблюдения отмечено дальнейшее улучшение клинического состояния пациенток I (Д) группы, а также отсутствие рецидива болевого синдрома у женщин II (Д + Т) группы.
Выводы. Результаты исследования демонстрируют значительное влияние препарата Тивортин в составе комплексной терапии на скорость достижения и продолжительность терапевтического эффекта в лечении тазовой боли, ассоциированной с аденомиозом.

Ключевые слова: аденомиоз, болевой синдром, дисменорея, COVID-19, эндотелиальная дисфункция, донатор оксида азота, дидрогестерон, L-аргинин.