

шенством классификации МКБ-Х необходимо добавлять шифр № 86 как собирательного понятия «эрозия и эктропион». Для данного контингента больных клинический диагноз должен формироваться сочетанием шифров № 72 и № 86. А присутствие вируса папилломы человека высокоонкогенного риска на фоне эктопированного цилиндрического эпителия и зоны трансформации I типа делает хронический воспалительный процесс на шейке матки принципиально отличающимся от аналогичного хронического цервицита без наличия ВПЧ. Проведенный анализ показал, что в этой группе больных без дисплазии эпителия ВПЧ высокоонкогенного риска обнаружен почти у половины (46%) женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулинич С. И., Свёрдлова Е. С. Роль кольпоскопии в дифференциальной диагностике инфекционных заболеваний шейки матки // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 48–51.

2. Русакевич П. С., Гришанов Р. В. Системный функциональный подход к диагностике и лечению вирусных изменений цервикса // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 3. – С. 22–28.

3. Kovanda A. Pre-vaccination distribution of human papillomavirus (HPV) genotypes in woman with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN 3) lesions in Slovenia / A. Kovarda, U. Juvan, A. Sterbenc et al. // Acta dermatovenerol alp panonica adriat. – 2009. – Jun. Vol. 18 (2). – P. 47–52.

4. Park J. Y. Risk factors predicting residual disease in subsequent hysterectomy following conization for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) III and microinvasive cervical cancer / J. Park, S. M. Lee, C. W. Yoo, S. Kang, S. Y. Park, S. S. Seo // Gynecol. oncol. – 2007. – Vol. 107. – P. 39–44.

5. Volante R. Quality of colposcopy and treatment: data from the national survey of Italian organised cervical screening programmes / R. Volante, P. Giubilato et al. // Epidemiol. prev. – 2008. – Mar.-Apr. Vol. 32 (2). Suppl. 1. – P. 69–76.

Поступила 09.10.2015

Р. А. МУСОЛЬЯНЦ, И. И. КУЦЕНКО, Е. И. КРАВЦОВА, Н. Р. ДАНИЛОВА

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ РЕЦИДИВОВ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ ПРИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. 8 (918) 9357729. E-mail: musolyants87@mail.ru

Представлен сравнительный анализ клинической эффективности терапии рецидивов синдрома хронической тазовой боли, обусловленной перитонеальным эндометриозом: монотерапией диеногестом и комбинированной терапией интерлейкином-2 (ИЛ-2) и диеногестом. Доказано, что применение диеногеста в сочетании с интерлейкином-2 (ронколейкин) с переходом на поддерживающую терапию диеногест-содержащими КОК более эффективно купирует болевой синдром, устраняет психоэмоциональные нарушения и предупреждает повторные рецидивы.

Ключевые слова: синдром хронической тазовой боли, эндометриоз, диеногест, ронколейкин, диеногест-содержащие оральные контрацептивы.

R. A. MUSOLYANTS, I. I. KUTSENKO, E. I. KRAVTSOVA, N. R. DANILOVA

DRUG THERAPY EFFICACY FOR THE SYNDROME OF CHRONIC PELVIC PAIN RELAPSES IN PERINATAL ENDOMETRIOSIS

*Chair of obstetrics, gynecology and perinatology state educational institution of higher professional learning
Kuban state medical university of the Ministry of health care of the Russian Federation,
Russia, Krasnodar, Sedin str., 4; tel. 8 (918) 9357729. E-mail: musolyants87@mail.ru*

Comparative analysis of drug therapy efficacy for the syndrome of chronic pelvic pain relapses in perinatal endometriosis has been presented: it included dienogest monotherapy and combined interleukin-2 (il-2) and dienogest therapy. It has been proved that dienogest in combination with Interleukin-2 (ronkoleukin) followed by supportive therapy with dienogest-containing oral contraceptives (DCOK) is more effective for arresting pain syndrome, eliminating psycho-emotional disorders and preventing relapses.

Key words: chronic pelvic pain syndrome, endometriosis, roncoleukin, dienogest, dienogest-containing oral contraceptives.

На современном этапе основным методом лечения рецидивов синдрома хронической тазовой боли (СХТБ), обусловленной ПЭ, является медикаментозная, главным образом гормональная терапия. Препаратами первой линии терапии эндометриоза признаны диеногест и диеногест-содержащие КОК. Эффективность этих препаратов эквивалентна агонистам гонадотропин-релизинг-гормона (а-ГнРГ), но отсутствие эстрогендефицитных побочных эффектов обеспечивает возможность длительного их применения. При этом доказано, что КОК малоэффективны при лечении рецидивов ПЭ [1], однако с успехом могут быть использованы для поддерживающей терапии. Агонисты рекомендуются пациенткам с тяжелыми инфильтративными формами ПЭ при отсутствии эффекта от прогестинов и КОК. При рецидивах СХТБ при ПЭ чаще всего упоминается применение а-ГнРГ. Однако после отмены а-ГнРГ, как и других гормональных препаратов, возникают повторные рецидивы, частота которых достигает 73%. Вероятно, не столько сами эндометриозные гетеротопии, сколько факторы, обуславливающие их выживание и инвазию, являются причиной СХТБ [1, 3, 5]. Доказана ведущая роль иммунного воспаления с гиперактивацией провоспалительного каскада цитокинов при рецидивах СХТБ при ПЭ [3], что обеспечивает персистенцию болевой симптоматики и способствует существованию долго длящейся гипервозбудимости ноцицептивной системы.

Полученные нами данные [4] о выраженном дисбалансе интерлейкинового каскада при рецидивах ПЭ явились патогенетическим обоснованием целесообразности включения в комплекс лечения специфических иммуномодуляторов, в частности, рекомбинантного интерлейкина ИЛ-2 (ронколейкин), непосредственно нормализующего цитокиновые взаимоотношения. Комбинированная терапия диеногестом в сочетании с ронколейкином ранее не применялась.

Целью настоящего исследования явилась оценка клинической эффективности лечения рецидивов СХТБ, обусловленных ПЭ комбинированной терапией интерлейкином-2 (ИЛ-2) и диеногестом в сравнении с монотерапией диеногестом.

Материалы и методы исследования

В соответствии с дизайном исследования обследованы 86 пациенток с рецидивом синдрома хронической тазовой боли, обусловленной перитонеальным эндометриозом. Возраст больных варьировал от 25 до 42 лет. У 100% пациенток

имелись жалобы на хроническую тазовую боль (ХТБ), интенсивность которой колебалась от 4 до 9 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Помимо ХТБ у 27 (31,3%) больных присутствовала дисменорея, у 13 (15,1%) – диспареуния. Сочетание нескольких симптомов имело место у 38 (44,7%) больных. У всех пациенток наблюдались нарушения психоэмоциональной сферы в виде бессонницы, утомляемости, неустойчивого настроения, раздражительности, эмоциональной лабильности, тревожности, фобии. Диагноз ПЭ II–III стадии был установлен у всех больных лапароскопически 2–5 лет назад. При этом 62,8% пациенток не получали адъювантную гормональную терапию (в связи с купированием болевого синдрома сразу после оперативного этапа, а также боязнью побочных эффектов назначаемых препаратов или их стоимостью), в 37,2% случаев в послеоперационном периоде консервативная терапия проводилась, но ее длительность составила в среднем $1,2 \pm 0,8$ года. Следует отметить, что ни одна больная в течение года до проводимого исследования этиотропного лечения не получала, контрацепция проводилась традиционными методами. Анамнестически пациентки отмечали нарастание количественной характеристики болевого синдрома при возникновении рецидива СХТБ по сравнению с первым эпизодом заболевания.

Анализ общесоматического статуса показал, что имеющиеся экстрагенитальные заболевания на момент обследования находились в длительной ремиссии и, следовательно, существенного влияния на возникновение и рецидивирование СХТБ при ПЭ не имели.

В соответствии с интенсивностью рецидивов ХТБ по ВАШ, а также методом применяемой противорецидивной терапии пациентки были разделены на четыре клинические группы: 1-я группа – 22 больные с ХТБ интенсивностью 4–6 баллов по ВАШ – получали диеногест (2 мг в сутки) в течение 6 месяцев и иммуномодулятор ронколейкин по 0,5 мг на 400 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида внутривенно трижды через день; 2-я группа – 23 пациентки (ВАШ 4–6 баллов) получали монотерапию диеногестом 6 месяцев; 3-я группа – 21 пациентка с интенсивностью тазовой боли 7–10 баллов по ВАШ получала диеногест 9 месяцев и иммуномодулятор ронколейкин по вышеуказанной схеме; 4-я группа – 20 пациенток (ВАШ 7–10) получали монотерапию диеногестом 9 месяцев. После окончания основной терапии все больные получали диеногестсодержащие КОК до 24 месяцев в циклическом режиме.

Эффективность проводимой терапии оценивалась в динамике: через 1, 3, 6, 9, 12, 24 месяца (на фоне проводимой терапии и далее в течение двух лет). Клиническими критериями эффективности явились: наличие СХТБ и интенсивность боли, определяемой по ВАШ, и наличие нарушений психоэмоциональной сферы, верифицируемых на основе показателей реактивной и личностной тревожности, определяемых по тесту Спилберга – Ханина. Статистический анализ результатов проводился с использованием пакета статистических программ «Excel 2010», «Statistica, 8». Различия центральных параметров распределений проводилось с помощью критерия Манна-Уитни. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При рецидивировании СХТБ, обусловленного ПЭ, в зависимости от метода лечения эффективность купирования болевого синдрома достоверно отличалась. При умеренной боли (группы 1 и 2) в течение 1 месяца в группе у пациенток, получавших диеногест в сочетании с ронколейкином, болевой синдром сохранялся только у 14 (63,6%) пациенток, тогда как во 2-й группе на фоне монотерапии диеногестом болевой синдром сохранялся у 100% пациенток, хотя 11 (47,8%) из них отмечали уменьшение интенсивности боли на 1,5–2 балла по ВАШ. К третьему месяцу терапии отсутствие тазовой боли отмечали 16 (72,7%) пациенток 1 группы и только 4 (17,3%) пациентки 2-й группы, что также составило достоверную разницу ($p < 0,05$) как внутри 1-й группы, так и между анализируемыми группами. К 6-му месяцу терапии болевой синдром в 1-й группе отмечала только 1 (4,5%) пациентка, и при переводе на последующий режим циклического приема диеногестосодержащих КОК рецидив тазовых болей возник только у 1 (4,5%) женщины, причем боль оценивалась ею как легкая (3 балла по ВАШ по сравнению с 6-исходными баллами). Во 2-й группе к моменту окончания 6-месячной монотерапии диеногестом тазовая боль сохранялась у 11 (47,8%) пациенток, на фоне последующего циклического приема КОК еще 1 (4,5%) женщина отметила купирование болевого симптома, у остальных же он сохранялся до конца периода мониторинга. Таким образом, отмечались достоверная положительная разница в группах уже с первого месяца и достоверная внутригрупповая разница в течение всех этапов 2-летнего периода мониторинга в 1-й группе ($p < 0,05$). Динамика дисменореи и диспареунии была аналогична, хотя эти симптомы наблюдались у сравнительно небольшого количества больных. При этом отмечалась достоверная положительная разница показателей у больных 2-й группы ($p < 0,05$).

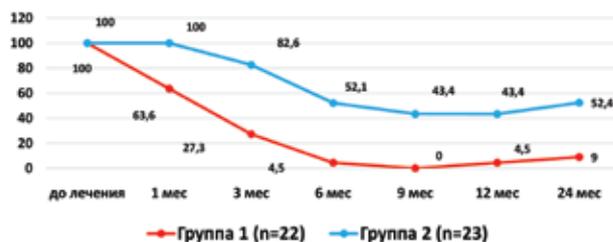


Рис. 1. Динамика тазовой боли в процессе лечения перитонеального эндометриоза в группе больных с СХТБ умеренной интенсивности, обусловленной рецидивом эндометриоза, в зависимости от метода лечения

Эффективность восстановления психоэмоциональной сферы у пациенток 1-й и 2-й групп также достоверно отличалась уже на первом месяце терапии. Так, среди женщин, дополнительно получавших ронколейкин, отсутствие нарушений психоэмоционального состояния, выразившееся в достоверном уменьшении реактивной и личностной тревожности, отмечали 10 (45,5%) пациенток 1-й группы ($p < 0,05$) и только 3 (13,1%) больные 2-й группы ($p < 0,05$). За последующие полгода на фоне циклического приема диеногестосодержащих КОК у пациентов 1-й группы исчезновение нарушений психоэмоционального состояния отмечалось еще у 9 (40,9%) больных, и к концу периода наблюдения состояние психоэмоциональной сферы нормализовалось у всех больных (100%) ($p < 0,05$). Пациентки 2-й группы на фоне монотерапии диеногестом отмечали сохранение умеренной реактивной и личностной тревожности в течение всего периода наблюдения с невыраженной положительной динамикой состояния. За 6 месяцев наблюдения во 2-й группе исчезновение симптомов нарушения психоэмоционального состояния выявлены всего у 1 (43,5%) пациентки, и к концу периода мониторинга рецидив состояния отмечался у 3 (13,1%) больных. Таким образом, восстановление психоэмоционального статуса у больных, получавших диеногест в сочетании с ронколейкином, отмечалось в 2,1 раза чаще, чем в группе, получавшей монотерапию диеногестом (22 (100%) больных и 10 (43,5%) больных соответственно), причем рецидивов психоэмоциональных расстройств у пациенток 1-й группы в течение 2 лет мониторинга не наблюдалось, тогда как во 2-й группе ухудшение психологического состояния (нарастание личностной и реактивной тревожности) ко второму году на фоне циклического приема диеногестосодержащих КОК отмечали 3 (13,1%) пациентки.

При выраженном болевом синдроме (группы 3 и 4) за время наблюдения жалобы на тазовую боль у большего числа пациенток 3-й группы достаточно быстро купировались, достоверная

положительная разница ($p < 0,05$) после введения ронколейкина на фоне приема диеногеста наблюдалась уже через 3 месяца и сохранялась в течение всего последующего периода мониторинга (рис. 2). Так, жалобы на тазовую боль к третьему месяцу лечения предъявляли 8 (38,1,9%) больных, к шестому месяцу приема – 4 (19,1%), и только 1 (4,8%) больная отмечала наличие тазовой боли до конца периода наблюдения, причем она отмечала снижение интенсивности боли до 4 баллов по ВАШ от исходных 8 баллов. Следует отметить, что к концу мониторинга в группе, получавшей ронколейкин, отмечалась достоверная положительная разница не только по сравнению с данными до начала лечения, но и по сравнению с группой, получавшей монотерапию диеногестом ($p < 0,05$). У пациенток 4-й группы, получавших только диеногест без применения иммуноотропных препаратов, симптом тазовой боли имел тенденцию к снижению внутри группы только к концу 6-го месяца терапии и фиксировался у 15 (75%) женщин, после 9 месяцев болевой симптом наблюдался у 12 (60%) пациенток, хотя в целом пациенты и отмечали уменьшение его интенсивности в среднем на $3,4 \pm 0,95$ балла по ВАШ. При переводе на циклический режим приема диеногест-содержащих контрацептивов рецидив боли возник у 3 (15%) пациенток.

Дисменорея у больных в 3-й группе прогрессивно снижалась, в целом купировалась к 6-му месяцу лечения, рецидивов данного симптома не наблюдалось, внутригрупповая разница в выявлении симптома к концу мониторинга была достоверна ($p < 0,05$). Сходная тенденция выявлялась и при мониторинге симптома диспареунии. В 4-й группе наиболее устойчивая тенденция к снижению касалась симптомов диспареунии и дисменореи, однако, учитывая малое число встречаемости данных симптомов у наших пациенток, статистически значимой разницы выявить не удалось.

Наиболее значимые нарушения психоста-туса (выраженная тревожность) и существенное снижение качества жизни исходно отмечались у пациенток 3-й и 4-й групп, что было обусловлено рецидивом СХТБ тяжелой степени, у которых отмечалось достоверно более длительное течение болевого синдрома. Определяемая пациентами субъективно динамика психосоматического статуса всецело зависела от купирования болевого синдрома и имела сходные с ним динамические тенденции как в 3-й, так и в 4-й группе. Так, в 3-й группе улучшение психологического состояния уже через месяц отмечали 5 (32,8%) пациенток, а к 6-му месяцу динамика улучшения определилась как статистически достоверная ($p < 0,05$), и только 1 (4,8%) пациентка оценивала свое состояние как эмоционально неустойчивое, связывая его с

СХТБ. К 9-му месяцу лечения показатели личностной и реактивной тревожности нормализовались у всех наблюдаемых, рецидивов не наблюдалось. Напротив, в 4-й группе психологическое состояние пациентов совокупно имело лишь тенденцию к улучшению. Нарушение психологического статуса, характеризующееся сохраняющимися высокими показателями реактивной и личностной тревожности, отмечали 7 (35%) женщин к 9-му месяцу монотерапии диеногестом. При переводе на контрацептивные препараты рецидив нарушений психоэмоциональной сферы возник у 3 (15%) пациенток.

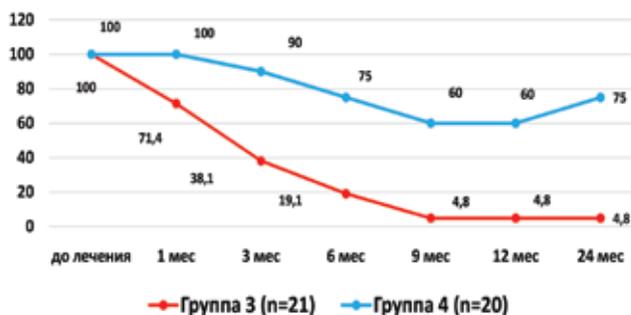


Рис. 2. Динамика тазовой боли в процессе лечения перитонеального эндометриоза в группе больных с СХТБ выраженной интенсивности, обусловленной рецидивом эндометриоза, в зависимости от метода лечения

Таким образом, проведенное исследование показало, что применение у больных с рецидивом СХТБ, обусловленного ПЭ, в качестве противорецидивной терапии диеногеста в сочетании с интерлейкином-2 (ронколейкин) с переходом на поддерживающую терапию диеногестсодержащими КОК по сравнению с аналогичной терапией без применения иммуномодулятора в 3,5 раза быстрее и чаще купировало болевой синдром, на 2–4 балла снижало интенсивность боли, в 2–3,2 раза чаще устраняло психоэмоциональные нарушения и в 1,5 раза реже сопровождалось повторными рецидивами.

Предложенный нами метод комбинированной терапии обеспечивает возможность ограничиться медикаментозной терапией без интраоперационных и анестезиологических рисков. Использование в комбинированной терапии современных наиболее безопасных препаратов с минимальным количеством побочных эффектов позволяет более быстро и эффективно купировать СХТБ и значительно уменьшить количество повторных рецидивов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л. В. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. – М., 2013. – С. 86.

2. Сельков С. А., Егорова В. Н. Клинический опыт применения ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в гинекологии: Пособие для врачей. – СПб, 2010. – С. 32.

3. Чернуха Г. Е. Хроническая тазовая боль: причины и последствия // Проблемы репродукции. – 2011. – № 5. – С. 8389.

4. Колесникова Н. В., Куценко И. И., Хорольская А. Е., Му- сольяниц Р. А. Особенности продукции цитокинов у пациенток

с хронической тазовой болью, ассоциированной с перитонеальным эндометриозом // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9 (18). № 1. – С. 108.

5. Flor H., Turk D. C. eds. Chronic pain: An integrated biobehavioral approach. – London: Informa healthcare publishing group. – 2011.

Поступила 28.09.2015

**Д. А. НЕФЕДОВ¹, А. В. ЗЕЛЕНСКАЯ², М. С. ДУБОВА²,
А. Ш. ЧАИЕВА², П. А. ГАЛЕНКО-ЯРОШЕВСКИЙ²**

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАННОГО МЕСТНОГО И ВНУТРИВЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДИМЕФОСФОНА НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ ИШЕМИЗИРОВАННОГО КОЖНОГО ЛОСКУТА И ПРИЖИВЛЕНИЕ СВОБОДНОГО АУТОДЕРМОТРАНСПЛАНТАТА

*¹Краснодарский филиал ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза»
им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России,*

Россия, 350000, г. Краснодар, ул. Красных партизан, 6; тел. 8918-999-95-55. E-mail: Viraxle@mail.ru;

²кафедра фармакологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России,

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4;

тел. 8-928-429-21-22. E-mail: Galenko.Yarochesky@gmail.com

Показано, что димефосфон и взятые для сравнения актовегин, трентал и мексидол в экспериментах на мышах при сочетанном – однократном местном и двукратном (с интервалом 4 ч) внутривенном – применении через 24 ч после моделирования кожного лоскута на питающей ножке повышают его выживаемость. Исследованные препараты по дерматопротекторной активности (ДПА) можно расположить следующим образом: трентал > димефосфон = мексидол > актовегин, а по широте терапевтического действия – димефосфон > трентал > актовегин > мексидол.

Трентал в отличие от димефосфона, актовегина и мексидола при сочетанном применении проявляет более значимую ДПА, чем в условиях только внутривенного введения.

В экспериментах на крысах димефосфон и референтные препараты актовегин и трентал при местном и внутривенном применении в течение 20 суток повышают приживление свободного аутодермотрансплантата (АДТ) и эпителизацию раневого дефекта (после отторжения струпа) на 15-е и 20-е сутки исследования, при этом по активности препараты могут быть расположены в следующие ряды: на 15-е сутки – актовегин > трентал = димефосфон, на 20-е сутки – актовегин > димефосфон = трентал.

Димефосфон в отличие от актовегина и трентала предотвращает развитие нагноения в области свободного АДТ.

Ключевые слова: кожный лоскут на питающей ножке, свободный аутодермотрансплантат, димефосфон, актовегин, трентал, мексидол, дерматопротекторная активность.

**D. A. NEFEDOV¹, A. V. ZELENSKAYA², M. S. DUBOVA²,
A. Sh. CHAIEVA², P. A. GALENKO-YAROSHEVSKY²**

THE EFFECT OF COMBINED TOPICAL AND INTRAVENOUS ADMINISTRATION
OF DIMERPHOSPHONON THE ISCHEMIC SKIN FLAP VITALITY AND ENGRAFTMENT
OF FREE AUTOGRAFT

*¹Krasnodar branch «IRTC «Eye microsurgery» them akad. S. N. Fyodorov»
of the Ministry of health of Russia,*

Russia, 350000, Krasnodar, Krasnykh partizan str., 6;

tel. 8 918-999-95-55. E-mail: Viraxle@mail.ru;

²department of pharmacology of Kuban state medical university of the Ministry of health of Russia,

Russia, 350063, Krasnodar, Sedin str., 4;

tel. 8-928-429-21-22. E-mail: Galenko.Yarochesky@gmail.com