

---

## СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПАТОГЕНЕЗА СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ АДЕНОМИОЗОМ

М.Р. Оразов<sup>1</sup>, Я.Р. Бикмаева<sup>1</sup>, Д.С. Новгин<sup>1</sup>,  
Э.И. Бабаева<sup>1</sup>, Д.Г. Арютин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов  
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 29  
Госпитальная площадь, 2, Москва, Россия, 111020

Синдром хронических тазовых болей является одной из актуальных проблем современной гинекологии. Одной из причин хронической тазовой боли (ХТБ) является аденомиоз. Формирование болевого синдрома при данном заболевании может быть обусловлено комбинацией трех механизмов: изменением нейрогуморальной регуляции; стимуляцией роста нервов и сосудов, воспалительным ремоделированием миометрия на фоне нарушения кровообращения и склерозирования сосудов, что в совокупности приводит к нарушению нейроиммунных отношений, предопределяющих повышение количества и чувствительности ноцицепторов на фоне хронического иммуновоспалительного процесса в эндометрии и миометрии. В связи с хронической тазовой болью данное заболевание является не только сложной медицинской, но и социально-экономической проблемой.

**Ключевые слова:** аденомиоз, синдром хронической тазовой боли

Синдром ХТБ является одной из актуальных проблем современной гинекологии. Традиционно принято считать, что появление боли всегда связано с наличием в организме патологического процесса, сопровождающегося выраженными структурно-морфологическими изменениями тканей [6].

Термин «тазовая боль» пришел в отечественную медицину из иностранных медицинских публикаций; в них тазовая боль рассматривается как синдром, служащий основой для дальнейшей дифференциальной диагностики. Следует признать, что сама по себе боль, без описания других, стереотипно связанных с ней признаков, представляет собой лишь отдельный симптом. Приходится сталкиваться с ситуацией не «боль-симптом», а «боль-болезнь» [10]. Одной из причин хронической тазовой боли является аденомиоз. Аденомиоз — это патологическое состояние, которое характеризуется наличием эктопических желез эндометрия и стромы в толще миометрия в сочетании с гиперплазией мышечных волокон [3; 9; 5]. Это заболевание характеризуется длительным и прогрессирующим течением, может приводить к репродуктивным нарушениям и является основной причиной тазового болевого синдрома, дисменореи и гиперменореи [19; 23].

Затраты, связанные с эндометриозом, являются высокими как с экономических, так и с социально-психологических позиций. Ежегодный экономический ущерб от эндометриоза в США составляет около 22 млрд долларов, что значительно выше, чем при болезни Крона (865 млн долларов) или мигрени (13—17 миллиардов долларов) [21; 15]. Кроме того, симптомы, связанные с эндометриозом, имеют негативное влияние на физическое, психическое и социальное благополучие женщин.

Оценка распространенности аденомиоза широко варьировала — от 5 до 70%, со средней частотой аденомиоза с гистерэктомией приблизительно от 20 до 30%. Однако новые отчеты, использующие для диагностики критерии магнитно-резонансной терапии (МРТ), показывают, что болезнь может вызвать дисменорею и ХТБ у подростков и у женщин молодого репродуктивного возраста [2; 13; 18]. Женщины с аденомиозом имеют неблагоприятный преморбидный фон, и каждая вторая страдает нейropsychическими и вегето-сосудистыми нарушениями [13; 20].

Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы при аденомиозе в сочетании с хроническим психоэмоциональным напряжением негативно сказывается на менструальной функции женщины, проявляется дисменореей, формированием ХТБ, диспареунией, бесплодием [26].

Исследование, проведенное в Англии [4; 17], показало, что частота ХТБ у женщин составляет 24%. По данным исследования американских ученых, ХТБ испытывают 4,7% женщин США, и 61% женщин не знают причины своего страдания [16; 17]. Амбулаторные визиты по поводу ХТБ обходятся США в 881,5 млн долларов в год. В 10% случаев болевой синдром служит поводом для направления больной к гинекологу. В 10—12% случаев он является показанием к гистерэктомии и от 10 до 35% — лапароскопии [5, 21].

В последнее время, особенно во франко- и испаноязычных медицинских кругах, значительно изменился подход к патогенезу, диагностике и лечению заболеваний органов малого таза, осложненных ХТБ. Прежде всего, он стал комплексным или, как говорят в Европе, «мультимодальным» [6], поскольку органы малого таза тесно связаны между собой, часто имеют общую афферентную и эфферентную иннервацию, кровообращение, мышечно-связочный аппарат, поражение одного органа часто вовлекает в патологический процесс другие [16].

Некоторыми авторами высказывается мнение об отсутствии взаимосвязи между стадией распространения аденомиоза, длительностью заболевания и клиническими проявлениями ХТБ [1; 14].

Основными причинами формирования синдрома ХТБ при различных гинекологических заболеваниях следует считать расстройства регионарной и внутриорганной гемодинамики, нарушение тканевого дыхания с избыточным образованием продуктов клеточного метаболизма, воспалительные, дистрофические и функциональные изменения в периферическом нервном аппарате внутренних половых органов и вегетативных симпатических ганглиях. Очевидно, что стабилизация и усугубление болевых ощущений, т.е. по сути дела формирование синдрома ХТБ, происходит при взаимодействии различных факторов, среди которых немало важное значение имеют тип развития личности женщины, особенности ее образа жизни, уровень интеллекта и т.д. [12; 16; 17].

Современная теория боли объясняет формирование хронической боли дисфункцией нервных путей и центров, контролирующих поток болевых импульсов [2]. В одних случаях главную роль играет снижение активности антиноцицептивной системы, в других — феномен сенситизации нейронов, в третьих — развитие нейрогенного воспаления, поддерживаемого постоянной нервной им-

пульсацией и продукцией вещества P, пептида, кодируемого геном кальцитонина, фактора роста нервов и нейрокининов в пораженном органе [11]. В развитии ХТБ при эндометриозе, вероятно, участвуют все три из механизмов боли — ноцицептивные, воспалительные и нейропатические [8; 13; 24].

По данным литературы, непосредственными причинами ХТБ при аденомиозе являются: увеличение плотности нервных окончаний в области эндометриоидных гетеротопий; гипериннервация в эндометрии; нарушение структуры нервов вследствие глубокой стромальной инвазии тканей; прорастание периферических нервов (сенсорных/симпатических) — сенситизация; дисбаланс сенсорной и симпатической иннервации и соответствующих нейротрансмиттеров [2; 5; 7; 24]; центральная сенситизация (инициация & поддержание); региональная атрофия серого вещества головного мозга в ключевых зонах болевого матрикса (R(regio) cingulategyrus, R. putamen, R. posteriorinsule, thalamus) [5]; циклические кровотечения в просвет эндометриоидных гетеротопий; гормональные изменения; локальное воспаление; повышение концентрации в перитонеальной жидкости компонентов, участвующих в развитии боли; экспрессия эндометриоидными гетеротопиями генов, участвующих в формировании ХТБ [11; 20]; стресс; повышенная экспрессия окситоциновых рецепторов в матке при аденомиозе, ведущая к повышенной сократительности матки.

В последнее время появились работы, в которых указывается на особую роль в патогенезе ХТБ при аденомиозе нарушений ангиогенеза. Тот факт, что некоторые нервные волокна не связаны с кровеносными сосудами, дает основание предполагать, что их рост обусловлен дополнительными импульсами, например, медиаторами воспаления. Актуален вопрос о механизме хронизации боли. Некоторые исследователи считают, что болевые кризы сопряжены, как правило, с нервно-психическими, физическими перегрузками и переохлаждением. При этом тазовые боли возникают как результат конвергенции трех патологических процессов: а) снижение порога болевой чувствительности; б) возникновение стойких генераторов патологической полимодальной афферентной импульсации; в) стойкие нарушения эфферентной импульсации. Эти изменения способствуют возникновению в ноци- и антиноцицептивной системах своеобразной патодинамической суперсистемы типа порочного круга, функционирование которой и обуславливает развитие симптомокомплекса, объединяемого в понятие синдрома тазовых болей [24; 27]. Согласно одной из теорий развития боли, у женщин с аденомиозом, ХТБ возникает в результате компрессии нервов очагами аденомиоза.

Предполагается также роль фактора роста нервов (NGF — nerve growth factor) в зоне повреждения, поскольку наличие глубоких очагов аденомиоза было ассоциировано с повышением экспрессии данного фактора роста и развитием боли.

Однако при этом не было установлено наличие связи между количеством нервных волокон и выраженностью болевого синдрома. Известно, что основными тормозными рецепторами в центральной нервной системе являются ГАМК-эргические рецепторы — рецепторы, эндогенным агонистом которых является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Индуцирование аденомиоза у мышей приводит

к потере ГАМК эргического торможения, проявляемого уменьшением глутамат-декарбоксилазу — 65 экспрессирующих нейронов в большом ядре шва в продолговатом мозге, что может коррелировать с повышенной гипералгезией [22; 26; 28]. Эти данные указывают на роль нейропатического компонента выраженности боли при аденомиозе.

Основным носителем нервов в матке и потенциальной причиной формирования гипералгезии при аденомиозе является миометрий. Учитывая, что мишенями иннервации в стенке матки являются сосуды и гладкие миоциты, а также наличие при аденомиозе превалирования присутствия нервов не только вокруг очагов аденомиоза, но их рост вдоль крупных и мелких сосудов миометрия, следует констатировать тесную ассоциацию между увеличением количества нервов и стимуляцией ангиогенеза.

Формирование болевого синдрома при аденомиозе может быть обусловлено комбинацией трех механизмов: изменением нейрогуморальной регуляции; стимуляцией роста нервов и сосудов, воспалительным ремоделированием миометрия на фоне нарушения кровообращения и склерозирования сосудов, что в совокупности приводит к нарушению нейроиммунных отношений, предопределяющих повышение количества и чувствительности ноцицепторов на фоне хронического иммуновоспалительного процесса, в эндометрии и миометрии [25].

Таким образом, синдром ХТБ при эндометриозе представляет одну из наиболее актуальных проблем современной гинекологии, поскольку является не только сложной медицинской, но и социально-экономической проблемой, интерес к которой возрастает по мере получения новых данных и обусловлен неуклонным ростом заболеваемости [25].

Несмотря на определенные успехи в исследовании отдельных сторон патогенеза, диагностики и лечения эндометриоза различной локализации, эта проблема не утратила своей актуальности. Перспективным представляется новый подход — изучение аденомиоза на уровне дифференцированных характеристик различных по активности форм заболевания [26]. Поэтому перспективным представляется изучение эффективности лечения тазовой боли и уменьшение экономических затрат на лечебно-профилактические мероприятия у пациенток с аденомиозом путем разработки оптимальных патогенетически обоснованных схем лечения и профилактики.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- [1] Abbott J., Hawe J., Hunter D. et al. Laparoscopic excision of endometriosis a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 82. P. 878—884.
- [2] Brawn J., Morotti M., Zondervan K.T. et al. Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis. *Hum. Reprod. Update.* 2014. Vol. 20. Iss. 5. P. 737—747.
- [3] Cardozo E.R., Clark A.D., Banks N.K. et al. The estimated annual cost of uterine leiomyoma in the United States. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 206. Iss. 3. P. 234—239.
- [4] Chernuha G.E. Endometriosis and chronic pelvic pain: Causes and Consequences. *Problems of reproduction.* 2011. No. 5. P. 83—89.

- [5] Damirov M.M., Oleinikova O.N., Mayorov O.V. Endometriosis: a view of the practitioner: monograph. Publishing BINOM, 2013. P. 152.
- [6] Dijk L.J., Nelen W.L., D'Hooghe T.M. et al. The European Society of Human Reproduction and Embryology guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis: an electronic guideline implementability appraisal. *Implement. Sci.* 2011. Vol. 19. Iss. 6. P. 7.
- [7] Garcia L., Isaacson K. Adenomyosis: review of the literature. *J. Minim. Invasive. Gynecol.* 2011. Vol. 18. Iss. 4. P. 428—437.
- [8] Giudice L.C. Clinical practice: endometriosis. *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. P. 2389—2398.
- [9] Gynecology. Guide to practical training: a manual. Ed. V.E. Radzinsky. 3rd edition, revised and enlarged. 2013. P. 552.
- [10] Harchenko Yu.A. Adequate assessment of pain — the key to successful treatment eè. *Univer-sum: Medicine and Pharmacology: elektron. nauchn. Zh.* 2014. Vol. 4. Iss. 5.
- [11] Koninckx P.R., Ussia A., Adamyan L. et al. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98. P. 564—571.
- [12] Laschke M.W. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle. *Hum. Reprod. Update.* 2012. Vol. 18. Iss. 6. P. 682—702.
- [13] Levakov S.A., Hamoshina M.B. Endometriosis: a world breakthrough in medical treatment. *The editorial board Status Praesens.* 2012. P. 1—16.
- [14] Mehaseb M.K., Panchal R., Taylor A.H. et al. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis. *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. P. 2228—2235.
- [15] Neil P.J., Lone Hummelshoj. For the World. Consensus on current management of endometriosis. Endometriosis Society Montpellier Consortium. *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28. Iss. 6. P. 1552—1568.
- [16] Neumark A.I., Shelkovnikova N.V. The combination of interstitial cystitis and adenomyosis in women with chronic pelvic pain syndrome. *Urology.* 2011. No. 5. P. 10—14.
- [17] Neumark A.I., Shelkovnikova N.V. Urogynecological parallels in pelvic pain syndrome. *Proceedings of the II Congress of urologists with international Siberia. participation.* 2013. P. 122.
- [18] Nnoaham K.E., Hummelshoj L., Kennedy S.H. et al. World endometriosis Research Foundation Women is Health Symptom Survey Consortium. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: result from a multicenter study. *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98. Iss. 3. P. 692—701.
- [19] Sidorova I.S., Hunanian A.L. The differentiated approach to the treatment of adenomyosis. *Obstetrics, gynecology and reproduce.* 2011. No. 2. P. 16—20.
- [20] Sidorova I.S., Orazov M.R., Seagull A.V. et al. Relief of chronic pelvic pain caused by adenomyosis, a new generation of progestogen. *Obstetrics, gynecology and reproduction.* 2014. No. 3. P. 6—10.
- [21] Simoens S. et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. P. 1292—1299.
- [22] Sorokin A.V., Radzinsky V.E., Morozov S.G. The role of nonspecific immunity in the development of adenomyosis. *Pathological Physiology and Experimental Therapy.* 2011. No. 4. P. 38—41.
- [23] Taran F.A., Stewart E.A., Brucker S. Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2013. Vol. 73. Iss. 2. P. 924—931.
- [24] Trioloa O., Laganà S., Sturlese E. Chronic Pelvic Pain in Endometriosis. *J. Clin. Med. Res.* 2013. Vol. 5. Iss. 3. P. 153—163.
- [25] Vercellini P., Vigano P., Somigliana E. et al. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014. Vol. 10. Iss. 5. P. 261—275.

- [26] Verit F.F., Yucel O. Endometriosis, leiomyoma and adenomyosis: the risk of gynecologic malignancy. *Asian Pac. J. Cancer. Prev.* 2013. Vol. 14. Iss. 10. P. 5589—5597.
- [27] Wang Y., Qu Y., Song W. Genetic variation in COX-2-1195 and the risk of endometriosis and adenomyosis. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 42. Iss. 2. P. 168—172.
- [28] Zhang X.M., Huang X.F., Xu H. et al. Endometriosis: a consequence of varying injuries to pelvic autonomic nerves. *Fertil. Steril.* 2012. Vol. 98. Iss. 6. P. 543—546.

## **THE MODERN CONCEPT OF THE PATHOGENESIS OF CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME INDUCED ADENOMYOSIS**

**M.R. Orazov<sup>1</sup>, Y.R. Bikmaeva<sup>1</sup>, D.S. Novginov<sup>1</sup>,  
E.I. Babayeva<sup>1</sup>, D.G. Aryutin<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia  
*Miklukho-Maklay str., 6, Moscow, Russia, 117198*

<sup>2</sup>Clinical Hospital № 29  
*Gospitalnaya Sq., 2, Moscow, Russia, 111020*

Chronic pelvic pain (CPP) is a significant public health problem affected women in the world. Although many pathologies are associated with CPP, the pain experienced is often disproportionate to the extent of disease identified and frequently no pathology is found (chronic pelvic pain syndrome). Adenomyosis — a pathological condition characterized by the presence of ectopic endometrial glands and stroma in the myometrium thickness combined with hyperplasia of muscle fibers [6]. The syndrome of chronic pelvic pain of endometriosis is one of the most urgent problems of modern gynecology [8]. The evidence reviewed in this paper demonstrates that CPP is associated with significant central changes women. Moreover, the presence of these changes has the potential to both exacerbate symptoms and to predispose these women to the development of additional chronic conditions.

**Key words:** adenomyosis, chronic pelvic pain syndrome