

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ, ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРУЕМОЕ, ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТАЗОВОЙ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ С 1-ЛЕТНИМ ПЕРИОДОМ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

Резюме

Цель исследования: Синдром хронической тазовой боли у мужчин имеет неопределенную этиологию и его лечение зачастую является неудовлетворительным. Существуют данные, показывающее, что данный симптомокомплекс может быть следствием дисфункции мышц дна малого таза и/или гиперчувствительности/воспаления нервов. Мы предположили, что применение электромагнитной терапии может оказать нейромодулирующий эффект при спазме мышц тазового дна и повышенной нервной чувствительности.

Материалы и методы: После диагностики по методу Стамея, мужчины с диагностированным простатитом категории III по данным Национального института заболеваний ЖКТ, почек и диабета были рандомизированы для получения активной электромагнитной или плацебо терапии. Активная терапия включала в себя 15 минут стимуляции мышц тазового дна с частотой 10 Гц, с последующей стимуляцией 15 минут с частотой 50 Гц, дважды в неделю в течение 4 недель. Состояние больных оценивалось относительно исходного через 3 месяца и через 1 год после лечения с использованием методов визуальной аналоговой оценки.

Результаты: Был обследован 21 мужчина, со средним возрастом 47.8 лет (от 25 до 67). Через 3 месяца и через 1 год среднее значение показателей значительно снизилось в группе, получавшей активное лечение ($p < 0.05$), в отличие от плацебо группы, в которой не наблюдалось значительных изменений ($p > 0.05$). Дополнительное обследование больных получавших активное лечение показало значительное облегчение тазового болевого синдрома.

Закключение: Новый метод терапии тазового дна является многообещающим и неинвазивным способом лечения синдрома хронической тазовой боли у мужчин.

Ключевые слова: тазовая боль, электромагнитный, простата, боль, простатит.

Неуточненная этиология простатита и отсутствие прогнозируемого ответа на проводимую терапию делают его лечение требующим определенного упорства. В национальном исследовании врачебных посещений в США было выявлено, что простатит является причиной 8% обращений к врачу по поводу урологических проблем и в 1% выявляется при первичном посещении врача.¹ Эти данные свидетельствуют о значительной проблеме, что соотносится с более ранними данными о 2 миллионах случаях обращения за врачебной помощью по стране ежегодно.² В целом, сообщаемая частота симптомов, свидетельствующих о простатите составляет от 2.7% в восточных странах до 14.2% в странах Северной Европы.^{3,4} В 1995 году Национальный институт заболеваний ЖКТ, почек и диабета (NIDDK) пришел к соглашению в определении и классификации синдромов простатита.⁵ Эти данные составили основу последующих исследований в области патофизиологии заболевания и эффективности методов его лечения.

Самым частым и самым плохо изученным синдромом простатита является категория III или синдром хронической тазовой боли (СХТБ). Показано, что у мужчин с СХТБ значительно повышено содержание лейкоцитов в моче и секрете предстательной железы, в сравнении со здоровыми людьми того же возраста, в то время как тяжесть воспаления и инфицирования не коррелирует с тяжестью симптомов заболевания.^{6,7} Отсутствие прямой связи между воспалением и тяжестью клинической картины также приводится в исследованиях гистопатологии предстательной железы, при которых среднее или тяжелое воспаление было выявлено только у 5% мужчин с СХТБ.⁸

Сопутствующим фактором в патофизиологическом развитии СХТБ может являться затрудненное опустошение мочевого пузыря. Симптоматическое облегчение наступает при назначении альфа-блокаторов, что также сопровождается уменьшением болевого симптома.⁹ Таким образом, мышечный тонус уретры/сфинктера может играть существенную роль в развитии боли у мужчин с СХТБ.

Несмотря на приведенные исследования, патофизиологические изменения остаются малоизвестными, при этом нейрогенное воспаление может быть одной из причин возникновения синдрома. Данные изменения являются следствием сложного взаимодействия между центральной и периферической нервной системой и иммунной системой, что приводит к высвобождению нейромедиаторов, которые активируют рецепторы специфических клеток, включая тучные клетки, клетки Лангерганса, клетки эндотелия микрососудов, фибробласты и лейкоциты. Концепция нейрогенного воспаления и его влияния на функцию тучных клеток, сосудистый тонус и высвобождение лейкоцитов в патофизиологии СХТБ представляет собой новый и интригующий подход к дальнейшим исследованиям в этой области.^{10,11} Также, определенную роль в объяснении особенностей формирования болевого синдрома при СХТБ может играть роль пуриnergических сигналов при высвобождении АТФ из уротелия и стимуляция субэпителиальных P2X3 пуриnergических рецепторов.¹²

Традиционное лечение направлено на длительный прием дорогостоящих антибиотиков широкого спектра действия, в основном хинолонов, с или без сочетанного приема альфа-блокаторов или противовоспалительных препаратов. Постепенное назначение препаратов этих групп приводит к улучшению заболевания.¹³ Также, описан положительный эффект при назначении финастериды при лечении больных СХТБ.¹⁴

На рубеже 19 века при лечении заболеваний поверхностных органов, сопровождающихся симптомом хронической боли, например при болезненных злокачественных язвах, применялась стимуляция электротоком или электромагнитная стимуляция. Анальгезирующее действие пульсирующих электромагнитных полей с целью облегчения тазовой боли изучалось у женщин с травмой тканей и хронической болью.^{15,16} Стоит отметить, что большинство исследований в области электромагнитной стимуляции таза были посвящены лечению стрессовому и острому недержанию мочи.

Несмотря на неопределенную этиологию заболевания существуют данные, свидетельствующие, что симптомокомплекс при СХТБ может быть частично объяснен дисфункцией мышц тазового дна и/или нейрогенной гиперчувствительностью /воспалением. Мы предполагаем, что воздействие переменного электромагнитного поля на область промежности больного может привести к возбуждению нервов и стимуляции мышц тазового дна, что снимет мышечный спазм и нейрогенную

гиперчувствительность/воспаление, восстанавливая, таким образом, нормальную деятельность мышц тазового дна.

Материалы и методы

Для участия в исследовании влияния электромагнитной терапии тазового дна были приглашены 21 мужчина с диагнозом синдрома простатита стадии IIIA и IIIB по шкале NIDDK. Вступительным критерием был возраст 70 лет и менее, и полное прохождение процедуры Стамея для исключения инфицирования урологической микрофлорой. Больные с раком простаты исключались по показателям простатического специфического антигена, результатам пальцевого исследования прямой кишки и данным биопсии. Также исключались больные с анамнестическими данными лучевой терапии органов таза.

Каждый больной до участия в исследовании прошел несколько циклов лечения без положительного результата, которые состояли в различных курсах антибактериальной терапии, применении альфа-блокаторов и антидепрессантов. После получения информированного согласия на участие в исследовании больные были с помощью специального компьютерного генератора рандомизированы и разделены на рабочую и плацебо группы. Больные были предупреждены о сути исследования, схеме исследования и возможности их попадания в группу плацебо. Больные не были информированы о деталях воздействия и местных ощущениях в тазу, которые возникают при воздействии, чтобы не нарушить эксперимента.

Всем больным было предложено заполнить аналоговую анкету оценки симптомов (VAS), состоящую из 5 вопросов о болевом симптоме и 4 вопросов об урологических симптомах (см. Приложение). Анкеты VAS были взяты из анкеты индекса тяжести симптомов, разработанного Никелем и Соренсеном.¹⁷ Вопрос относительно возникновения боли при пальцевом исследовании прямой кишки был исключен, так как опрос проводился в закрытом режиме, и клиническая оценка соответствия была невозможна. Каждый вопрос оценивался от 0 (отсутствие симптомов) до 10 (тяжелая форма), составляя общий счет от 0 до 90. Повторный счет тяжести симптомов у больных проводился через 3 месяца и через 1 год после лечения двойным слепым способом, индивидуальная оценка данных у получавших активное лечение проводилась без указания личности участника эксперимента.

Режим активного лечения состоял из 2 сеансов в неделю в течение 4 недель (всего 8 сеансов). В течение каждого получасового сеанса больного просили сесть на середину электромагнитного кресла Neotonus™ для 2 последовательных 15-минутных воздействий (рис. 1). Частота воздействия устанавливалась на 10 Гц в течение первого 15-минутного периода и повышалась до 50 Гц во время второго 15-минутного периода. Целью такой последовательности было постепенное возрастание частоты воздействия. Больным, получавшим плацебо, был проведен курс мероприятий, аналогичный активному лечению, за исключением активного воздействия со стороны лечебного устройства. Вместо этого на устройстве включался вентилятор и звуковой модулятор, воспроизводящий звуки прибора, аналогичные таковым при активном исследовании. Обе группы больных получали активную и плацебо терапию в разные дни для исключения возможности обсуждения эксперимента между отдельными его

участниками, которые могли бы нарушить структуру эксперимента. Статистический анализ проводился с помощью критерия Стьюдента.

*Рисунок 1. Электромагнитное кресло Neotonus™.
Опубликовано с согласия компании Neotonus™.*

Результаты

В исследовании приняли участие 21 мужчина со средним возрастом 47.8 лет (от 25 до 67). Из 21 человека 11 были отобраны в группу, получавшую активное лечение, и 10 человек в группу, получавшую плацебо. Четыре человека не смогли продолжать участие в эксперименте и выбыли до окончания 4-недельного лечения, включая одного в рабочей группе и 3 в группе плацебо. Данные полученные от этих больных не участвовали в анализе. Данные в период наблюдения после лечения были получены от 17 человек через 3 месяца (10 в рабочей группе и 7 в группе плацебо) и от 13 человек через 1 год (8 и 5, соответственно).

При анализе средних значений по шкале оценки симптомов между рабочей и плацебо группами наблюдались значительные различия. В группе, получавшей активное лечение было выявлено выраженное снижение показателей симптоматики с 38.8 из 90 в начале исследования до 26.4 из 90 через 3 месяца после исследования (95% CI 0.9 до 21.9, $p < 0.05$) и до 24.0 из 90 через 1 год (95% CI 0.15 до 30.85, $p < 0.05$). В плацебо группе статистически достоверных различий в показателях симптоматики не наблюдалось, при этом показатели практически не изменились с 39.3 из 90 в начале исследования, 42.4 из 90 через 3 месяца (95% CI -1.7 до 22.37, $p > 0.05$) и 33.6 из 90 через 1 год (95% CI -32.66 до 28.26, $p > 0.05$, рисунок 2).

При дифференцированном анализе индекса болевых симптомов и индекса урологических симптомов наблюдались схожие улучшения в группе, получавшей активное лечение. У больных в рабочей группе показатели болевой симптоматики значительно снизились с 21.7 из 50 до 14.7 из 50 через 3 месяца (95% CI 3.57 до 12.43, $p < 0.05$) и до 11.9 из 50 через 1 год (95% CI 2.8 до 18.7, $p < 0.05$). Среднее значение показателей болевой симптоматики в группе плацебо осталось практически неизменным в аналогичные периоды – 21.1 из 50 в начале исследования, 22.4 из 50 через 3 месяца (95% CI -16.38 до 13.8, $p > 0.05$) и 18 из 50 через 1 год (95% CI - 22.6 до 19.8, $p > 0.05$, рисунок 3).

Средний показатель урологических симптомов у больных, получавших активное лечение, также значительно снизился с 17.1 из 40 при начале лечения до 11.7 из 40 через 3 месяца (95% CI 1.2 до 12.4, $p < 0.05$). При этом, несмотря на то, что через 1 год среднее значение показателя урологических симптомов все еще сохранялось ниже исходного значения, данные улучшения уже не носили характер статистически достоверных. При исследовании показателей урологической симптоматики в группе плацебо значительных улучшений выявлено не было, при исходном значении показателя 18.9 из 40 при начале исследования, он составил 19.3 из 40 через 3 месяца (95% CI - 6.5 до 5.64, $p > 0.05$) и 15.6 из 40 через 1 год (95% CI -11.83 до 10.23, $p > 0.05$, рисунок 4).

Значительных побочных эффектов при проведении исследования не наблюдалось. У одного больного в рабочей группе была диагностирована транзиторная парестезия длительностью 48 часов, которая впоследствии полностью исчезла.

Рисунок 2. Средние значения показателей шкалы VAS в отношении болевого и урологических симптомов на начало исследования, через 3 месяца, через 1 год в рабочей и плацебо группах.

Рисунок 3. Среднее значение показателя болевого симптома на начало исследования, через 3 месяца, через 1 год.

Рисунок 4. Среднее значение показателя урологических симптомов в рабочей и плацебо группах.

Обсуждение

В данном пилотном исследовании мы проверили гипотезу, что нейромышечная дисфункция/нейрогенное воспаление может привести к развитию некоторых симптомов СХТБ (NIDDK, категория IIIA и IIIB), при этом данная дисфункция может быть частично компенсирована неинвазивным методом локальной электромагнитной терапии. У больных, получавших активное лечение, в сравнении с больными в группе плацебо, наблюдалось стойкое улучшение клинической картины заболевания.

Через 3 месяца и через 1 год у 40% больных в группе, получавшей активное лечение, наблюдалось статистически достоверное снижение усредненных показателей, в сравнении с отсутствием изменений в группе плацебо. Дальнейший анализ показателей болевого симптома и показателей урологических симптомов выявил, что наибольшее улучшение, сохранявшееся в течение года, было достигнуто в снижении болевого симптома у мужчин, получавших активное лечение. Через 3 месяца в рабочей группе также наблюдалось выраженное улучшение урологической симптоматики, несмотря на то, что амплитуда положительной динамики была менее выраженной, чем в лечении болевого симптома (приблизительно 30%). При этом через 1 год после лечения достоверных отличий от исходных показателей выявлено не было. Стоит отметить, что в группе плацебо аналогичного изменения показателей выявлено не было. Несмотря на то, что мы не проверяли эффективность слепых показателей эксперимента в плацебо группе, мы считаем, что выявленная разница в показателях достоверно свидетельствует о реальной эффективности воздействия на механизмы, которые еще предстоит изучить. Так как данное исследование является пилотным, количественный анализ эффективности слепого метода исследования рабочей и плацебо групп не проводился, при этом в будущем он должен стать составной частью любого исследования в данной области. Стоит отметить, что через год после окончания исследования больные обеих групп спрашивали о своем прохождении активного или плацебо лечения. Этот факт дополнительно убедил нас в эффективности слепого метода. Невозможность получения годовых данных периода наблюдения от всех больных, участвовавших в эксперименте, по меньшей мере, частично отражает отношение городского населения, среди которого проводилось данное исследование.

Несмотря на то, что истинная природа СХТБ продолжает оставаться неизвестной, появляются данные о более предположительном участии механизма мышечной/нервной дисфункции в нижних отделах мочевыводящих путей, чем воспалительного процесса в предстательной железе, что подтверждается результатами гистологических заключений и несостоятельностью антибактериального лечения по данным многоцентровых рандомизированных, плацебо контролируемых исследований.^{8,18} В поддержку теории, что данный синдром может быть следствием спазма проксимального сфинктера говорит улучшение клинической симптоматики у мужчин, получавших лечение альфа-блокаторами.^{13,19} Тем не менее, механизмы нейрогенного воспаления и в особенности сложное взаимодействие между центральной и периферической нервной системой и эндокринной системой, а также их воздействие на иммуномодулирующие механизмы могут раскрыть причину тазовой боли у мужчин с СХТБ. Модификация/блокирование этих механизмов путем электромагнитной стимуляции может объяснить значительное улучшение клинической картины заболевания у мужчин, получавших активное лечение. С нарушением цикла мышечного спазма и нервной гиперчувствительности/воспаления восстанавливается нормальная мышечная активность тазового дна. Это может также объяснить длительность достигнутого положительного эффекта. Другим возможным объяснением, по данным исследований интерстициального цистита, может быть повышенная чувствительности пуринаргических рецепторов $p2X_3$, которая снижается или компенсируется при лечении СХТБ.¹² Воздействие на данный патологический механизм может объяснить наибольшую положительную динамику в отношении болевого симптома.

На настоящий момент лечение с помощью электромагнитной стимуляции наиболее часто применяется при остром и стрессовом недержании мочи у женщин. Применяемые в данном лечении частоты воздействия составляют 10 и 50 Гц. Эти данные были использованы нами при проведении II фазы нашего исследования. Можно предположить, что воздействие на одной частоте будет удовлетворительным и уменьшит время воздействия, приводя к удешевлению процедуры. Воздействие при частоте 20 Гц успешно применяется при лечении гиперрефлексии детрузора, свидетельствуя о функциональном ответе мышечных сфинктеров таза и снижении гиперрефлексии детрузора, возможно посредством активации восходящих волокон полового нерва, блокирующих парасимпатический моторный нерв детрузора в дуге спинномозгового рефлекса.²⁰ Если переменное электромагнитное поле воздействуя на тонус проксимального сфинктера обладает эффективностью в лечении СХТБ, частоты с высокими значениями в данной зоне могут быть более эффективны.

Электромагнитное кресло воздействует на механизмы подавления боли иными способами, чем чрескожное электрическое стимулирование нервов: 1) Это не привело бы к улучшению урологической симптоматики. 2) Чрескожное электрическое стимулирование нервов проводится на более высокой частоте в 120 Гц. Неинвазивная природа электромагнитного воздействия и возможность при необходимости свободного повтора процедуры, равно как и возможность ее проведения в офисных условиях, делает этот метод наиболее привлекательным для больных и врачей.

Заключение

В данном двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании мы показали безопасный, эффективный и современный метод неинвазивной стимуляции тазового дна

с целью лечения симптомов СХТБ с помощью электромагнитного кресла. Последующее улучшение клинической картины, выявленное через 3 месяца после исследования у больных с анамнестически резистентной к другим видам лечения формой заболевания, обладало продолжительным действием до 1 года у большинства больных. Дальнейшие многоцентровые исследования должны полностью оценить эффективность данного вида лечения и выявить оптимальную частоту стимуляции, равно как и необходимость повторного применения данного метода у больных с начальной резистентностью к нему. Как способ первичной оценки данных эти исследования должны включить в себя индекс оценки Синдрома хронической тазовой боли Национального института здравоохранения, который на момент проведения данного исследования еще не был опубликован.

Роберт Редферн помогал проводить статистический анализ данных. Компания Neotonus™ предоставила электромагнитное кресло.

Приложение: шкала оценки VAS

Каждый симптом должен быть оценен от 0 (бессимптомно) до 10 (тяжелая форма)

- 1) Боль или дискомфорт в половом члене, яичках или мошонке
- 2) Боль или дискомфорт в промежности (область на которой вы сидите, от яичек до ануса)
- 3) Боль или дискомфорт надлобковой области, зоне мочевого пузыря
- 4) Боль или дискомфорт при эякуляции
- 5) Боль или дискомфорт в пояснице, паху или бедрах
- 6) Болезненное или затрудненное мочеиспускание (странгурия)
- 7) Учащенное мочеиспускание (частота)
- 8) Затрудненное удержание мочи (срочность)
- 9) Жжение при мочеиспускании (дизурия)